

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 направления сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велпанат, 400 мг/100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующие вещества: софосбувир – 400 мг, велпатасвир – 100 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, голубого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «S» на одной стороне и «V» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Велпанат показан для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), у пациентов в возрасте 3 лет и старше (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Лечение Велпанатом должно начинаться и проводиться под контролем врача, имеющего опыт ведения пациентов с ВГС.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза Велпаната для взрослых пациентов – одна таблетка 400 мг/100 мг, которая принимается внутрь один раз в день с пищей или без нее (см. раздел 5.2).

Рекомендуемая доза Велпаната для детей в возрасте 3 лет и старше зависит от массы тела, как представлено в таблице 3.

Велпанат, 400 мг/100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не предназначен для детей с массой тела ниже 30 кг.

Для терапии хронической инфекции, вызванной ВГС у детей в возрасте 3 лет и старше, имеющих трудности с проглатыванием таблеток, покрытых пленочной оболочкой, разработана форма софосбувира/велпатасвира в виде гранул.

Для получения информации о терапии детей с массой тела ниже 30 кг обратитесь к общим характеристикам лекарственных препаратов софосбувира/велпатасвира 200 мг/100 мг в виде таблеток и 150 мг/37,5 мг в виде гранул.

Таблица 1. Рекомендуемая схема и продолжительность лечения взрослых пациентов, инфицированных ВГС любого генотипа

Взрослые пациенты ^a	Схема лечения и его длительность
Пациенты, не имеющие цирроза печени, и пациенты с	Прием Велпаната на протяжении 12 недель

Взрослые пациенты ^a	Схема лечения и его длительность
компенсированным циррозом печени	При компенсированном циррозе печени у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, может быть рассмотрено дополнительное назначение рибавирина (см. раздел 5.1)
Пациенты с декомпенсированным циррозом печени	Велпанат + рибавирин на протяжении 12 недель

^a Включая пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и пациентов с рецидивом вирусного гепатита С после трансплантации печени (см. раздел 4.4)

При использовании комбинации с рибавирином рекомендуется обратиться к общей характеристике лекарственного препарата, содержащего рибавирин.

В таблице 2 описаны рекомендуемые для взрослых пациентов режимы дозирования, когда принимаемая с пищей дневная доза рибавирина делится на 2 приема:

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования рибавирина, назначаемого с Велпанатом при декомпенсированном циррозе печени для взрослых пациентов

Взрослые пациенты	Доза рибавирина
Цирроз класса В по классификации тяжести циррозов печени Чайлд-Пью-Туркотт (ЧПТ) в предтрансплантационном периоде	1000 мг в сутки при массе тела пациента менее 75 кг и 1200 мг в сутки – при массе тела 75 кг или более
Цирроз класса С по классификации ЧПТ в предтрансплантационном периоде Цирроз класса В или С по классификации ЧПТ в посттрансплантационном периоде	Исходная доза составляет 600 мг в сутки с возможностью ее титрования при хорошей переносимости до максимального уровня 1000/1200 мг в сутки (1000 мг – для пациентов с массой тела до 75 кг, 1200 мг – при массе тела 75 кг и более). При плохой переносимости дозу следует уменьшать, исходя из клинической симптоматики и уровня гемоглобина.

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 общей характеристике лекарственного препарата, содержащего рибавирин.

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

Масса тела (кг)	Дозирование таблеток Велпаната	Суточная доза софосбувира/велпатасвира	Рекомендуемый режим лечения
≥ 30	Одна таблетка 400 мг/100 мг один раз в день	400 мг/100 мг в день	Приём софосбувира/велпатасвира на протяжении 12 недель
От 17 до < 30	Не применимо	200 мг/50 мг в день	

*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 пленочной оболочкой, разработана форма

софосбувира/велпатасвира в виде гранул. В случае необходимости терапии детей с массой тела ниже 30 кг, обратитесь к общим характеристикам лекарственных препаратов софосбувира/велпатасвира, 200 мг/100 мг в виде таблеток и 150 мг/37,5 мг в виде гранул.

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости принять дополнительную таблетку Велпаната, если в течение 3 часов после приема дозы у них была рвота. Если рвота возникла более, чем через 3 часа после приема дозы препарата, прием дополнительной дозы Велпаната не требуется (см. раздел 5.1).

Пациентов также следует инструктировать о том, что, если прием дозы Велпаната 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 Велпаната установлен спустя более 18 часов от момента последнего регулярного приема, пациент должен быть информирован о необходимости принять следующую дозу, дождавшись времени следующего регулярного ее приема. Пациентов следует предупреждать о недопустимости приема двойной дозы Велпаната.

Взрослые пациенты с анамнезом неэффективного лечения по схеме, содержащей ингибитор белка NS5A

Следует рассмотреть возможность применения схемы Велпанат + рибавирин длительностью 24 недели (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести коррекция дозы Велпаната не требуется.

