

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕЛСОФ, 400мг/100мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит действующие вещества софосбувир – 400 мг, велпатасвир (в виде премикса с коповидоном) – 100 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой синего цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и гравировкой «S21» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Велсоф показан для лечения хронического вирусного гепатита С (ВГС) у взрослых и детей с массой тела не менее 30 кг (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Велсоф должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения ВГС.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Велсоф для взрослых и детей с массой тела не менее 30 кг составляет одну таблетку один раз в день.

Применение комбинации софосбувир/велпатасвир возможно у детей с 3 лет.

Препарат Велсоф не предназначен для лечения детей с массой тела менее 30 кг, так как препарат Велсоф, 400мг/100мг, таблетки, покрытые оболочкой, не может обеспечить режим дозирования лекарственного препарата у детей с массой тела менее 30 кг.

Для лечения хронической инфекции, вызванной ВГС у детей в возрасте от 3 лет и старше, и весом менее 30 кг используют комбинацию софосбувир/велпатасвир 200мг/50мг в виде таблеток или лекарственную форму в виде гранул – 150мг/37,5мг.

Таблица 1. Рекомендуемое лечение для взрослых с массой тела не менее 30 кг и его продолжительность для всех генотипов ВГС

Пациенты ^a	Лечение и продолжительность
Пациенты без цирроза печени и пациенты с компенсированным циррозом печени	Велсоф в течение 12 недель Включение рибавирина в схему лечения можно рассматривать для пациентов с генотипом 3 с компенсированным циррозом (см. раздел 5.1).
Пациенты с декомпенсированным циррозом печени	Велсоф + рибавирин в течение 12 недель

а - включает пациентов, одновременно инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и пациентов с рецидивирующей ВГС-инфекцией после трансплантации печени (см. раздел 4.4).

При назначении Велсоф в сочетании с рибавирином следует обращаться также к общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) рибавирина.

Рекомендуется следующая дозировка, когда суточная доза рибавирина разделяется на два приема и принимается с пищей.

Таблица 2. Руководство по дозированию рибавирина при назначении с препаратом Велсоф пациентам с декомпенсированным циррозом

Пациенты	Доза рибавирина
Пациенты с циррозом печени класса В по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт в периоде до трансплантации	1000 мг в день для пациентов с массой тела < 75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела ≥ 75 кг
Пациенты с циррозом печени класса С по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт в периоде до трансплантации	Начальная доза 600 мг, которую можно титровать до максимальных доз 1000/1200 мг (1000 мг для пациентов с массой тела < 75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела ≥ 75 кг), если они хорошо переносятся. Если начальная доза плохо переносится, дозу следует по клиническим показаниям уменьшить на основании уровней гемоглобина
Пациенты с циррозом класса С по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт в периоде после трансплантации	

В случае использования рибавирина при компенсированном циррозе печени у инфицированных ВГС генотипа 3 взрослых пациентов (до или после трансплантации) рекомендуемая суточная доза рибавирина составляет 1000/1200 мг (1000 мг для взрослых пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг — для взрослых пациентов с массой тела 75 кг или более). По вопросам коррекции дозировки рибавирина следует обращаться к ОХЛП, содержащего рибавирин.

Таблица 3. Схема и продолжительность лечения Велсофом в таблетках, рекомендуемые для детей в возрасте от 3 до <18 лет, инфицированных вирусом гепатита С любого генотипа*

Масса тела (кг)	Дозирование препарата Велсоф	Суточная доза софосбуви-ра/велпатасвира	Рекомендуемый режим лечения
≥ 30	Одна таблетка 400мг/100мг один раз в день	400мг/100мг в день	Приём софосубви-ра/велпатасвира на протяжении 12 недель
≤ 30	Не применимо	200мг/50мг	

*Для пациентов детского возраста с массой тела менее 30 кг следует использовать другие лекарственные препараты, содержащие софосбувир/велпатасвир. Для терапии хронической инфекции, вызванной ВГС у детей в возрасте 3 лет и старше, имеющих трудности с проглатыванием таблеток, покрытых оболочкой, разработана форма софосбуви-ра/велпатасвира в виде гранул. В случае необходимости терапии детей с массой тела менее 30 кг, обратитесь к общим характеристикам лекарственных препаратов софосбуви-ра/велпатасвира, 200мг/50мг в виде таблеток и 150мг/37,5мг в виде гранул других производителей.

Пациентов необходимо предупредить, что, если рвота возникает в течение 3 часов после приема дозы лекарственного препарата Велсоф, следует дополнительно принять таблетку препарата. Если рвота возникла более чем через 3 часа после применения лекарственного препарата, дополнительный прием Велсоф не требуется (см. раздел 5.1).

Пациентов также следует инструктировать о том, что, если прием дозы Велсоф пропущен, то в интервале времени длительностью до 18 часов с момента последнего регулярного приема, таблетку следует принять как можно скорее, а следующая доза должна быть принята в обычное время. Если пропуск приема дозы Велсоф установлен спустя более 18 часов от момента последнего регулярного приема, пациент должен быть информирован о необходимости принять следующую дозу, дождавшись времени следующего регулярного её приёма. Пациентов следует предупреждать о недопустимости приема двойной дозы Велсоф.

Особые группы пациентов

Пациенты, ранее не ответившие на терапию с применением ингибиторов РНК-полимеразы NS5A

Возможно рассмотрение применения в течение 24 недель комбинации препаратов Велсоф+ рибавирин (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов изменения дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью изменения дозы Велсоф не требуется.

Безопасность и эффективность применения Велсоф у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл/мин/1,73 м²) или в терминальной стадии заболевания почек (ТСЗП), требующей гемодиализа, не оценивались (см. разделы 4.4, 5.1, 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировка дозы Велсофа у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (класс А, В или С по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт). Безопасность и эффективность софосбувира и велпатасвира оценивались у пациентов с циррозом класса В по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт, но не у пациентов с циррозом класса С по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Велсоф у детей в возрасте до 3 лет до сих пор не определены. Соответствующие данные отсутствуют (см. раздел 4.2).

Способ применения

Препарат для приема внутрь.

Пациентов следует проинформировать, что проглатывать таблетку необходимо целиком, с пищей или без неё (см. раздел 5.2). Таблетку с оболочкой из-за горького вкуса рекомендуется принимать, не разжевывая и не измельчая.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Применение в комбинации с мощными индукторами гликопротеина Р (Р-рг) и цитохрома Р450 (СYP) (карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином, рифампицином, рифабутином и препаратами зверобоя продырявленного) (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лекарственный препарат Велсоф не следует назначать одновременно с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир.

Тяжелая брадикардия и сердечная блокада

Описаны угрожающие жизни эпизоды тяжелой брадикардии и сердечной блокады, когда применение содержащих софосбувир схем сочеталось с назначением амиодарона. Обычно брадикардия возникала через несколько часов или дней, но описаны случаи более поздней ее манифестации, в основном – в течение 2 недель с момента начала лечения вирусного гепатита С.

Амиодарон следует применять пациентам, получающим препарат Велсоф, только в случаях, когда другие альтернативные антиаритмические препараты не переносятся или противопоказаны.

Если одновременное применение амиодарона признано необходимым, в течение первых 48 часов комбинированного приема препаратов пациентам должен быть обеспечен мониторинг сердечной деятельности в условиях стационара. После этого необходим ежедневный амбулаторный или осуществляемый пациентом самостоятельный контроль частоты сердечных сокращений на протяжении не менее 2 первых недель лечения.

Ввиду длительного периода полувыведения амиодарона описанный выше кардиомониторинг следует также проводить у пациентов, прекративших прием амиодарона в период предшествовавших нескольких месяцев, а также у пациентов, которым планируется начать лечение препаратом Велсоф.

Все пациенты, которые одновременно с приемом Велсоф или незадолго до такового принимают амиодарон, должны быть предупреждены о симптомах брадикардии, сердечной блокады и о том, что при их возникновении им следует срочно обратиться за медицинской помощью.

Ко-инфекция ВГС/ВГВ (вирус гепатита В)

Имеются сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В, некоторые из них имели летальный исход. Эти случаи наблюдались *во время* или *после* лечения противовирусными препаратами прямого действия. Перед началом лечения всем пациентам следует провести скрининг, направленный на выявление вирусного гепатита В. Пациенты, инфицированные одновременно вирусами гепатита В и С, подвержены риску реактивации вирусного гепатита В. Они должны быть под наблюдением и получать лечение в соответствии с действующими клиническими протоколами.

Пациенты, ранее не ответившие на терапию с применением ингибиторов РНК-полимеразы NS5A

Нет клинических данных, подтверждающих эффективность фиксированной комбинации (ФК) софосбувир/велпатасвир при лечении пациентов, которые не прошли курс терапии с использованием другого ингибитора NS5A. Однако, варианты, связанные с резистентностью (BCP) к ингибиторам NS5A, обычно выявляются у пациентов, не ответивших на предыдущее лечение с других ингибиторов NS5A. Фармакологические свойства велпатасвира *in vitro* и результаты лечения ФК софосбувир/велпатасвир у пациентов с исходным BCP NS5A и не получавших ингибиторы NS5A, позволили включить их в клиническое исследование ASTRAL. Применение в течение 24 недель комбинации препаратов софосбувир/велпатасвир + рибавирин для лечения может быть рассмотрено для пациентов с неэффективностью терапии, содержащей в схеме ингибиторы NS5A, для пациентов с

высоким риском прогрессирования заболевания, для пациентов, не имеющих альтернативных методов лечения.

Почечная недостаточность

Относительно пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации составляет менее 30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, сведения о безопасности ограничены. При отсутствии других вариантов лечения у этих пациентов Велсоф может быть использован без коррекции дозы (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2). Если Велсоф используется в комбинации с рибавирином, по вопросу лечения пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин рекомендуется также обратиться к описанию свойств лекарственного препарата, содержащего рибавирин (см. раздел 5.2).

Применение с умеренными индукторами P-gr и CYP

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами P-gr или CYP (например, окскарбазепин, модафинил, эфавиренц или рифапентин), могут снижать концентрацию софосбувира или велпатасвира в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта Велсоф. Совместное назначение таких лекарственных препаратов с Велсоф не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Применение с определенными схемами антиретровирусного лечения ВИЧ-инфекции

Было показано, что Велсоф усиливает воздействие тенофовира, особенно при использовании со схемой лечения ВИЧ-инфекции, содержащей тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетический активатор (ритонавир или кобицистат). Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне приема Велсоф и фармакокинетического активатора не изучена. Следует оценивать потенциальные риски и пользу от одновременного назначения Велсоф и комбинированной таблетки с фиксированной дозой, содержащей элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или тенофовир дизопроксил фумарат в сочетании с бустированным ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазавиром или дарунавиром). Проведение такой оценки особенно важно в случаях повышенного риска нарушения функции почек. Пациенты, получающие Велсоф одновременно с элвитегравиром/кобицистатом/эмтрицитабином/тенофовир дизопроксил фумаратом или тенофовир дизопроксил фумаратом и бустированным ингибитором протеазы ВИЧ, должны находиться под наблюдением на предмет своевременного выявления тенофовир-ассоциированных нежелательных реакций. За рекомендациями по мониторингу состояния почек следует обратиться к общей характеристике лекарственных препаратов, содержащих тенофовир дизопроксил фумарат, эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.