Относительно пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (у которых расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] составляет менее 30 мл/мин/1,73 м²) и находящихся в терминальной стадии почечной недостаточности с показаниями к гемодиализу, сведения о безопасности препарата ограничены. В таких случаях Велпанат может применяться без корректировки дозы при отсутствии других подходящих вариантов лечения (см. разделы 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности легкой, умеренной или тяжелой степени (классификация Чайлд-Пью-Туркотт, классы А, В или С) коррекции дозы Велпаната не требуется (см. раздел 5.2).

Безопасность и эффективность препарата изучены у пациентов с циррозом печени класса В и не исследованы при циррозе печени класса С (классификация ЧПТ) (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Дети

В настоящее время вопрос безопасности и эффективности Велпаната для детей в возрасте до 3 лет не изучен, релевантные данные клинических исследований отсутствуют.

Способ применения

Принимается внутрь.

Пациентам следует объяснять необходимость проглатывать таблетку(и) целиком, с пищей или без нее (см. раздел 5.2). Таблетку, покрытую пленочной оболочкой, не рекомендуется жевать или измельчать из-за горького вкуса.

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 (P-gr) и цитохрома Р₄₅₀ (CYP) (карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином, рифабутином и препаратами зверобоя продырявленного) (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Велпанат не следует применять 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 нескольких часов или дней, но описаны случаи более поздней ее манифестации, в основном – в течение 2 недель с момента начала лечения вирусного гепатита С.

Пациентам, принимающим Велпанат, следует назначать амиодарон только при непереносимости ими альтернативных антиаритмических препаратов или при наличии противопоказаний к их применению.

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 Велпанатом.

Все пациенты, которые одновременно с приемом Велпаната 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.

Коинфекция, вызванная вирусом гепатита С/вирусом гепатита В (ВГС/ВГВ)

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 с неэффективностью терапии ингибиторами белка NS5A

Отсутствуют клинические данные, подтверждающие эффективность софосбувира/велпатасвира для лечения пациентов, у которых терапия по схеме, включавшей назначение другого ингибитора NS5A, оказалась неэффективной.

Однако, принимая во внимание:

- резистентность к терапии, ассоциированную с наличием белка NS5A (RAV), у пациентов, которые не получали в комплексной терапии препараты-ингибиторы NS5A,
- результаты фармакологических исследований велпатасвира *in vitro*,
- исходы комплексной терапии софосбувиром/велпатасвиром у ранее не леченных ингибиторами NS5A пациентов в исследованиях ASTRAL,

лечение Велпанат+рабавирин в течение 24 недель может быть рассмотрено для пациентов, которые не прошли терапию по схеме, содержащей NS5A, и считаются подверженными

высокому риску клинического прогрессирования заболевания, при отсутствии альтернативных вариантов 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 Велпанат может быть использован без коррекции дозы (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2). Если Велпанат 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 совместно с умеренными индукторами гликопротеина Р (Р-gr) и/или умеренными индукторами цитохромов Р₄₅₀ (СYP)

Лекарственные средства, которые являются умеренными индукторами гликопротеина Р-gr и/или системы ферментов СYP (например, эфавиренц, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут снижать концентрации софосбувира или велпатасвира в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта Велпаната. Комбинирование таких лекарственных средств с Велпанатом не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Применение с некоторыми схемами антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции

Было показано, что Велпанат 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 Велпаната и фармакокинетического активатора не изучена. Следует оценивать потенциальные риски и пользу от одновременного назначения Велпаната 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, атазанавиром или дарунавиром). Проведение такой оценки особенно важно в случаях повышенного риска нарушения функции почек. Пациенты, получающие Велпанат 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 при сахарном диабете

У пациентов с сахарным диабетом может наблюдаться потенцирование снижения уровня глюкозы 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.

Применение при циррозе печени класса С (шкала Чайлд-Пью-Туркотт)

Вопросы безопасности и эффективности использования Велпаната у пациентов с циррозом печени класса С (классификация ЧПТ) не изучены (см. разделы 4.8 и 5.1).

Применение для лечения пациентов после трансплантации печени

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

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Поскольку Велпанат содержит софосбувир и велпатасвир, он может вступать в любые взаимодействия, идентифицированные для каждой из этих активных субстанций в отдельности.

Возможность Велпаната влиять на другие лекарственные препараты

Велпатасвир является ингибитором переносчика Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), транспортных полипептидов органических анионов OATP1B1 и OATP1B3. Одновременное применение Велпаната с лекарственными препаратами, представляющими собой субстраты указанных транспортеров, может повысить экспозицию этих лекарственных препаратов. В Таблице 4 приведены примеры взаимодействий с чувствительными субстратами Р-гликопротеина (дигоксином), BCRP (розувастатином) и OATP (правастатином).

Возможность воздействия других лекарственных препаратов на Велпанат

Велпатасвир и софосбувир являются субстратами переносчика Р-гликопротеина и BCRP. Велпатасвир также является субстратом транспортера лекарственных средств OATP1B. В исследованиях *in vitro* наблюдали медленный метаболизм велпатасвира при посредстве изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Лекарственные препараты, являющиеся мощными индукторами Р-гликопротеина и/или мощными индукторами изоферментов CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный), способны снизить концентрацию велпатасвира или софосбувира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта софосбувира/велпатасвира. Применение таких лекарственных препаратов с Велпанатом противопоказано (см. раздел 4.3). Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина и/или изоферментов CYP (например, эфавиренц, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут вызывать снижение концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического эффекта Велпаната. Совместное применение Велпаната с такими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Совместное применение с лекарственными препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин или BCRP, может повысить концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови. Лекарственные препараты, ингибирующие OATP, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4, могут повысить концентрацию велпатасвира в плазме крови. Не прогнозируется клинически значимых взаимодействий лекарственных препаратов с Велпанатом, опосредованных ингибиторами Р-гликопротеина, BCRP, OATP или CYP450. Велпанат может применяться совместно с ингибиторами Р-гликопротеина, BCRP, OATP и изоферментов CYP.

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

Велпанат может изменять функцию печени. Поэтому в период лечения этим препаратом рекомендуется проводить тщательный мониторинг показателя Международное Нормализованное Отношение (МНО).

Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени

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

Взаимодействие Велпаната и других лекарственных средств

В Таблице 4 представлен список установленных или потенциально клинически значимых взаимодействий лекарственных средств (90% доверительный интервал (ДИ) геометрического среднего, рассчитанного методом наименьших квадратов, был без изменений – «↔», повысился – «↑», понизился – «↓», в сравнении с установленными граничными значениями). Описанные случаи взаимодействия лекарственных средств основаны на исследованиях, проведенных с применением комбинации софосбувир/велпатасвир или велпатасвира и софосбувира, как отдельных действующих веществ, либо же существуют предпосылки для взаимодействия лекарственных средств, обусловленных применением комбинации софосбувир/велпатасвир. В таблицу включены не все подобные препараты.

Таблица 4. Взаимодействие софосбувира/велпатасвира и других лекарственных средств

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}	
СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ					
					Растворимость велпатасвира уменьшается с увеличением pH. Лекарственные средства, способные увеличивать pH содержимого желудка, могут снизить концентрацию велпатасвира.
Антациды					
Например, гидроксид алюминия или магния; карбонат кальция (повышение pH желудочного сока)	Взаимодействие не изучено. Ожидаемо: ↔ софосбувир ↓ велпатасвир				Рекомендуемый временной интервал между приемом антацидного средства и софосбувира/велпатасвира составляет 4 часа.
Блокаторы H ₂ -рецепторов					
Фамотидин (40 мг разовая доза)/софосбувир/велпатасвир (400/100 мг разовая доза) Прием фамотидина одновременно с софосбувиром/велпатасвиром ^d Циметидин ^e Низатидин ^e Ранитидин ^e (увеличение pH желудочного сока)	Софосбувир Велпатасвир	↔ ↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↔ ↓ 0,81 (0,71; 0,91)		Блокаторы H ₂ -рецепторов могут применяться одновременно или попеременно с Велпанатом в дозе, которая не превышает дозы, сопоставимые с фамотидином 40 мг дважды в сутки.
Фамотидин (40 мг разовая доза)/софосбувир/велпатасвир (400/100 мг разовая доза) ^c Прием дозы фамотидина за 12 часов до приема дозы софосбувира/велпатасвира ^d (увеличение pH желудочного сока)	Софосбувир Велпатасвир	↓ ↔ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ ↔ 0,80 (0,73; 0,88)		

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}	
Ингибиторы протонной помпы					
Омепразол (20 мг один раз в день)/софосбувир/велпатасвир (400/100 мг разовая доза) Прием дозы омепразола одновременно с дозой софосбувира/велпатасвира ^d Лансопразол ^e Рабепразол ^e Пантопразол ^e Эзомепразол ^e (увеличение pH желудочного сока)	Софосбувир	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Совместный прием с ингибитором протонной помпы не рекомендуется. При необходимости одновременного назначения софосбувира/велпатасвира должен приниматься с пищей за 4 часа до приема ингибитора протонной помпы в максимальной дозе, соответствующей 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 (400/100 мг разовая доза) ^e Прием дозы омепразола через 4 часа после принятой дозы софосбувира/велпатасвира ^d (увеличение pH желудочного сока)	Софосбувир	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Велпатасвир	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ					
Амиодарон	Влияние на концентрации амиодарона, велпатасвира и софосбувира не изучено				Совместное применение амиодарона с софосбувир-содержащими препаратами может приводить к развитию серьезной симптоматической брадикардии. Следует использовать только в случае отсутствия альтернативы. Рекомендуется тщательный мониторинг, если данный препарат применяется одновременно с Велпанатом (см. разделы 4.4 и 4.8).
Дигоксин	Взаимодействие изучено только с велпатасвиром. Ожидаемо: ↔ Софосбувир				Одновременный прием софосбувира/велпатасвира и дигоксина может приводить к повышению концентрации последнего. При совместном применении этих лекарственных средств требуется осторожность и мониторинг терапевтической концентрации дигоксина.
Дигоксин (разовая доза 0,25 мг) ^f /велпатасвир (разовая доза 100 мг) (ингибирование Р- гликопротеина)	Влияние на эффективность велпатасвира не изучено. Ожидаемо: ↔ Велпатасвир				
	Наблюдение: Дигоксин	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
АНТИКОАГУЛЯНТЫ					
Дабигатрана этексилат (ингибирование Р- гликопротеина)	Взаимодействие не изучено. Ожидаемо: ↑ Дабигатран ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир				При совместном применении дабигатрана этексилата с софосбувиром/велпатасвиром рекомендуется клинический мониторинг для своевременного выявления признаков кровотечения и анемии. Исследование свертывающей системы крови помогает выявить пациентов с повышенным риском