Применение у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом может наблюдаться потенцирование снижения уровня глюкозы в крови, что создает риск симптоматической гипогликемии после начала лечения вирусного гепатита С противовирусными препаратами прямого действия. Уровень глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом, начинающих противовирусную терапию препаратами прямого действия, подлежит тщательному мониторингу, особенно в течение первых 3 месяцев, а назначения препаратов, принимаемых пациентами в связи с сахарным диабетом, при необходимости должны быть скорректированы. Врач, проводящий лечение пациента по поводу сахарного диабета, должен быть информирован о времени начала противовирусной терапии препаратами прямого действия.

Цирроз со степенью тяжести класс C по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт

У пациентов с циррозом со степенью тяжести класс С по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт без-
опасность и эффективность применения ФК софосбувир/велпатасвир не оценивалась (см.
раздел 5.1).

Применение для лечения пациентов после трансплантации печени

Вопросы безопасности и эффективности использования Велсоф для лечения вирусного гепатита С у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не изучены. В ходе лечения Велсоф в рекомендуемой дозировке (см. раздел 4.2) в каждом конкретном случае следует руководствоваться оценкой соотношения потенциальных рисков и пользы.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку Велсоф содержит софосбувир и велпатасвир, любые взаимодействия, которые были идентифицированы с этими активными веществами индивидуально, могут возникать с Велсоф.

Потенциал Велсоф для воздействия на другие лекарственные препараты

Велпатасвир является ингибитором транспортеров лекарственных средств P-гр, белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), транспортных полипептидов органических анионов (OATP) 1B1 и OATP1B3. Совместное применение Велсоф с лекарственными препаратами, которые являются субстратами этих транспортеров, может увеличить воздействие таких лекарственных препаратов. В таблице 3 приведены примеры взаимодействий с восприимчивыми субстратами P-гр (дигоксин), BCRP (розувастатин) и OATP (правастатин).

Возможность других лекарственных препаратов для воздействия на Велсоф

Софосбувир и велпатасвир являются субстратами транспортеров лекарственных препаратов P- гр и BCRP. Велпатасвир является также субстратом транспортера лекарственных препаратов OATP1B. Медленный метаболический оборот велпатасвира посредством CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 наблюдался in vitro. Лекарственные препараты, которые являются мощными индукторами P-гр или мощными индукторами CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин, зверобой, карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин), могут снижать концентрацию софосбувира или велпатасвира в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта софосбувира/велпатасвира. Использование таких лекарственных препаратов с Велсоф противопоказано (см. раздел 4.2). Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами P-гр или CYP (например, окскарбазепин, модафинил или эфавиренц), могут снизить концентрацию в плазме софосбувира или велпатасвира, что приводит к снижению терапевтического эффекта Велсоф. Совместное назначение Велсоф с такими лекарственными препаратами не рекомендуется. Совместное назначение с лекарственными препаратами, ингибирующими P-гр или BCRP, может повысить в плазме концентрацию софосбувира или велпатасвира. Лекарственные препараты, которые ингибируют OATP, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4, могут повысить в плазме концентрацию велпатасвира. Клинически значимые взаимодействия лекарственных препаратов с Велсоф, опосредованные ингибиторами P-гр, BCRP, OATP или CYP450, не ожидаются; Велсоф можно назначать совместно с ингибиторами P-гр, BCRP, OATP и CYP.

Пациенты, получавшие антагонисты витамина К

Поскольку функция печени может изменяться во время лечения лекарственным препаратом Велсоф, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО).

Взаимодействие Велсоф с другими лекарственными препаратами

В таблице 4 представлен перечень установленных или потенциально клинически значимых взаимодействий лекарственных средств (где 90% доверительный интервал [ДИ] среднего геометрического значения наименьших квадратов был в пределах заданных границ взаимодействия «↔», повышен «↑» или снижен «↓»). Описанные взаимодействия лекарственных средств основаны на исследованиях, проводимых либо с ФК софосбувир/велпатасвир или с велпатасвиром и софосбувиром в качестве отдельных средств, либо являются прогнозируемыми взаимодействиями лекарственных средств, которые могут возникать с ФК софосбувир/велпатасвир. Таблица не является исчерпывающей.

Таблица 4. Взаимодействие между ФК софосбувир/велпатасвир и другими лекарственными препаратами

Терапевтическая область применения лекарственного препарата (ЛП) / Возможный механизм взаимодействия	Влияние на уровни лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{а,б}				Рекомендация по совместному применению с ФК софосбувир/велпатасвир
	Действующее вещество	C _{max}	AUC	C _{mix}	
ЛП ДЛЯ СНИЖЕНИЯ КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА					
					Растворимость велпатасвира уменьшается с повышением pH. Прогнозируется, что ЛП, повышающие pH желудочного сока, снизят концентрацию велпатасвира.
Антациды					
например, алюминия или магния гидроксид; карбонат кальция (повышение pH желудочного сока)	Взаимодействие не изучено. Ожидаемое. ↔ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Между применением антацидов и ФК софосбувир/велпатасвир рекомендуется интервал 4 часа.
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов					
Фамотидин (разовая доза 40 мг) / софосбувир/велпатасвир (разовая доза 400 мг/ 100 мг) ^в Фамотидин дозируется одновременно с ФК велпатасвир/софосбувир ^г Циметидин ^д Низатидин ^д Ранитидин ^д (повышение pH желудочного сока)	Софосбувир	↔	↔		Антагонисты H ₂ -рецепторов гистамина могут быть назначены одновременно или в шахматном порядке с ФК софосбувир/велпатасвир в дозе, эквивалентной дозе фамотидина 40 мг 2 раза в день.
	Велпатасвир	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		

Фамотидин (разовая доза 40 мг) /софосбувир/ велпатасвир (разовая доза 400/100 мг) ^в Фамотидин применяется за 12 часов до приема ФК велпатасвир/софосбувир ^г (повышение рН желудочного сока)	Со-фосбу-вир	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
	Велпатасвир	↔	↔		
Ингибиторы протонного насоса (ИПН)					
Омепразол (20 мг 1 раз в день) / софосбувир/ велпатасвир (400 мг/100 мг однократная доза) ^с Омепразол применяли одновременно с ФК велпатасвир/софосбувир ^г Лансопразол ^д Рабепразол ^д Пантопразол ^д Эзомепразол ^д (повышение рН желудочного сока)	Со-фосбу-вир	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Совместное применение с ингибиторами протонного насоса не рекомендуется. Если совместное применение необходимо, то ФК софосбувир/велпатасвир следует принимать с пищей за 4 часа до приема ИПН в максимальных дозах, эквивалентных дозе омепразола 20 мг.
	Велпатасвир	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Омепразол (20 мг один раз в день) / софосбувир/ велпатасвир (400 мг/100 мг однократной дозы) ^в Омепразол применяли через 4 часа после ФК велпатасвир/софосбувир ^г (повышение рН желудочного сока)	Со-фосбу-вир	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Велпатасвир	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ					
Амиодарон	Взаимодействие не изучено. Влияние на концентрации амиодарона, софосбуви-			Следует применять только в том случае, если нет другой альтернативы. Для данного ле-	

	ра/велпатасвира неизвестно.	картвенного препарата при одновременном назначении ФК софосбувир/велпатасвир рекомендуется тщательный мониторинг (см. разделы 4.4 и 4.8).						
Дигоксин	Взаимодействие изучалось только с велпатасвиром. <i>Ожидаемое:</i> ↔ Софосбувир	Совместное применение ФК софосбувир/велпатасвир с дигоксином может повысить концентрацию дигоксина.						
Дигоксин (0,25 мг разовая доза) ^с / велпатасвир (однократная доза 100 мг) (ингибирование Р-gr)	Влияние на экспозицию велпатасвира не изучено <i>Ожидаемое:</i> ↔ Велпатасвир <table border="1" data-bbox="518 638 901 784"> <tr> <td><i>Наблюдаемое:</i></td><td>↑ 1,9</td><td>↑ 1,3</td></tr> <tr> <td>Дигоксин</td><td>(1,7, 2,1)</td><td>(1,1, 1,6)</td></tr> </table>	<i>Наблюдаемое:</i>	↑ 1,9	↑ 1,3	Дигоксин	(1,7, 2,1)	(1,1, 1,6)	Предостережение обосновано, а при одновременном применении с ФК софосбувир/велпатасвир рекомендуется мониторинг концентрации дигоксина.
<i>Наблюдаемое:</i>	↑ 1,9	↑ 1,3						
Дигоксин	(1,7, 2,1)	(1,1, 1,6)						
АНТИКОАГУЛЯНТЫ								
Дабигатран (ингибирование Р-gr)	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↑ Дабигатрин ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир	Рекомендуется клинический мониторинг, поиск признаков кровотечения и анемии в случае применения дабигатрана этексилата совместно с ФК софосбувир/велпатасвир. Тест на коагуляцию помогает идентифицировать пациентов с повышенным риском кровотечения из-за увеличения экспозиции дабигатрана.						
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучено	При применении антагонистов витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это обусловлено изменениями функции печени во время лечения ФК софосбувир/велпатасвир.						
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ								
Фенитоин Фенобарбитал (индукция Р-gr и СУР)	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир	Применение ФК софосбувир/велпатасвир совместно с мощными индукторами Р-gr и СУР-карбамазепином, фенобарбиталом и фенитоином, противопоказано (см. раздел 4.3).						
Карбамазепин (индукция Р-gr и СУР)	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↓ Велпатасвир <table border="1" data-bbox="518 1792 965 1915"> <tr> <td><i>Наблюдение:</i></td><td>↓ 0,52 (0,43; 0,62)</td><td>↓ 0,52 (0,46; 0,59)</td></tr> <tr> <td>Софосбувир</td><td></td><td></td></tr> </table>		<i>Наблюдение:</i>	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)	Софосбувир		
<i>Наблюдение:</i>	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)						
Софосбувир								
Окскарбазепин (индукция Р-gr и СУР)	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир	Прогнозируется, что совместное применение ФК софосбувир/велпатасвир с окскарбазепином уменьшит концентрацию софосбувира и велпатасвира и						