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Приказ министерства здравоохранения Республики Беларусь	Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}		
						кровотечения из-за усиления воздействия дабигатрана.
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучено					При назначении любых антагонистов витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Эта необходимость обусловлена изменениями функции печени во время лечения софосбувиром/велпатасвиром.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ						
Фенитоин Фенобарбитал (индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир					Назначение софосбувира/велпатасвира одновременно с фенитоином и фенобарбиталом противопоказано (см. раздел 4.3).
Карбамазепин (индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Велпатасвир					Назначение софосбувира/велпатасвира одновременно с карбамазепином противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдение: Софосбувир	↓0,52 (0,43; 0,62)	↓0,52 (0,46; 0,59)			
Окскарбазепин (индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Велпатасвир ↓ Софосбувир					Предполагается, что одновременное применение софосбувира/велпатасвира с окскарбазепином снизит концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта. Совместное назначение не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ						
Кетоконазол	Изучено только взаимодействие с велпатасвиром. Ожидается: ↔ Софосбувир					Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и кетоконазола не требуется.
Кетоконазол (200 мг два раза в сутки)/велпатасвир (однократная доза 100 мг) ^d (ингибирование Р- гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) Итраконазол ^e Позаконазол ^e Вориконазол ^e Изавуконазол ^e	Влияние на воздействие кетоконазола не изучено. Ожидается: ↔ Кетоконазол					
	Наблюдение: Велпатасвир	↑1,3 (1,0; 1,6)	↑1,7 (1,4; 2,2)			
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ						
Рифампицин (600 мг один раз в сутки)/софосбувир (однократная доза 400 мг) ^d	Влияние на воздействие рифампицина не изучено. Ожидается: ↔ Рифампицин					Одновременное применение софосбувира/велпатасвира и рифампицина противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдение:	↓	↓			

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}	
(индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Софосбувир	0,23 (0,19; 0,29)	0,28 (0,24; 0,32)		Одновременное применение софосбувира/велпатасвира и рифабутина противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифампицин (600 мг один раз в сутки)/велпатсавир (однократная доза 100 мг) (индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Влияние на воздействие рифампицина не изучено. Ожидается: ↔ Рифампицин				
	Наблюдение: Велпатсавир	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Рифабутин (индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Велпатсавир				Одновременное применение софосбувира/велпатасвира и рифабутина противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдение: Софосбувир	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Рифапентин (индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Ожидается, что одновременное применение софосбувира/велпатасвира и рифапентина снизит концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта Велпаната. Одновременное назначение этих препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ					
Тенофовира дизопроксил фумарат	Было показано, что софосбувир/велпатасвир увеличивает концентрацию тенофовира (ввиду ингибирования Р-гликопротеина). Повышение концентрации тенофовира (AUC и C _{max}) составило около 40-80% во время совместного применения Велпаната и тенофовира дизопроксила фумарата/эмтрицитабина в различных схемах лечения ВИЧ-инфекции. Пациенты, получающие одновременно тенофовира дизопроксил фумарат и Велпанат, должны подвергаться мониторингу на выявление нежелательных реакций связанных с тенофовира дизопроксил фумаратом. Рекомендуется обращаться к общей характеристике лекарственного препарата, содержащего тенофовира дизопроксил фумарат, за рекомендациями по мониторингу функции почек (см. раздел 4.4).				
Эфавиренц/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (600/200/300 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг 1 раз в сутки) ^{c, d}	Эфавиренц	↔	↔	↔	При совместном применении софосбувира/велпатасвира и эфавиренца/эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата ожидается снижение концентрации велпатасвира. Одновременное применение софосбувира/велпатасвира с включающими эфавиренц терапевтическими схемами не рекомендуется (см. раздел 4.4).
	Софосбувир	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Велпатасвир	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Эмтрицитабин/рилпивирин/ тенофовира дизопроксил фумарат (200/25/300 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^{c, d}	Рилпивирин	↔	↔	↔	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и эмтрицитабина/рилпивирин/тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ					
Атазанавир, бустированный ритонавиром (300/100 мг один раз в сутки)+эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (200/300 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^{c, d}	Атазанавир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и атазанавира (бустированного ритонавиром) или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Дарунавир, бустированный ритонавиром (800/100 мг один раз в сутки)+эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (200/300 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^{c, d}	Дарунавир	↔	↔	↔	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и дарунавира (бустированного ритонавиром) или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Велпатасвир	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Лопинавир, бустированный ритонавиром (4×200 мг/50 мг один раз в сутки) + эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^{c, d}	Лопинавир	↔	↔	↔	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и лопинавира (бустированного ритонавиром) или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Велпатасвир	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ					
Ралтегравир (400 мг два раза в сутки) ^e +эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (200/300 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^{c, d}	Ралтегравир	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и ралтегравира или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
Элвитегравир/кобицистат/ эмтрицитабин/тенофовира алафенамид фумарат (150/150/200/10 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^{c, d}	Элвитегравир	↔	↔	↔	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и элвитегравира/кобицистата/ эмтрицитабина/тенофовира алафенамида фумарата не требуется.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Тенофовир алафенамид	↔	↔		
	Софосбувир	↔	↑ 1,4		