		приведет к снижению терапевтического эффекта ФК софосбувир/велпатасвир. Совместное назначение не рекомендуется (см. раздел 4.4).		
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Кетоконазол	Взаимодействие изучалось только с Велпатасвиром. <i>Ожидаемое:</i> ↔ Софосбувир			Изменения дозы ФК софосбувир/велпатасвир или кетоконазола не требуется.
Кетаконазол (200 мг 2 раза в день) / велпатасвир (однократная доза 100 мг) ^Г (ингибирование Р-гр и СУР) Итраконазол ^Д Вориконазол ^Д Посаконазол ^Д Исавуконазол ^Д	Влияние на экспозицию кетоконазола не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↔ Кетоконазол			
	Наблюдаемое:	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Рифампицин (600 мг 1 раз в день) / софосбувир (разовая доза 400 мг) ^Г (индукция Р-гр и СУР)	Влияние на экспозицию рифампицина не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↔ Рифампицин			Применение ФК софосбувир/велпатасвир совместно с рифампицином, мощным индуктором Р-гр и СУР, противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдаемое:	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)	
Рифампицин (600 мг один раз в день) / велпатасвир (однократная доза 100 мг) (индукция Р-гр и СУР)	Влияние на экспозицию рифампицина не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↔ Рифампицин			
	Наблюдаемое:	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)	
Рифабутин (индукция Р-гр и СУР)	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↓ Велпатасвир			Применение ФК софосбувир/велпатасвир совместно с рифабутином, мощным индуктором Р-гр и СУР, противопоказано. Ожидается, что совместное введение ФК софосбувир/велпатасвир с рифапентином уменьшит концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта ФК со-
	Наблюдаемое:	↓ 0,64 (0,5, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)	
Рифапентин (индукция Р-гр и СУР)	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидаемое:</i> ↓ Велпатасвир			

	↓ Софосбувир		фосбувир/велпатасвир Совместное назначение не ре- комендуется (см. раздел 4.4).		
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ					
Тенофовира дизо- проксил фумарат	Показано, что ФК софосбувир/велпатасвир увеличивает экспози- цию тенофовира (P-gr-ингибирование). Увеличение экспозиции тенофовира (AUC и C _{max}) составляло около 40-80% при совместном применении ФК софосбувир/велпатасвир и тенофовира дизопрот- сил фумарата/эмтрицитабина как части различных схем лечения ВИЧ- инфекции. Пациентам, получающим тенофовира дизопроксил фумарат и ФК софосбувир/велпатасвир, необходимо следить за нежелательными реакциями, связанными с тенофовира дизопроксил фумаратом. Обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекар- ственного препарата тенофовира дизопроксил фумарат для реко- мендаций по мониторингу почек (см. раздел 4.4).				
Эфавиренц/ эмт- рицитабин /тенофовира ди- зопроксил фу- марат 600 мг/200 мг/ 300 мг 1 раз в день) / со- фосбувир велпа- тасвир (400/100 мг 1 раз в день)	Эфави- ренц	↔	↔	↔	Ожидается, что совместное применение ФК софосбу- вир/велпатасвир с эфавирен- цем/эмтрицитабином /тенофовиром дизопроксил фу- маратом уменьшит concentra- цию велпатасвира. Применение ФК софосбувир/велпатасвир совместно с эфавиренц- содержащими препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4).
	Со- фосбу- вир	↑ 14 (1,1, 1,7)	↔		
	Велпа- тасвир	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Эмтрицитабин /рилпивирин/ тенофовира дизо- проксил фумарат (200 мг/25 мг/ 300 мг 1 раз в день) / софосбу- вир/ велпатасвир (400 мг/100 мг 1 раз в день) ^{в, г}	Рилпи- вирин	↔	↔	↔	Изменения дозы ФК софосбу- вир/велпатасвир или эмтрици- табина/рилпивирин/ тенофо- вира дизопроксил фумарата не требуется.
	Со- фосбу- вир	↔	↔		
	Велпа- тасвир	↔	↔	↔	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ					
Атазанавир уси- ливали ритонави- ром (300/100 мг 1 раз в день) + эмтрицитабин / тенофовира дизо- проксил фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в день) / со- фосбу- вир/велпатасвир (400 мг/100 мг	Атазана- вир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Изменения дозы ФК софосбу- вир/велпатасвир, атазанавира (усиленного ритонавиром) или диматрита эмтрицитаби- на/тенофовира дизопроксила не требуется.
	Ритона- вир	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Со- фосбу- вир	↔	↔		
	Велпа-	↑	↑	↑	

1 раз в день) ^{в, г}	тасвир	1,6 (1,4, 1,7)	2,4 (2,2, 2,6)	4,0 (3,6, 4,5)	Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Дарунавир уси- ливали ритонави- ром (800 мг/ 100 мг 1 раз в день) + эмтрици- табин / тенофови- ра дизопроксил фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в день) / со- фосбувир /велпатасвир (400 мг/100 мг 1 раз в день) ^{в, г}	Даруна- вир	↔	↔	↔	Изменения дозы ФК софосбу- вир/велпатасвир, дарунавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/тенофовира ди- зопроксил фумарата не требу- ется.
	Ритона- вир	↔	↔	↔	
	Со- фосбу- вир	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Велпа- тасвир	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Лопинавир уси- ливали ритонави- ром (4x200 мг / 50 мг 1 раз в день) + эмтрицитабин / тенофовира дизо- проксил фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в день) / со- фосбу- вир/велпатасвир (400 мг/100 мг 1 раз в день)	Лопина- вир	↔	↔	↔	Изменения дозы ФК софосбу- вир/велпатасвир, лопинавира (усиленного ритонавиром) или диматрита эмтрицитаби- на/тенофовира дизопроксила не требуется.
	Ритона- вир	↔	↔	↔	
	Со- фосбу- вир	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Велпа- тасвир	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ					
Ралтегравир (400 мг 2 раза в день) ^ж + эмтри- цитабин / тенофо- вира дизопроксил фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в день) / со- фосбувир / велпа- тасвир (400 мг/100 мг 1 раз в день) ^{в, г}	Ралте- гравир	↔		↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Изменения дозы ФК софосбу- вир/велпатасвир, ралтегравира или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата не тре- буется.
	Со- фосбу- вир	↔	↔	↔	
	Велпа- тасвир	↔	↔	↔	
Элвитегравир / кобицистат / эмт- рицитабин / тено- фовира алафена- мид фумарат (150 мг/150 мг/ 200 мг/10 мг один раз в день) / со-	Элвите- гравир	↔	↔	↔	Изменения дозы ФК софосбу- вир/велпатасвир или элвите- гравира/кобицистата/ эмтрици- табина/тенофовира алафенамид фумарата не требуется.
	Кобици- стат	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Тенофо- вир ала-	↔	↔		

фосбувир/ велпата-свир (400/100 мг один раз в день) ^{в, г}	фенамид				Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
	Со-фосбу-вир	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Велпа-тасвир	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (150 мг/150 мг/ 200 мг/300 мг 1 раз в день) / со-фосбувир / велпата-свир (400 мг/ 100 мг 1 раз в день) ^{в, г}	Элвите-гравир	↔	↔	↔	Изменения дозы ФК или элвитегравира/кобицистата/ эмтрицитабина / тенофовира дизопро сил фумарата не требуется.
	Кобици-стат	↔	↑	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Со-фосбу-вир	↔	↔		
	Велпа-тасвир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Долутегравир (50 мг 1 раз в день) / софосбу-вир / велпата-свир (400/100 мг 1 раз в день)	Долуте-гравир	↔	↔	↔	Изменения дозы ФК софосбу-вир/велпата-свир или долутегра-вира не требуется.
	Со-фосбу-вир	↔	↔		
	Велпа-тасвир	↔	↔	↔	
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Зверобой (индукция Р-gr и СУР)	Взаимодействие не изучено. Ожидаемое: ↓ Софосбувир ↓ Велпатаювир			Совместное назначение ФК софосбувир/велпата-свир и зве-робоя, являющегося мощным индуктором Р-gr и СУР, проти-вопоказано (см. раздел 4.3).	
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ					
Аторвастатин (ра-зовая доза 40 мг) + софосбувир/ велпата-свир (400/100 мг один раз в сутки) ^г	Ожидает-емое: аторва-статин	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,7 (1,5, 1,6)		Изменения дозы ФК софосбу-вир/велпата-свир или даторва-статина не требуется.
Розувастатин	Взаимодействие изучалось толь-ко с Велпата-свиром. Ожидаемое: ↔ Софосбувир			Совместное назначение ФК софосбувир/велпата-свир с ро-зувастатином повышает кон-центрацию розувастатина и со-ответственно повышает риск миопатии, включая рабдомио-лиз.	
Розувастатин (од-нократная доза 10 мг) / велпа-тасвир (100 мг 1 раз в день) ^г (ин-гибирование	Наблю-даемое: Розува-статин	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		Розувастатин в дозе, которая не превышает 10 мг, может быть назначен с ФК софосбу-
	Влияние на экспозицию велпа-тасвира не изучено.				

ОАТР1В и BCRP)		Ожидаемое: ↔ Велпатасвир			вир/велпатасвир.
Правастатин		Взаимодействие изучалось только с Велпатасвиром. Ожидаемое: ↔ Софосбувир			Изменения дозы ФК софосбувир/велпатасвир или правастатина не требуется.
Правастатин (однократная доза 40 мг) / велпатасвир (100 мг 1 раз в день) ^г (ингибирование ОАТР1В)		Наблюдаемое:	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
		Влияние на экспозицию Велпатасвира не изучено. Ожидаемое: ↔ Велпатасвир			
Другие статины		Ожидаемое: ↑ Статины			Взаимодействие не может быть исключено с другими ингибиторами НМГ-СоА-редуктазы. При совместном применении с ФК софосбувир/велпатасвир следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций статинов и, при необходимости, следует рассмотреть уменьшение дозы статинов.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ					
Метадон (поддерживающая терапия метадонном [30-130 мг в день]) / софосбувир (400 мг 1 раз в день) ^г		R- метадон	↔	↔	Изменения дозы ФК софосбувир/велпатасвир или метадона не требуется.
		S- метадон	↔	↔	
		Софосбувир	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)	
Метадон		Взаимодействие изучалось только с софосбувиром. Ожидаемое: ↔ Велпатасвир			
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин (разовая доза 600 мг) / софосбувир (разовая доза 400 мг) ^е		Циклоспорин	↔	↔	Изменения дозы ФК софосбувир/велпатасвир или циклоспорина не требуется.
		Софосбувир	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)	
Циклоспорин (однократная доза 600 мг) ^е / велпатасвир (однократная доза 100 мг) ^г		Циклоспорин	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)	
		Велпатасвир	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)	

Такролимус (однократная доза 5 мг) ^е / софосбувир (разовая доза 400 мг) ^г	Таколи-мус	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)	Изменения дозы ФК софосбувир/велпатасвир или такролимуса не требуется.
	Со-фосбувир	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)	
Такролимус	Влияние на экспозицию велпатасвира не изучено. Ожидаемое: ↔ Велпатасвир			

ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Норгестимат / этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг / 0,215 мг / 0,25 мг / этинилэстрадиол 0,025 мг) / софосбувир (400 мг 1 раз в день) ^г	Норел-гестро-мин	↔	↔	↔	Изменения дозы пероральных контрацептивов не требуется.
	Нор-гестрел	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Этинил-эстра-диол	↔	↔	↔	
Норгестимат / этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг / 0,215 мг / 0,25 мг / этинилэстрадиол 0,025 мг) / велпатасвир (100 мг 1 раз в день) ^г	Норел-гестро-мин	↔	↔	↔	
	Нор-гестрел	↔	↔	↔	
	Этинил-эстра-диол	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

а - среднее отношение (90% ДИ) фармакокинетических показателей совместно назначаемых лекарственных средств, установленное только для отдельных лекарственных препаратов или в комбинации. Без эффекта = 1,00.

б - все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах.

в - назначается как ФК софосбувир/велпатасвир.

г - отсутствие фармакокинетического взаимодействия ограничено 70-143%.

д - эти лекарственные препараты относятся к фармакологическому классу, где подобные взаимодействия могут быть предсказаны.

е - границы биоэквивалентности/эквивалентности 80-125%.

ж - отсутствие фармакокинетического взаимодействия ограничено 50-200%.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по использованию препаратов софосбувира, велпатасвира или ФК софосбувир/велпатасвир у беременных женщин отсутствуют или их количество ограничено (менее 300 случаев беременности).

Софосбувир

Результаты доклинических исследований не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность. Тем не менее, нельзя полностью оценить действие пре-

дельных концентраций софосбувира у крыс и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека. (см. раздел 5.3).

Велпатасвир

Исследования на животных показали возможную связь с репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности использование лекарственного препарата Велсоф при беременности не рекомендуется.

Кормление грудью

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

Имеющиеся фармакокинетические данные показали поступление велпатасвира и метаболитов софосбувира в грудное молоко.

Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Таким образом, Велсоф не следует использовать в период кормления грудью.

Фертильность

Данных о влиянии на фертильность нет. Исследования на животных не указывают на вредное воздействие софосбувира или велпатавира на фертильность.

Для получения подробных рекомендаций по совместному применению рибавирина и Велсофа в период беременности, на фоне контрацепции и кормления грудью следует ознакомиться с ОХЛП, содержащего рибавирин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Велсоф не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Сводная информация о профиле безопасности

Профиль безопасности софосбувира/велпатасвира был установлен на основании объединённых данных клинических исследований фазы 3, проведённых с участием пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, а также результатов пострегистрационного применения. В клинических исследованиях не были выявлены нежелательные реакции при применении софосбувира/велпатасвира. В процессе пострегистрационного применения наблюдались случаи тяжёлой брадикардии и сердечной блокады при использовании софосбувир-содержащих схем в сочетании с амиодароном, а также реактивация ВГВ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВГВ после терапии препаратами прямого противовирусного действия (см. раздел 4.4).

Оценка нежелательных реакций, вызываемых софосбувиром/велпатасвиром, основана на данных клинических исследований по вопросам безопасности и на опыте применения препарата в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте развития, определяемой следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 5. Нежелательные реакции, идентифицированные при применении со-фосбувир/велпатасвир

Частота	Нежелательные реакции
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Рвота ^a

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Сыпь ^б
Не часто	Ангioneвротический отек ^б

а Нежелательная реакция наблюдалась у детей в возрасте от 3 до < 6 лет.

б Нежелательная реакция, выявленная в ходе пострегистрационного наблюдения за медицинским препаратом, содержащим софосбувир/велпатасвир

Описание выборочных нежелательных реакций

Сердечные аритмии

Случаи выраженной брадикардии и сердечной блокады наблюдались, когда софосбувир, используемый в сочетании с другим противовирусным препаратом прямого действия, применялся одновременно с амиодароном и/или другими лекарственными препаратами, которые снижают частоту сердечных сокращений. (см. в разделах 4.4 и 4.5).

Нарушения со стороны кожи

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона

Дети

Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали тем, которые описаны в клинических исследованиях софосбувира/велпатасвира у взрослых. У пациентов в возрасте от 3 до < 6 лет рвота регистрировалась как очень частая нежелательная реакция. Оценка безопасности софосбувира/велпатасвира у детей в возрасте 3 лет и старше основана на данных открытого клинического исследования 2 фазы (исследование 1143), в котором участвовали 216 пациентов, получавших софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

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

Специфический антидот на случай передозировки при назначении софосбувира и велпатасвира отсутствует. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента на предмет выявления признаков интоксикации. Лечение передозировки Велсоф заключается в проведении общих поддерживающих мероприятий, включая регулярный контроль основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Гемодиализ может способствовать эффективному выведению доминирующего цир-

кулирующего метаболита софосбувира GS-331007 (коэффициент экстракции 53%). Учитывая то, что велпатасвир в значительной степени связывается с белками, гемодиализ вряд ли приведет к существенному выведению велпатасвира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия.

Код АТХ: J05AP55

Механизм действия

Софосбувир является пангенотипным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С (ВГС), которая необходима для репликации вируса. Софосбувир представляет собой нуклеотидное пролекарство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активного уридина – аналога трифосфата (GS-461203), который может быть включен в РНК ВГС при помощи полимеразы NS5B и действует как ограничитель цепи. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является у человека ни ингибитором ДНК- и РНК-полимераз, ни ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Велпатасвир является ингибитором ВГС, нацеленным на белок NS5A ВГС, который необходим как для репликации РНК, так и для сборки ВГС. Исследования *in vitro* избирательной резистентности и исследования перекрестной резистентности указывают на то, что мишень NS5A велпатасвира является механизмом его действия.

Противовирусная активность

Значения 50% эффективной концентрации (EC₅₀) софосбувира и велпатасвира в отношении полноразмерных или химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B и NS5A лабораторных штаммов, представлены в таблице 5. Значения EC₅₀ софосбувира и велпатасвира в отношении клинических изолятов представлены в таблице 6.

Таблица 6: Активность софосбувира и велпатасвира против полноразмерных или химерных лабораторных репликонов

Генотип репликона	Софосбувир EC ₅₀ , нМ ^а	Велпатасвир EC ₅₀ , нМ ^а
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^в
2b	15 ^б	0,002–0,006 ^в
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	Данные отсутствуют	0,004
5a	15 ^б	0,021–0,054 ^г
6a	14 ^б	0,006–0,009
6c	Данные отсутствуют	0,130 ^г

а - среднее значение одного и того же лабораторного репликона из нескольких экспериментов.

в - для тестирования использовались стабильные химерные 1b-репликоны, несущие гены NS5B из генотипов 2b, 5a или 6a.

с - данные для различных штаммов полноразмерных NS5A-репликонов или химерных NS5A репликонов, несущих полноразмерные NS5A-гены, которые содержат полиморфизмы L31 или M31.

г - данные из химерного репликона NS5A, содержащего аминокислоты NS5A 9-184.

Таблица 7: Активность софосбувира и велпатасвира в отношении по кратковременных репликонам из клинических изолятов, содержащим NS5A или NS5B

Генотип репликона	Репликоны из клинических изолятов, содержащие NS5B		Репликоны из клинических изолятов, содержащие NS5A	
	Количество клинических изолятов	Средняя ЕС ₅₀ софосбувира, нМ (диапазон)	Количество клинических изолятов	Средняя ЕС ₅₀ велпатасвира, нМ (диапазон)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	10	0,007 (0,004–0,011)
4г	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	26	0,007 (0,0005–0,113)
6e	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	15	0,024 (0,005–0,433)

Присутствие 40% сыворотки человека не влияло на анти-ВГС активность софосбувира, но уменьшало анти-ВГС активность велпатасвира в отношении репликонов ВГС генотипами 1a в 13 раз.

Оценка комбинации софосбувира с велпатасвиром не показало антагонистического эффекта в снижении уровня РНК ВГС в клетках репликона.

Резистентность

В культуре клеток

Репликоны ВГС с пониженной восприимчивостью к софосбувиру (СОФ) были выявлены в клеточной культуре многих генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a.

Сниженная чувствительность к софосбувиру была связана с первичной заменой S282T в NS5B у всех репликонов исследованных генотипов. Сайт-направленный мутагенез в виде замены S282T в репликонах генотипов с 1 по 6 приводили к 2-18 кратному снижению восприимчивости софосбувиру и снижению репликативной способности вируса на 89-99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа.

В биохимических анализах способность активного трифосфата софосбувира (GS-461203) ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующих локальную замену S282T, снижалась сопоставимо с его способностью ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B дикого типа, как показано, с повышением в 8,5 до 24 раза 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀).

Репликоны ВГС с пониженной восприимчивостью к велпатавиру были выявлены *in vitro* в клеточной культуре многих генотипов, включая 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Были выявлены варианты, связанные с резистентностью NS5A в позициях 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 и 93. Вариантами, связанными с резистентностью, выделенными в 2-х или более генотипах, были F28S, L31I/V и Y93H. Сайт-направленный мутагенез известных BCP NS5A показал, что замена M28G, A92K и Y93H/N/R/W в генотипе 1a, A92K в генотипе 1b, C92T и Y93H/N в генотипе 2b, Y93H в генотипе 3, и L31V и P32A/L/Q/R в генотипе 6 приводит к более, чем 100 кратному снижению чувствительности к велпатавиру. Никакие индивидуальные замены, протестированные в генотипах 2a, 4a или 5a, не давали > 100-кратного снижения чувствительности к велпатавиру. Большее снижение чувствительности к велпатавиру чаще демонстрировали комбинации этих штаммов, чем одиночные BCP.

В клинических исследованиях

Исследования пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом

В объединенном анализе пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом, которые получали фиксированную комбинацию (ФК) софосбувир/велпатавир в течение 12 недель в трех исследованиях 3-й фазы, 12 пациентов (два с генотипом 1 и десять с генотипом 3) квалифицированы для анализа резистентности из-за вирусологической недостаточности (отсутствие устойчивого вирусологического ответа - ОУВО). Еще один пациент с основной инфекцией ВГС генотипа 3 был повторно инфицирован ВГС генотипа 1a с ОУВО и был исключен из вирусологического анализа. У пациентов с инфекцией ВГС генотипов 2, 4, 5 или 6 ОУВО не наблюдалось.

Из двух пациентов с генотипом 1 с ОУВО у одного пациента при ОУВО имелись вирусы со спонтанно возникающими BCP NS5A Y93N, а у другого пациента при ОУВО имелись вирусы со спонтанно возникающими BCP NS5A L31I/V и Y93H. У обоих пациентов имелись вирусы, содержащие BCP NS5A в исходном состоянии. У обоих пациентов, содержащих BCP NS5B с ОУВО, нуклеозидные ингибиторы (НИ) не применялись.