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}	
			(1,2; 1,5)		
	Велпатасвир	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Элвитегравир/кобицистат/ эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат (150/150/200/300 мг один раз в сутки)/софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^{c, d}	Элвитегравир	↔	↔	↔	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира элвитегравира/кобицистата/ эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Долутегравир (50 мг один раз в день)/софосбувир/велпатасвир (400/100 мг один раз в день)	Долутегравир	↔	↔	↔	Коррекции дозы софосбувира/ велпатасвира и долутегравира не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔		
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ					
Зверобой продырявленный (индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не изучено <i>Ожидается:</i> ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Совместное применение Велпаната со зверобоем продырявленным противопоказано (см. раздел 4.3).
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ					
Аторвастатин (разовая доза 40 мг) + софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг один раз в сутки) ^d	<i>Наблюдение:</i> Аторвастатин	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира аторвастатина не требуется.
Розувастатин	Изучено взаимодействие только с велпатасвиром <i>Ожидается:</i> ↔ Софосбувир				Одновременное назначение софосбувира/велпатасвира и розувастатина увеличивает концентрацию розувастатина, что связано с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз. В дозе, не превышающей 10 мг, розувастатин может приниматься совместно с софосбувиром/велпатасвиром.
Розувастатин (разовая доза 10 мг)/велпатасвир (100 мг один раз в день) ^d (ингибирование ОАТР 1В и BCRP)	<i>Наблюдение:</i> Розувастатин	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Влияние на воздействие велпатасвира не изучено <i>Ожидается:</i> ↔ Велпатасвир				
Правастатин	Изучено взаимодействие только с велпатасвиром <i>Ожидается:</i> ↔ Софосбувир				Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и правастатина не требуется.
Правастатин (разовая доза 40 мг)/велпатасвир (100 мг один раз в день) ^d (угнетение транспортеров органических анионов подсемейства ОАТР 1В)	<i>Наблюдение:</i> Правастатин	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Влияние на воздействие велпатасвира не изучено <i>Ожидается:</i> ↔ Велпатасвир				

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}	
Другие статины	Ожидается: ↑ Статины				Нельзя исключить взаимодействия с другими ингибиторами ГМГ-КоА- редуктазы. При совместном применении с Велпанатом следует рассматривать уменьшение дозы статинов, также следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с приемом статинов
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ					
Метадон (поддерживающая терапия метадонотерапией [от 30 до 130 мг в день])/софосбувир (400 мг один раз в день) ^d	R-метадон	↔	↔	↔	Коррекции дозы софосбувира/велпатасвира и метадона не требуется.
	S-метадон	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Метадон	Изучено взаимодействие только с софосбувиром Ожидается: ↔ Велпатасвир				
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин (разовая доза 600 мг)/софосбувир (разовая доза 400 мг) ^f	Циклоспорин	↔	↔		В начальный период совместного применения софосбувира/велпатасвира и циклопсорина коррекции их дозы не требуется. В дальнейшем может потребоваться тщательный мониторинг и возможная коррекция дозы циклоспорина.
	Софосбувир	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Циклоспорин (разовая доза 600 мг)/велпатасвир (100 мг разовая доза) ^d	Циклопсорин	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Такролимус (разовая доза 5 мг)/софосбувир (разовая доза 400 мг) ^d	Такролимус	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		В начальном периоде совместного применения софосбувира/велпатасвира и такролимуса коррекции их дозы не требуется. В дальнейшем может потребоваться тщательный мониторинг и возможная коррекция дозы такролимуса.
	Софосбувир	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Такролимус	Влияние на воздействие велпатасвира не изучено. Ожидается: ↔ Велпатасвир				
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ					
Норгестимат/этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/0,25 мг/этинилэстрадиол 0,025 мг)/софосбувир (400 мг один раз в день) ^d	Норэлгестроми н	↔	↔	↔	Коррекция дозы оральных контрацептивов не требуется.
	Норгестрел	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	