Из 10 пациентов генотипа 3 с ОУВО Y93H наблюдался у всех 10 пациентов (у шести Y93H появился после лечения, а у четырех пациентов Y93H был в исходном состоянии и после лечения). У всех 10 пациентов, содержащих BCP NS5B и ОУВО, НИ не применялись.

Исследования пациентов с декомпенсированным циррозом

В одном исследовании 3-й фазы у пациентов с декомпенсированным циррозом, получавших ФК софосбувир/велпатавир + рибавирин в течение 12 недель, 3 пациента (один с генотипом 1 и два с генотипом 3) были квалифицированы для анализа резистентности из-за ОУВО. У пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2 или 4 в группе, получавшей ФК софосбувир/велпатавир + рибавирин 12 недель ОУВО не наблюдалось.

У одного пациента с ВГС генотипа 1 при ОУВО не обнаружены BCP NS5A или NS5B.

Из двух пациентов с генотипом 3 с ОУВО у одного при неадекватном ответе имелись BCP NS5A Y93H. У другого пациента имелись вирусы, содержащие Y93H в исходном состоянии и при ОУВО, и в случае применения НИ при неадекватном вирусологическом ответе также обнаруживались низкие (<5%) уровни BCP NS5B N142T и E237G. Фармакокинетические данные этого пациента согласуются с несоблюдением режима лечения.

В этом исследовании у двух пациентов, получавших ФК софосбувир/велпатавир в течение 12 или 24 недель без рибавирина, спонтанно появился NS5B S282T в низких (<5%) концентрациях вместе с L159F.

Влияние исходных ВГС-резистентных штаммов на результат лечения

Исследования пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом

Для изучения связи между существующими ранее исходными уровнями ВСР NS5A и результатами лечения пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом проведены анализы трех клинических исследований 3-ей фазы (ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3). Из 1035 пациентов, которые в трех клинических исследованиях 3-ей фазы получали ФК софосбувир/ велпатасвир, для анализа ВСР NS5A были включены 1023 пациента. Были исключены 7 пациентов, так как они не достигли ни устойчивого вирусологического ответа (УВО12), ни ОУВО, а 5 пациентов исключены дополнительно по мере того, как секвенирование гена NS5A не удавалось. В объединенном анализе исследований 3-й фазы у 380/1023 (37%) пациентов вирусы содержали исходные ВСР NS5A. У пациентов с инфекцией ВГС генотипов 2, 4 и 6 была более высокая распространенность ВСР NS5A (70%, 63% и 52% соответственно) по сравнению с пациентами с инфекцией ВГС генотипа 1 (23%), генотипа 3 (16%) и генотипа 5 (18%).

Исходные ВСР не оказывали существенного влияния на показатели УВО12 у пациентов, инфицированных ВГС генотипами 1, 2, 4, 5 и 6 (таблица 7). У пациентов с генотипом 3 с ВСР NS5A Y93H в исходном состоянии после лечения ФК софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель наблюдалась более низкая частота УВО12, чем у пациентов без Y93H (таблица 8). В исследовании ASTRAL-3 у 9% пациентов, получавших ФК софосбувир/велпатасвир, ВСР Y93H был обнаружен в исходном состоянии.

Таблица 8. УВО12 у пациентов с исходными ВСР NS5A или без них в зависимости от генотипа ВГС (исследования ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3)

	ФК софосбувир/велпатасвир 12 недель			
	Генотип 1	Генотип 3	Генотип 2, 4, 5 или 6	Всего
С любым исходным ВСР NS5A	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Без исходных ВСР NS5A	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Таблица 9. УВО12 у пациентов с исходным уровнем Y93H и без него, 1% срез (совокупность населения для анализа резистентности) ASTRAL 3

	ФК софосбувир/велпатасвир 12 недель		
	Все субъекты (n=274)	С циррозом (n=80)	Без цирроза (n=197)
В общем и целом	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
ДИ 95%	92,5% до 98,0%	82,8% - 96,4%	92,8% до 98,6%
УВО с Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
ДИ 95%	63,9% до 95,5%	6,8% до 93,2%	69,6% до 98,8%
УВО с Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71 / 76)	98,8% (171/ 173)
ДИ 95%	94,3% - 98,9%	85,3% - 97,8%	95,9% - 99,9%

Вариант S282T, связанный с резистентностью НИ к NS5B в исследованиях 3-й фазы, не выявлен в исходном ряду NS5B у любого из пациентов. УВО12 достигнут у всех 77 пациентов, у которых были исходные ВСР НИ к NS5B, включая N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I и S282G + V321I.

Исследования пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт)

Проведены анализы для изучения связи между ранее существующими исходными уровнями BCP NS5A и результатами лечения пациентов с декомпенсированным циррозом в одном из исследований 3-й фазы (ASTRAL-4). Из 87 пациентов, получавших ФК софосбувир/велпатасвир + рибавирин, 85 пациентов были включены для анализа BCP NS5A; 2 пациента были исключены, поскольку они не достигли ни УВО12, ни ОУВО. Среди пациентов, получавших лечение ФК софосбувир/велпатасвир + рибавирин в течение 12 недель, у 29% (25/85) пациентов были исходные вирусы, содержащие BCP NS5A: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) и 50% (1/2) пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3 и 4, соответственно.

УВО12 у пациентов с исходными BCP NS5A или без них в группе, получавшей ФК софосбувир/велпатасвир + рибавирин 12 недель этого исследования, показан в таблице 10.

Таблица 10. УВО12 у пациентов с исходными BCP NS5A или без них в зависимости от генотипа ВГС (исследование ASTRAL-4)

	ФК софосбувир/велпатасвир + рибавирин 12 недель			
	Генотип 1	Генотип 3	Генотип 2 или 4	Всего
С любым исходным BCP NS5A	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Без исходных BCP NS5A	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

У одного пациента с вирусом генотипа 3 и наличием исходных BCP NS5A, который потерпел неудачу в достижении УВО12, на исходном уровне была замена NS5A Y93H. Фармакокинетические данные этого пациента согласуются с несоблюдением режима лечения.

У трех пациентов в группе ФК софосбувир/велпатасвир + рибавирин 12 недель были исходные BCP НИ NS5B (N142T и L159F), и все три пациента достигли УВО12.

Дети

Присутствие RAV NS5A и NS5B не влияло на результат лечения; все пациенты с исходным RAV NS5A (n=23) или RAV N1NS5B (n=5) достигли УВО12 недель лечения софосбувиром/велпатасвиром.

Перекрестная резистентность

Данные in vitro свидетельствуют о том, что большинство BCP NS5A, которые придают устойчивость к ледипасвиру/даклатасвиру, остаются восприимчивыми к велпатасвиру. Велпатасвир был вполне активен в отношении софосбувир-резистентной замены S282T в NS5B, тогда как все связанные с велпатасвиром замены в NS5A были полностью восприимчивы к софосбувиру. Как софосбувир, так и велпатасвир были полностью активны в отношении замен, связанных с резистентностью к другим классам противовирусных препаратов прямого действия с различными механизмами действия, такими как нуклеозидные ингибиторы NS5B и ингибиторы 33-протеазы. Эффективность ФК софосбувир/велпатасвир не оценивалась у пациентов, которые ранее не проходили лечение по другим схемам, включающим ингибитор NS5A.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность софосбувира/велпатасвира оценивалась в трех исследованиях фазы 3 у пациентов с ВГС генотипа 1-6 с или без компенсированного цирроза печени, в одном исследовании фазы 3 у пациентов с ВГС генотипа 1-6 с декомпенсированным циррозом печени, в одном исследовании фазы 3 у пациентов с ВГС/ВИЧ-1 генотипа 1-6 и одном ис-

следовании фазы 2 у пациентов с ВГС и ТСПН, нуждающихся в диализе, как показано в таблице 11.

Таблица 11. Исследования с участием пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6, принимавших софосбувир/велпатасвир

Исследование	Популяция	Группы испытуемых (количество пациентов, получавших лечение)
ASTRAL-1	Генотипы 1, 2, 4, 5 и 6 TN и TE, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени	Софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель (624) Плацебо в течение 12 недель (116)
ASTRAL-2	Генотип 2 TN и TE, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени	Софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель (134) Софосбувир+рибавирин в течение 12 недель (132)
ASTRAL-3	Генотип 3 TN и TE, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени	Софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель (277) Софосбувир+рибавирин в течение 24 недель (275)
ASTRAL-4	Генотипы 1, 2, 3, 4, 5 и 6 TN и TE, с декомпенсиро- ванным циррозом печени класса по CPT B	Софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель (90) Софосбувир/велпатасвир + рибавирин в течение 12 недель (87) Софосбувир/велпатасвир в течение 24 недель (90)
ASTRAL-5	Генотипы 1, 2, 3, 4, 5 и 6 TN и TE, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, с ВГС/ВИЧ-1	Софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель (106)
GS-US-342-4062	TN и TE с циррозом печени или без него, с ТСПН, тре- бующей диализа	Софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель (59)

TN = пациенты, не получавшие лечения; TE = пациенты, прошедшие лечение (в том числе те, кто не прошел курс лечения пегинтерфероном альфа + рибавирином с ингибитором протеазы ВГС или без него).

Доза рибавирина была основана на массе тела (1000 мг в сутки в двух разделенных дозах для пациентов < 75 кг и 1200 мг для пациентов ≥ 75 кг); ее принимали в два подхода при использовании в комбинации с софосбувиром в исследованиях ASTRAL-2 и ASTRAL-3 или в комбинации с софосбувиром/велпатасвиром в исследовании ASTRAL-4. Коррекцию дозы рибавирина проводили в соответствии с ОХЛП. Значения РНК ВГС в сыворотке крови измеряли во время клинических исследований с использованием системы COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (версия 2.0) при нижнем пределе количественного определения (НПКО) 15 МЕ/мл. Устойчивый вирусологический ответ (УВО12), определяемый как РНК ВГС менее НПКО через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой для определения скорости излечения ВГС.

Клинические исследования с участием пациентов без цирроза печени и пациентов с компенсированным циррозом печени

Взрослые пациенты с ВГС генотипа 1, 2, 4, 5 и 6 — ASTRAL-1 (исследование 1138)

ASTRAL-1 представляло собой рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивались результаты 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром в сравнении с результатами 12-недельного лечения плацебо пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 4, 5 или 6. Пациенты с ВГС генотипа 1, 2, 4 или 6 были рандомизированы в соотношении 5:1 для лечения софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель или плацебо в течение 12 недель. Пациенты с ВГС генотипа 5 были включены в группу лечения софосбувиром/велпатасвиром. Рандомизация стратифицировалась по генотипу ВГС (1, 2, 4, 6 и неопределенный) и наличию или отсутствию цирроза печени. Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группой лечения софосбувиром/велпатасвиром и группой лечения плацебо. Из 740 пациентов, получивших лечение, средний возраст составлял 56 лет (диапазон: 18-82); 60% пациентов были мужского пола; 79% были европеоидной расы, 9% - негроидной; 21% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м²; доля пациентов с ВГС генотипа 1,2,4, 5 или 6 составляла 53%, 17%, 19%, 5% и 7% соответственно; 69% имели не-СС аллели IL28B (СТ или ТТ); 74% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; у 19% был компенсированный цирроз печени; и 32% прошли лечение. В таблице 12 представлены УВО12 из исследования ASTRAL-1 по генотипам ВГС. Ни один из пациентов из группы лечения плацебо не продемонстрировал УВО12.

Таблица 12. УВО12 из исследования ASTRAL-1 по генотипу ВГС

	Таблетки софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (n = 624)							
	Всего (все GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Все (n = 328)				
УВО12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Результата у пациентов без УВО12								
Отсутствие вирусологического ответа во время лечения	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Рецидив ^а	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Другое ^б	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = генотип

а Знаменателем рецидива является число пациентов с РНК ВГС <LLOQ при их последней оценке во время лечения.

б В строке представлены сведения о пациентах, у которых отсутствовал УВО12, и результаты терапии которых не соответствовали критериям вирусологической неэффективности.

Взрослые пациенты с ВГС генотипа 2 - ASTRAL-2 (исследование 1139)

ASTRAL-2 представляло собой рандомизированное открытое исследование, в котором оценивались результаты 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром в сравнении с результатами 12-недельного лечения софосбувиром+рибавирином пациентов с ВГС генотипа 2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения софосбуви-

ром/велпатасвиром в течение 12 недель или софосбувиром+рибавирином в течение 12 недель. Рандомизация стратифицировалась по наличию или отсутствию цирроза печени и предшествующему прохождению лечения (ранее не получавшие лечение в сравнении с получавшими лечение пациентами).

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между двумя группами лечения. Из 266 пациентов, получивших лечение, средний возраст составлял 58 лет (диапазон: 23-81); 59% пациентов были мужского пола; 88% были европеоидной расы, 7% - негроидной; 31% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м²; 62% имели не-СС аллели IL28B (СТ или ТТ); 80% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; у 14% был компенсированный цирроз печени, и 15% прошли лечение. В таблице 13 представлены УВО12 из исследования ASTRAL-2.

Таблица 13. УВО12 в исследовании ASTRAL-2 (генотип ВГС 2)

	Таблетки софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (n = 134)	Софосбувир+рибавирин в течение 12 недель (n = 132)
УВО12	99% (133/134)	94% (124/132)
Результата у пациентов без УВО12		
Отсутствие вирусологического ответа во время лечения	0/134	0/132
Рецидив ^а	0/133	5% (6/132)
Другое ^б	1% (1/134)	2% (2/132)

а Знаменателем рецидива является число пациентов с РНК ВГС <НКПО при их последней оценке во время лечения.

б В строке представлены сведения о пациентах, у которых отсутствовал УВО12, и результаты терапии которых не соответствовали критериям вирусологической неэффективности.

Лечение софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель продемонстрировало статистическое превосходство ($p = 0,018$) по сравнению с лечением софосбувиром+рибавирином в течение 12 недель (разница между группами лечения +5,2%; 95% доверительный интервал: от +0,2% до +10,3%).

Взрослые пациенты с ВГС генотипа 3 - ASTRAL-3 (исследование 1140)

ASTRAL-3 представляло собой рандомизированное открытое исследование, в котором оценивались результаты 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром в сравнении с результатами 24-недельного лечения софосбувиром+рибавирином пациентов с ВГС генотипа 3. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель или софосбувиром+рибавирином в течение 24 недель. Рандомизация стратифицировалась по наличию или отсутствию цирроза печени и предшествующему прохождению лечения (ранее не получавшие лечение в сравнении с получавшими лечение пациентами).

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между двумя группами лечения. Из 552 пациентов, получивших лечение, средний возраст составлял 52 года (диапазон: 19-76); 62% пациентов были мужского пола; 89% были европеоидной расы, 9% - монголоидной, 1% - негроидной; 20% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м²; 61% имели не-СС аллели IL28B (СТ или ТТ); 70% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; у 30% был компенсированный цирроз печени, и 26% прошли лечение.

В таблице 14 представлены УВО12 из исследования ASTRAL-3.

Таблица 14. УВО12 в исследовании ASTRAL-3 (генотип ВГС 3)

	Таблетки софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (n = 277)	Софосбу- вир+рибавирин в течение 24 недель (n = 275)
УВО12	95% (264/277)	80% (221/275)
Результата у пациентов без УВО12		
Отсутствие вирусологического ответа во время лечения	0/277	< 1% (1/275)
Рецидив ^а	4% (11/276)	14% (38/272)
Другое ^б	1% (2/277)	5% (15/275)

а Знаменателем рецидива является число пациентов с РНК ВГС <НКПО при их последней оценке во время лечения.

б В строке представлены сведения о пациентах, у которых отсутствовал УВО12, и результаты терапии которых не соответствовали критериям вирусологической неэффективности.

Лечение софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель продемонстрировало статистическое превосходство ($p < 0,001$) по сравнению с лечением софосбувиром+рибавирином в течение 24 недель (разница между группами лечения +14,8%; 95% доверительный интервал: от +9,6% до +20,0%).

УВО12 из выбранных подгрупп представлены в таблице 15.

Таблица 15. УВО12 из выбранных подгрупп в исследовании ASTRAL-3 (генотип ВГС 3)

	Софосбувир и велпатасвир таблетки в течение 12 недель		Софосбувир+рибавирин в течение 24 недель ^а	
УВО12	Ранее не получавшие лечение (n = 206)	Ранее получавшие лечение (n = 71)	Ранее не получавшие лечение (n = 201)	Ранее получавшие лечение (n = 69)
Без цирроза	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
С циррозом	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

а Пять пациентов с отсутствующим циррозом в группе Софосбувир+рибавирин в течение 24 недель были исключены из этого анализа подгруппы.

Клинические исследования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени - ASTRAL-4 (исследование 1137)

ASTRAL-4 представляло собой рандомизированное открытое исследование с участием пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и циррозом печени класса по СРТ В. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для лечения софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель, софосбувиром/велпатасвиром + рибавирином в течение 12 недель или софосбувиром/велпатасвиром в течение 24 недель.

Рандомизация стратифицировалась по генотипу ВГС (1, 2, 3, 4, 5, 6 и неопределенный).

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группами лечения. Из 267 пациентов, получивших лечение, средний возраст составлял 59 лет (диапазон: 40-73); 70% пациентов были мужского пола; 90% были европеоидной расы, 6% - негроидной; 42% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м². Доля пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 3, 4 или 6 составляла 78%, 4%, 15%, 3% и < 1% (1 пациент) соответственно.

Пациенты с ВГС генотипа 5 в исследование не включались. 76% пациентов имели не-СС аллели IL28B (СТ или ТТ); 56% имели исходный уровень РНК ВГС не менее

800 000 МЕ/мл; 55% прошли лечение; у 90% и 95% пациентов был цирроз печени класса по СРТ В и средний показатель модели для конечной стадии заболевания печени (MELD) на базовом уровне < 15 соответственно.
В таблице 16 представлены УВО12 из исследования ASTRAL-4 по генотипам ВГС.

Таблица 16. УВО12 из исследования ASTRAL-4 по генотипу ВГС

	Софосбувир и велпатасвир таблетки, в течение 12 недель (n = 90)	Софосбувир и велпатасвир таблетки + рибавирин, в течение 12 недель (n = 87)	Софосбувир и велпатасвир таблетки в течение 24 недель (n = 90)
Общий УВО12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Генотип 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Генотип 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Генотип 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Генотип 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Генотип 2, 4 и 6	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^б	86% (6/7) ^в

а n = 4 для генотипа 2 и n = 4 для генотипа 4

б n = 4 для генотипа 2 и n = 2 для генотипа 4

в n = 4 для генотипа 2, n = 2 для генотипа 4 и n = 1 для генотипа 6.

В таблице 17 представлены вирусологические результаты пациентов с ВГС генотипа 1 или 3 из исследования ASTRAL-4.

Ни у одного пациента с ВГС генотипа 2, 4 или 6 не было вирусологической неэффективности лечения.

Таблица 17. Вирусологические результаты пациентов с ВГС генотипов 1 и 3 из исследования ASTRAL-4

	Софосбувир и велпатасвир таблетки, в течение 12 недель	Софосбувир и велпатасвир таблетки + RBV в течение 12 недель	Софосбувир и велпатасвир таблетки, в течение 24 недель
Вирусологическая неудача (рецидив и отсутствие эффективности во время лечения)			
Генотип 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Генотип 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Генотип 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Генотип 3	43% (6/14)	15% (2 ^б /13)	42% (5 ^в /12)
Другое^г	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

а Ни один из пациентов с генотипом 1 ВГС не имел вирусологической недостаточности во время лечения.

б У одного пациента наблюдалась вирусологическая неудача во время курса лечения; фармакокинетические данные по данному пациенту совпадали с несоблюдением режима лечения.

в У одного пациента была вирусологическая неудача во время курса лечения.

г В данной строке представлены исходы терапии испытуемых, которые не демонстрировали УВО12, и результаты лечения которых не удовлетворяли критериям вирусологической неэффективности.

Таблица 18. Изменения показателей по СРТ от исходного уровня до 12-й и 24-й недель после лечения у пациентов, достигших УВО12, ASTRAL-4

	Альбумин	Билирубин	МНИ	Асцит	Энцефалопатия
После лечения в течение 12 недель (N=236), %(n/N)					
Снижение показателей (улучшение)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
Без изменения	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Увеличение показателя (ухудшение)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
Без оценки	7	7	7	7	7
После лечения в течение 24 недель (N=236,% (n/N))					
Снижение показателей (улучшение)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
Без изменения	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Увеличение показателя (ухудшение)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
Без оценки	23	23	23	23	23

Примечание:

Исходная частота асцита составляла: 20% - отсутствие, 77% - легкая/средняя степень, 3% - тяжелая степень.

Исходная частота энцефалопатии составляла: 38% - отсутствие, 62% - 1-2 степень.

Клинические исследования с участием пациентов с ВГС/ВИЧ-1 - ASTRAL-5 (исследование 1202)

В рамках исследования ASTRAL-5 оценивались результаты 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 3 или 4, которые были также инфицированы ВИЧ-1 (генотипы ВГС 5 и 6 разрешены, но такие пациенты не были включены в исследование). Пациенты получали стабильную антиретровирусную терапию ВИЧ-1, которая включала эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил или абакавир/ламивудин в сочетании с ингибитором протеазы, усиленным ритонавиром (атазанавир, дарунавир или лопинавир), рилпивирин, ралтегравир или эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил/элвитегравир/кобицистат.