Терапевтическая группа/ возможный механизм	Влияние на концентрации лекарственных препаратов. Среднее отношение (90% доверительный интервал) ^{a,b}				Рекомендации по совместному применению с Велпанатом
	Действующая субстанция	C _{max}	AUC	C _{min}	
Норгестимат/этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/0,25 мг/этинилэстрадиол 0,025 мг)/велпатасвир (100 мг один раз в день) ^d	Этинилэстрадиол	↔	↔	↔	
	Норэргестроми	↔	↔	↔	
	Норгестрел	↔	↔	↔	
	Этинилэстрадиол	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

^a Среднее отношение (90% ДИ) фармакокинетики совместно принимаемого препарата с исследуемым препаратом отдельно или в комбинации. Отсутствие эффекта = 1,00

^b Все исследования межлекарственных взаимодействий проводились с участием здоровых добровольцев

^c Принимаемый в составе Велпаната

^d Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 70-143%

^e Эти препараты относятся к классу, в котором представляется возможным предвидеть подобные случаи взаимодействия

^f Пределы биоэквивалентности/эквивалентности составляют 80-125%

^g Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 50-200%

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Данные о применении софосбувира, велпатасвира или Велпаната беременными женщинами отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев беременности).

Софосбувир

Результаты доклинических исследований не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность. Тем не менее, нельзя полностью оценить действие предельных концентраций софосбувира у крыс и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека (см. раздел 5.3).

Велпатасвир

Исследования на животных показали возможную связь с репродуктивной токсичностью. В качестве меры предосторожности применение Велпаната в период беременности противопоказано.

Кормление грудью

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

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

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

Фертильность

Данные о влиянии Велпаната на фертильность человека отсутствуют. Результаты исследований на животных не указывают на вредное влияние софосбувира или велпатасвира на фертильность. Для получения подробных рекомендаций по совместному применению рибавирина и Велпаната в период беременности, на фоне контрацепции и кормления грудью следует ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата, содержащего рибавирин.

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

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

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля 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).

Сводная таблица нежелательных реакций

Оценка нежелательных реакций, вызываемых софосбувиром/велпатасвиром, основана на данных клинических исследований по вопросам безопасности и на опыте применения препарата в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции представлены ниже (в рамках системно-органных классов) и распределены по частоте. Частота возникновения нежелательных реакций отражена согласно следующим категориям: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 5. Нежелательные реакции, выявленные при приеме софосбувира/велпатасвира

Частота	Нежелательные лекарственные реакции
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Рвота ^a
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Сыпь ^b
Нечасто	Ангioneвротический отек ^b

^a Нежелательная реакция наблюдалась у детей в возрасте от 3 до < 6 лет

^b Нежелательная реакция выявлена в периоде пострегистрационного наблюдения за лекарственными препаратами, содержащими софосбувир и велпатасвир

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения сердечного ритма

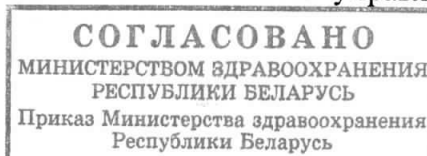
Случаи тяжелой брадикардии и сердечной блокады наблюдались при использовании содержащих софосбувир схем в сочетании с амиодароном и/или другими лекарственными препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений (см. разделы 4.4 и 4.5).

Нарушения со стороны кожи

Сведения о частоте отсутствуют: 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

РУП «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

<http://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 Велпаната заключается в проведении общих поддерживающих мероприятий, включая регулярный контроль основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Гемодиализ может способствовать эффективному выведению доминирующего циркулирующего метаболита софосбувира GS-331007 (коэффициент экстракции 53%). Учитывая то, что велпатасвир в значительной степени связывается с белками, гемодиализ вряд ли приведет к существенному выведению велпатасвира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Противовирусный препарат прямого действия.

Код АТХ: J05AP55

5.1.1 Механизм действия

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

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

5.1.2 Противовирусная активность

Значения 50% эффективной концентрации (EC_{50}) софосбувира и велпатавира против полноразмерных или химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B и NS5A лабораторных штаммов, представлены в таблице 6. Величины EC_{50} софосбувира и велпатавира в отношении клинических изолятов ВГС представлены в таблице 7.

Таблица 6. Активность софосбувира и велпатавира против полноразмерных или химерных лабораторных репликонов

Генотип репликона	Софосбувир EC_{50} , нмоль ^a	Велпатавир EC_{50} , нмоль ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = данные недоступны

^a Среднее значение для одного и того же лабораторного репликона, полученное в нескольких экспериментах.

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

^c Данные по различным штаммам полноразмерных NS5A-репликонов или химерных NS5A-репликонов, несущих полноразмерные NS5A-гены, которые содержат полиморфизмы L31 или M31.

^d Данные по химерному репликону NS5A, содержащему аминокислоты 9-184 NS5A.