Из 106 пациентов, получивших лечение, средний возраст составлял 57 лет (диапазон: 25-72); 86% пациентов были мужского пола; 51% были европеоидной расы, 45% - негроидной; 22% имели исходный индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$; у 19 пациентов (18%) был компенсированный цирроз печени; и 29% прошли лечение. Общее среднее количество CD4+ составило 598 клеток/мкл (диапазон: 183-1513 клеток/мкл).

В таблице 19 представлены УВО12 из исследования ASTRAL-5 по генотипам ВГС.

Таблица 19. УВО12 из исследования ASTRAL-5 по генотипу ВГС

	Софосбувир и велпатасвир таблетки в течение 12 недель (n = 106)
--	--

	Всего (все GTs) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n=11)	GT-3 (n=12)	GT-4 (n=5)
		GT-1a (n=78)	GT-1b (n=78)	Всего (n=78)			
УВО12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Исход у пациентов без УВО							
Отсутствие вирусологического ответа во время лечения	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Рецидив ^а	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Другое ^б	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

ГТ = генотип

а Знаменателем рецидива является число пациентов с РНК ВГС < НПКО при последней оценке во время лечения.

б Данная строка содержит сведения о пациентах, у которых отсутствовал УВО12, и результаты лечения которых не удовлетворяли критериям вирусологической неэффективности.

УВО12 был достигнут у 19 из 19 пациентов с циррозом печени. Ни у одного пациента не было повторного заражения ВИЧ-1 во время исследования, а количество CD4+ не менялось во время лечения.

Клинические исследования с участием пациентов с нарушением функции почек - исследование 4062

Исследование 4062 представляло собой открытое клиническое исследование, в котором оценивали результаты 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром 59 пациентов, инфицированных ВГС, с ТСПН, которым требовался диализ. Доля пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 6 или неопределенного генотипа составляла 42%, 12%, 27%, 7%, 3% и 9% соответственно. На исходном уровне у 29% пациентов был цирроз, 22% прошли лечение, 32% перенесли трансплантацию почки, 92% находились на гемодиализе и 8% находились на перитонеальном диализе; средняя продолжительность диализа составляла 7,3 года (диапазон: 0-40 лет). Общая частота УВО составила 95% (56/59); из трех пациентов, которые не достигли УВО12, один завершил лечение софосбувиром/велпатасвиром и у него случился рецидив, а два других пациента не соответствовали критериям вирусологической неэффективности.

Дети

Эффективность 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром пациентов детского возраста с ВГС в возрасте от 3 лет и старше оценивалась в рамках открытого клинического исследования фазы 2 с участием 173 пациентов с ВГС.

Пациенты в возрасте от 12 до 18 лет

Софосбувир/велпатасвир оценивали в отношении 102 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет с ВГС генотипа 1, 2, 3, 4 или 6. В общей сложности 80 пациентов (78%) не получили лечения, а 22 пациента (22%) прошли лечение. Средний возраст составлял 15 лет (диапазон 12-17); 51% пациентов были женского пола; 73% были европеоидной расы, 9% - негроидной и 11% — монголоидной; 14% были испанского или латино-американского происхождения.

ния; средний индекс массы тела составлял 22,7 кг/м² (диапазон: 12,9-48,9 кг/м²); средний вес составлял 61 кг (диапазон: 22-147 кг); 58% имели исходный уровень РНК ВГС выше или равный 800 000 МЕ/мл; доля субъектов с ВГС генотипа 1, 2, 3, 4 или 6 составляла 74%, 6%, 12%, 2% и 6% соответственно; ни у одного пациента не было цирроза печени. Большинство пациентов (89%) заразились в результате вертикальной передачи инфекции. Частота УВО составила 95% в целом (97/102), 93% (71/76) у пациентов с ВГС генотипа 1 и 100% у пациентов с ВГС генотипа 2 (6/6), генотипа 3 (12/12), генотипа 4 (2/2) и генотипа 6 (6/6). У одного пациента, который прекратил лечение раньше установленного срока, случился рецидив; остальные четыре пациента, не достигшие УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, утрата возможности связаться с пациентом).

Пациенты в возрасте от 6 до 12 лет

Софосбувир/велпатасвир оценивали в отношении 71 пациента в возрасте от 6 до 12 лет с ВГС генотипов 1, 2, 3 и 4. В общей сложности 67 пациентов (94%) не получили лечения, а 4 пациента (6%) прошли лечение. Средний возраст составлял 8 лет (диапазон: 6-11); 54% пациентов были женского пола; 90% были европеоидной расы, 6% - негроидной и 1% - монголоидной; 10% были испанского или латино-американского происхождения; средний индекс массы тела составлял 17,4 кг/м² (диапазон: 12,8-30,9 кг/м²); средний вес составлял 30 кг (диапазон: 18-78 кг); 48% имели исходный уровень РНК ВГС выше или равный 800 000 МЕ/мл; доля пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 3 или 4 составляла 76%, 3%, 15% и 6% соответственно; ни у одного пациента не было цирроза печени. Большинство пациентов (94%) заразились в результате вертикальной передачи инфекции.

Частота УВО составила 93% в целом (66/71), 93% (50/54) у пациентов с ВГС генотипа 1, 91% (10/11) у пациентов с ВГС генотипа 3 и 100% у пациентов с ВГС генотипа 2 (2/2) и генотипа 4 (4/4). У одного пациента была зарегистрирована вирусологическая неэффективность лечения; остальные четыре пациента, не достигшие УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, утрата возможности связаться с пациентом).

Пациенты в возрасте от 3 до 6 лет

Применение препарата софосбувир/велпатасвир оценивалось у 41 пациента, ранее не получавшего противовирусную терапию, в возрасте от 3 до <6 лет с ВГС генотипов 1, 2, 3 или 4. Средний возраст составлял 4 года (от 3 до 5 лет); 59% пациентов были женщины; 78% были европеоидной расы, 7% - негроидной массы; 10% были испаноговорящие/латиноамериканского происхождения; средний индекс массы тела составлял 17 кг/м² (в диапазоне от 13,9 до 22,0 кг/м²); средняя масса тела - 19 кг (от 13 до 35 кг), 49% изначально имели уровень РНК ВГС, превышающий или равный 800 000 МЕ/мл; соотношение пациентов с генотипами 1, 2, 3 или 4 ВГС составляло 78%, 15%, 5% и 2% соответственно; ни один пациент не имел установленный цирроз печени. Большинство пациентов (98%) были инфицированы путем вертикальной передачи.

Общая частота УВО составила 83% (34/41), 88% (28/32) у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, 50% у пациентов с ВГС генотипа 2 (3/6), и 100% у пациентов с ВГС генотипа 3 (2/2) и генотипа 4 (1/1). Ни у одного пациента не наблюдалось вирусологической неэффективности или рецидива. Семь пациентов, которые не достигли УВО 12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, потеря из-под наблюдения).

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования софосбувира/велпатасвира включали 156 пациентов в возрасте 65 лет и старше (12% от общего числа пациентов из клинических исследований фазы 3).

Показатель ответов, наблюдаемый для пациентов ≥ 65 лет, схож с аналогичным показателем для пациентов < 65 лет во всех группах лечения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетические свойства софосбувира, его основного метаболита GS-331007 и велпатасвира были оценены у взрослых здоровых пациентов и у пациентов с хроническим гепатитом С. Софосбувир после перорального введения ФК софосбувир/велпатасвир быстро абсорбировался, а максимальная средняя концентрация в плазме наблюдалась через 1 час после введения дозы. Средняя пиковая концентрация в плазме GS-331007 наблюдалась через 3 часа после введения дозы. Средняя пиковая концентрация велпатасвира наблюдалась через 3 часа после введения дозы.

Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с ВГС-инфекцией, среднее статическое значение AUC_{0-24} для софосбувира ($n=982$), GS-331007 ($n=1,428$) и велпатасвира ($n=1,425$) составляло 1,260, 13,970 и 2,970 нг $\cdot$ ч/мл, соответственно. Стационарная концентрация C_{max} для софосбувира, GS-331007 и велпатасвира составляла 566, 868 и 259 нг/мл соответственно. C_{max} софосбувира и GS-331007 AUC_{0-24} были сходными у взрослых здоровых пациентов и пациентов с ВГС-инфекцией. AUC_{0-24} и C_{max} велпатасвира у здоровых субъектов ($n=331$) сравнительно были ниже на 37% и 41%, соответственно, чем у пациентов с ВГС-инфекцией.

Влияние пищи

В сравнении с введением натощак, назначение однократной дозы ФК софосбувир/велпатасвир с пищей с умеренным содержанием жира (~ 600 ккал, 30% жира) или высоким содержанием жира (~ 800 ккал, 50% жира) приводило к увеличению AUC_{0-inf} велпатасвира на 34% и 21% и повышению C_{max} велпатасвира на 31% и 5%, соответственно. Умеренное или высокое содержание жира в пище увеличивало AUC_{0-inf} софосбувира на 60% и 78%, соответственно, но существенно не влияло на C_{max} софосбувира. Умеренное или высокое содержание жира в пище не изменяло AUC_{0-inf} GS-331007, но приводило к уменьшению C_{max} на 25% и 37%, соответственно. Показатели ответов в исследованиях 3-й фазы у пациентов, инфицированных ВГС, которые получали ФК софосбувир/велпатасвир с пищей или без нее, были сходными. ФК софосбувир/велпатасвир можно назначать без учета времени приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы человека софосбувира составляет приблизительно 61-65% и не зависит от концентрации препарата в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание с белком в плазме человека GS-331007 было минимальным. После одной дозы 400 мг [^{14}C]-софосбувира у здоровых субъектов соотношение [^{14}C]-радиоактивной дозы в крови и плазме составляло приблизительно 0,7.

Велпатасвир более чем на 99,5% связывается с белками плазмы человека, и связывание не зависит от концентрации препарата в диапазоне от 0,09 мкг/мл до 1,8 мкг/мл. После одной дозы 100 мг [^{14}C]-велпатасвира у здоровых людей соотношение [^{14}C]-радиоактивной дозы в крови и плазме варьировало от 0,52 до 0,67.

Биотрансформация

Софосбувир интенсивно метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного нуклеозидного аналога трифосфата GS-461203. Путь метаболической активации включает последовательный гидролиз карбоксильной сложноэфирной части, катализируемой катепсином А (КА) или карбоксилэстеразой 1 (КЕС 1) человека и расщеплением фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами (HINT1) с последующим фосфорилированием путем биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Де-

фосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного метаболита GS-331007, который не может быть эффективно рефосфорилирован и не обладает анти-ВГС- активностью *in vitro*. Софосбувир и GS-331007 не являются субстратами или ингибиторами ферментов UGT1A1 или CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. После приема внутрь однократной дозы 400 мг [^{14} C]-софосбувира количество метаболита GS-331007 составляло приблизительно >90% общего системного содержания исходного вещества.

Велпатасвир является субстратом CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с метаболическим оборотом. После однократной дозы 100 мг [^{14} C]-велпатасвира большинство (>98%) радиоактивной дозы в плазме было исходным лекарственным веществом. Моногидроксилированный и десметилированный велпатасвир были метаболитами, идентифицированными в плазме человека. Неизмененный велпатасвир веществом, присутствующим в фекалиях.

Элиминация

После однократной пероральной дозы 400 мг софосбувира, меченого радиоактивным углеродом C14 ([^{14} C]-софосбувир), среднее общее выведение [^{14} C]-радиоактивной составило более 92%, при этом приблизительно 80%, 14% и 2,5% выделялось с мочой, фекалиями и выдыхаемым воздухом, соответственно. Большая часть дозы софосбувира выводилась с мочой в виде метаболита GS-331007 (78%), а 3,5% выводилось в неизмененном виде. Эти данные свидетельствуют о том, что почечный клиренс является основным путем элиминации для GS-331007. Средние конечные периоды полураспада софосбувира и GS-331007 после введения ФК софосбувир/велпатасвир составляли 0,5 и 25 часов соответственно.

После однократной пероральной дозы 100 мг [^{14} C]-велпатасвира среднее общее выведение [^{14} C]-радиоактивной дозы составляло 95%, при этом приблизительно 94% и 0,4% выделялось с фекалиями и мочой соответственно. Неизмененный велпатасвир был основной фракцией в фекалиях, составляющей в среднем 77% введенной дозы, за которой следуют моногидроксилированный велпатасвир (5,9%) и десметилированный велпатасвир (3,0%). Эти данные свидетельствуют о том, что выведение с желчью исходного препарата является основным путем элиминации для велпатасвира. Средний конечный период полувыведения велпатасвира после введения ФК софосбувир/велпатасвир составлял приблизительно 15 часов.

Линейность/нелинейность

AUC велпатасвира увеличивается пропорционально дозе в диапазоне доз от 25 мг до 150 мг. AUC софосбувира и GS-331007 в диапазоне доз от 200 до 1200 мг близки к дозозависимым.

*Потенциал софосбувира/велпатасвира *in vitro* для лекарственного взаимодействия*

Софосбувир и велпатасвир являются субстратами транспортеров лекарственных средств P-гр и BCRP, а метаболит GS-331007 - нет. Велпатасвир является субстратом также OATP1B. Велпатасвир *in vitro* подвергается воздействию CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с медленным метаболическим оборотом.

Велпатасвир является ингибитором транспортеров лекарственных веществ – P-гр, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3, а его участие во взаимодействиях с этими транспортерами в основном связано с процессом абсорбции. Велпатасвир при клинически значимой концентрации в плазме не является ингибитором транспортного насоса солей жирных кислот (BSEP) в печени, натриевого таурохолатного ко-транспортного белка (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 или органического катионного транспортера (OCT) 1, почечных транспортеров OCT2, OAT1, OAT3, белка 2, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2) или белка 1, удаляющего многие лекарственные препараты и токсины (MATE) 1, или CYP, или уридин глюкуронозилтрансферазу (UGT) 1A1.

Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами транспортеров лекарственных веществ P-gr, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OSTE GS-331007 не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

Особые группы пациентов

Пол и раса

Никаких клинически значимых фармакокинетических различий по признаку расы или пола для софосбувира, GS-331007 или велпатасвира не выявлено.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетический анализ пациентов с ВГС-инфекцией в возрастной группе от 18 до 82 лет показал, что возраст не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира, GS-331007 или велпатасвира.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию софосбувира/велпатасвира по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек (как описано ниже) приведено в Таблице 20.

Таблица 20. Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию (AUC) софосбувира, его метаболита GS-331007 и велпатасвира по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек

	ВГС-неинфицированные пациенты					ВГС-инфицированные пациенты	
	ПН легкой степени (рСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м ²)	Умеренная ПН (рСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м ²)	Тяжелая ПН (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	Терминальная фаза почечной недостаточности, требующая гемодиализа		Тяжелая ПН (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	Терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа
				Принятие дозы за 1 час до диализа	Принятие дозы через 1 час после диализа		
Софосбувир	1,6-кратно ↑	2,1-кратно ↑	2,7-кратно ↑	1,3-кратно ↑	1,6-кратно ↑	~2-кратно ↑	1,8-кратно ↑
GS-331007	1,6-кратно ↑	1,9-кратно ↑	5,5-кратно ↑	>10-кратно ↑	>20-кратно ↑	~7-кратно ↑	18-кратно ↑
Велпатасвир	-	-	1,5-кратно ↑	-	-	-	1,4-кратно ↑

Фармакокинетика софосбувира была изучена после приема разовой дозы 400 мг софосбувира у неинфицированных ВГС пациентов, у пациентов с легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м²), умеренной (рСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью, а также у пациентов в требовавшей гемодиализа терминальной фазе ХПН. Результаты сравнивались с аналогичными фармакокинетическими показателями у пациентов с нормальной функцией почек (рСКФ > 80 мл/мин/1,73 м²). GS-331007 эффективно удаляется гемодиализом с коэффициентом экстракции примерно 53%. После однократного приема 400 мг софосбувира при 4-часовом сеансе гемодиализа выводилось 18% принятой дозы софосбувира.

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

была сопоставима с фармакокинетикой у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не инфицированных ВГС.

Фармакокинетика велпатасвира изучалась после приема разовой дозы велпатасвира 100 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта).

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

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику софосбувира изучали после 7-дневного приема 400 мг софосбувира у ВГС-инфицированных пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (классы В и С по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт). В сравнении с нормальной функцией печени у пациентов, при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности AUC_{0-24} софосбувира больше на 126% и 143%, тогда как AUC_{0-24} GS-331007 больше на 18% и 9%, соответственно. Анализ популяционной фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, показал, что цирроз (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и GS-331007.

Фармакокинетика велпатасвира изучалась с разовой дозой 100 мг велпатасвира у отрицательных ВГС пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В и С по шкале Чайлд-Пью-Тюркотт). Общая экспозиция велпатасвира в плазме (AUC_{inf}) у пациентов с нормальной печеночной функцией и у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью была сходной. Анализ популяционной фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, показал, что цирроз (включая декомпенсированный) не оказывает клинически значимого влияния на воздействие велпатасвира (см. раздел 4.2).

Масса тела

Масса тела, согласно популяционному фармакокинетическому анализу, не оказывает клинически значимого влияния на свойства софосбувира или велпатасвира.

Дети

Экспозиция велпатасвира, софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у пациентов детского возраста с массой тела не менее 30 кг, принимавших препарат софосбувир/велпатасвир в дозе 400 мг/100 мг внутрь один раз в день, была аналогична экспозиции у взрослых пациентов, принимавших препарат софосбувир/велпатасвир в дозе 400 мг/100 мг внутрь один раз в день.

Фармакокинетика велпатасвира, софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у детей в возрасте младше 3 лет не установлена (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Софосбувир

Воздействие софосбувира в исследованиях на грызунах не могло быть установлено по причине высокой активности эстеразы, и вместо этого для оценки пределов воздействия использовалось воздействие основного метаболита GS-331007.

Софосбувир не проявил генотоксичности в ряде анализов *in vitro* или *in vivo*, в том числе в анализе на определение бактериальной мутагенности, хромосомной абберации с использованием лимфоцитов периферической крови человека и в микроядерном анализе у мышей *in vivo*. В исследованиях токсичности софосбувира на крысах и кроликах тератогенных эффектов не наблюдалось. Софосбувир не оказал неблагоприятного воздействия на

поведение, репродуктивную функцию или развитие потомства в исследовании дородового и послеродового развития крыс.

Софосбувир не был канцерогеном в 2-летних исследованиях канцерогенности на мышах и крысах при воздействии GS-331007 в 15 и 9 раз выше, чем воздействие на человека.

Велпатасвир

Велпатасвир не проявил генотоксичности в ряде анализов *in vitro* или *in vivo*, в том числе в анализе на определение бактериальной мутагенности, хромосомной аберрации с использованием лимфоцитов периферической крови человека и в микроядерном анализе у крыс *in vivo*. Велпатасвир не был канцерогенным в 6-месячных исследованиях канцерогенности на трансгенных мышах *rasH2* и 2-летних исследованиях канцерогенности на крысах при воздействии, по крайней мере, в 50 и 5 раз превышающем воздействие на человека.

Велпатасвир не оказывал отрицательного влияния на спаривание и репродуктивную функцию. Никаких тератогенных эффектов не наблюдалось в исследованиях токсического воздействия на развитие мышей и крыс при воздействии велпатасвира при AUC примерно в 31 и 6 раз выше, чем при его воздействии на человека при рекомендуемой клинической дозе.

Тем не менее, возможный тератогенный эффект был отмечен у кроликов, при котором наблюдалось увеличение общих висцеральных пороков развития у животных, подвергшихся 0,7-кратному воздействию AUC по сравнению с воздействием на человека при рекомендуемой клинической дозе. Значение этого результата для человека неизвестно. Велпатасвир не оказывал отрицательного влияния на поведение, репродуктивную функцию или развитие потомства в исследовании до- и послеродового развития крыс при воздействии AUC примерно в 5 раз выше, чем воздействие на человека при рекомендуемой клинической дозе.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: коповидон, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

Состав оболочки:

Опадри II синий 85F505115 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид (E171), макрогол/ ПЭГ 3350, тальк, Индигокармин алюминиевый лак (E 132), Бриллиантовый синий алюминиевый лак (E 133)).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C в защищенном от влаги и света месте.

Хранить препарат в недоступном для детей месте.

Лекарственный препарат следует хранить в плотно закрытом флаконе. Не используйте после истечения срока годности, который указан на флаконе и картонной коробке.

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 28 таблеток помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный фольгой алюминиевой, укупоренный пластиковой крышкой с защитой от детей; свободное пространство заполняют синтетической ватой. Один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Hetero Labs Limited», Индия

Информация о производителе (заявителе)

Произведено и расфасовано

«Hetero Labs Limited», Индия

Unit-II, Kalyanpur Village, Chakkan road, Baddi, Dist. Solan, Himachal Pradesh, India.

Упаковано

ООО «Белалек», Республика Беларусь

222223, Минская область, Смолевичский район,

Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень»;

тел.: +375447777701

e-mail: info@belalek.by

ВЕЛСОФ произведен по лицензии Gilead Sciences Ireland UC. Предназначен для продажи только в Республике Беларусь.