Таблица 7. Активность софосбувира и велпатавира по отношению к переходным репликонам, содержащим NS5A или NS5B из клинических изолятов ВГС человека

Генотип репликона	Репликоны, содержащие NS5B из клинических изолятов		Репликоны, содержащие NS5A из клинических изолятов	
	Количество клинических изолятов	Медиана EC_{50} софосбувира, нмоль (диапазон)	Количество клинических изолятов	Медиана EC_{50} велпатавира, нмоль (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	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4г	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)

NA= данные недоступны

Присутствие 40% человеческой сыворотки не влияло на противовирусную активность софосбувира в отношении ВГС, но 13-кратно уменьшало таковую для велпатасвира по сравнению с активностью в отношении репликонов ВГС генотипа 1a.

Исследование комбинации софосбувира с велпатасвиром не выявило их антагонистического влияния на снижение уровня РНК вируса гепатита человека в клетках, содержащих репликон.

5.1.3 Резистентность

В клеточной культуре

Репликоны ВГС с пониженной чувствительностью к софосбувиру были отобраны в культуре клеток для нескольких генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Сниженная чувствительность к софосбувиру была связана с первичной заменой в сайте S282T белка NS5B в репликонах всех исследованных генотипов. Локально направленный мутагенез в виде замены S282T в репликонах генотипов 1-6 привел к снижению восприимчивости к софосбувиру в 2-18 раз и уменьшил репликационную способность вируса на 89-99% по сравнению с таковой соответствующего дикого типа. Согласно биохимическим исследованиям, способность активного трифосфата софосбувира (GS-461203) ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующих локальную замену S282T, была снижена сравнительно с его способностью ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B дикого типа, на что указывает увеличение 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) в 8,5-24 раза.

Селекция *in vitro* репликонов вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к велпатасвиру проводилась в клеточной культуре для ряда генотипов, включая 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Избранные резистентные варианты ВГС характеризовались заменами аминокислот в позициях 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 и 93 белка NS5A. Варианты, обладавшие лекарственной устойчивостью (RAV), выявленные не менее чем в двух генотипах, были обусловлены заменами F28S, L31I/V и Y93H. Локально направленный мутагенез известных лекарственно устойчивых вариантов NS5A показал, что замены 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, L31V и P32A/L/Q/R в генотипе 6 обуславливают более чем 100-кратное снижение чувствительности к велпатасвиру. Никакие отдельные замены, протестированные на генотипах 2a, 4a или 5a, не приводили к более чем 100-кратному снижению восприимчивости к велпатасвиру. При сочетаниях этих вариантов отмечалось большее снижение восприимчивости к велпатасвиру, чем при одиночных заменах, ассоциированных с лекарственной резистентностью.

В клинических исследованиях

Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом печени

В объединенном анализе пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом печени, которые получали софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель в трех исследованиях фазы 3, изучение устойчивости к лечению было проведено у 12 пациентов (2 с вирусным генотипом 1 и 10 – с генотипом 3) ввиду неэффективности проведенной им противовирусной терапии. Еще один пациент с гепатитом, вызванным вирусом С генотипа 3, исходно был реинфицирован вирусом генотипа 1a при вирусологической неэффективности лечения и был исключен из вирусологического анализа. Случаев неэффективного лечения пациентов с гепатитом С при вирусных генотипах 2, 4, 5 или 6 не наблюдалось.

Из 2 безуспешно леченых пациентов с ВГС генотипа 1 у одного пациента был установлен вирус с ассоциированной резистентностью, заменой Y93N геномного региона NS5A, у другого пациента – с заменами L31I/V и Y93H при установлении вирусологической неэффективности лечения. У обоих пациентов определялся вариант NS5A вируса с резистентностью. В обоих случаях вирусологической неэффективности не обнаруживались замены, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам NS5B.

Из 10 пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, инфицированных ВГС генотипа 3, во всех случаях обнаруживалась замена Y93H (у 6 она возникла после лечения, у 4 – имелась исходно и после лечения). У этих пролеченных без вирусологического эффекта 10 пациентов не обнаруживались замены, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам NS5B.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени

В одном исследовании фазы 3 с участием пациентов с декомпенсированным циррозом печени, получавших 12-недельное лечение по схеме софосбувир/велпатасвир + рибавирин, анализ профиля резистентности ВГС был выполнен у 3 пациентов (1 с вирусным генотипом 1, 2 – с генотипом 3) с отсутствовавшим эффектом от лечения. Ни у одного из пациентов в группе 12-недельного лечения по схеме софосбувир/велпатасвир + рибавирин, инфицированных штаммами ВГС 2 или 4 генотипов, не зарегистрировано вирусологической неэффективности лечения.

У 1 безуспешно леченого пациента, инфицированного ВГС генотипа 1, на момент установления вирусологической неэффективности лечения варианты NS5A или NS5B, ассоциированные с резистентностью, не определялись.

У одного из 2 безуспешно леченых пациентов, инфицированных штаммом ВГС генотипа 3, в момент установления вирусологической неэффективности терапии был выявлен вариант вируса NS5A Y93H с резистентностью. Другой безуспешно леченый пациент был инфицирован ВГС с исходно имевшейся заменой Y93H, в этом случае также на момент неудачи были выявлены на низком уровне (<5%) варианты N142T и E237G, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам NS5B. Анализ фармакокинетики у этого пациента указывал на отсутствие приверженности к лечению.

В этом исследовании у 2 пациентов, получавших софосбувир/велпатасвир в течение 12 или 24 недель без рибавирина, определялся низкий уровень (<5%) замен S282T NS5B наряду с заменой L159F.

5.1.4 Влияние исходных вариантов ВГС, ассоциированных с резистентностью, на результат лечения

Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом печени

Выполнен объединенный анализ трех клинических исследований фазы 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3) для изучения связи между исходными уровнями вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, и результатами лечения для пациентов с ВГС без цирроза или с компенсированным циррозом. Из 1035 пациентов, получавших лечение велпатасвиром/софосбувиром в этих трех клинических исследованиях, 1023 пациента были включены в анализ вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью (RAVs). 7 пациентов были исключены из этого анализа, поскольку у них не регистрировались ни устойчивый вирусологический ответ (УВО12), ни вирусологическая неэффективность. У оставшихся 5 пациентов анализ не проводился из-за неудачного секвенирования гена NS5A. По результатам объединенного анализа в исследованиях фазы 3, у 380 из 1023 (37%) пациентов исходно были обнаружены NS5A RAVs. Пациенты, инфицированные ВГС генотипов 2, 4 и 6, имели более высокую распространенность данных вариантов NS5A вируса (70%, 63% и 52% соответственно) по сравнению с таковой пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1 (23%), генотипа 3 (16%) и генотипа 5 (18%).

Исходно существовавшие варианты, ассоциированные с резистентностью (RAVs), не оказывали значимого влияния на частоту достижения устойчивого вирусологического ответа УВО12 у пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 4, 5 и 6 (см. Таблицу 8). После 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром пациенты, инфицированные ВГС генотипа 3 с исходно существовавшим вариантом вируса Y93H NS5A с резистентностью, демонстрировали более низкий уровень УВО12 в сравнении с аналогичным показателем пациентов, инфицированных вирусом, исходно не имевшим Y93H варианта (как показано в

Таблице 9). В исследовании ASTRAL-3 у 9% пациентов, получавших софосбувир/велпатасвир, исходно обнаруживался ассоциированный с резистентностью Y93H вариант NS5A вируса.

Таблица 8. Устойчивый вирусологический ответ УВО12 у пациентов, инфицированных ВГС различных генотипов с наличием предсуществующих вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, и без таковых (исследования ASTRAL-1, ASTRAL- 2 и ASTRAL-3)

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель			
	Генотип 1	Генотип 3	Генотип 2, 4, 5 или 6	Всего
Исходное наличие вариантов NS5A	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Исходное отсутствие вариантов NS5A	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Таблица 9. Устойчивый вирусологический ответ УВО12 у пациентов, инфицированных штаммами ВГС с исходно существовавшими заменами Y93H, и у пациентов без таковых, учет данных прекращен при достижении уровня 1% (группа пациентов для анализа резистентности), ASTRAL-3

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель		
	Все пациенты (n = 274)	Пациенты с циррозом печени (n = 80)	Не имевшие цирроза печени пациенты (n = 197)
Всего	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% ДИ	от 92,9% до 98,0%	от 82,8% до 96,4%	от 92,8% до 98,6%
УВО12 в присутствии замены Y93H	84,0% (21/25) от 63,9% до 95,5%	50,0% (2/4) от 6,8% до 93,2%	90,5% (19/21) от 69,6% до 98,8%
УВО12 в отсутствие замены Y93H	96,4% (242/249) от 94,3% до 98,9%	93,4% (71/76) от 85,3% до 97,8%	98,8% (171/173) от 95,9% до 99,9%

В исследованиях фазы 3 исходно замена S282T, ассоциированная с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам белка NS5B, не была зарегистрирована ни у одного пациента. УВО12 был достигнут у всех 77 пациентов, имевших предсуществующие замены, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам белка NS5B, включая N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/L, L320F/I/V, V321A/I и S282G+V321I.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (класс B, шкала Чайлд-Пью-Туркотт)

В одном исследовании фазы 3 (ASTRAL-4) была изучена связь между предсуществующими вариантами NS5A вируса, ассоциированными с резистентностью, и результатами лечения пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Из 87 пациентов, получавших терапию по схеме софосбувир/велпатасвир+рибавирин, анализу были подвергнуты данные 85 пациентов. Данные 2 пациентов не анализировались, поскольку в ходе их лечения не регистрировалось ни устойчивого вирусологического ответа УВО12, ни вирусологической неэффективности. Среди пациентов, получавших лечение по схеме софосбувир/велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель, 29% (25/85) испытуемых имели исходный вирус с ассоциированными с резистентностью заменами NS5A: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) и 50% (1/2) у пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3 и 4 соответственно.

В таблице 10 представлены данные о достигнутых в данном исследовании устойчивых вирусологических ответах УВО12 в группе 12-недельного лечения по схеме

софосбувир/велпатасвир + рибавирин пациентов, инфицированных вирусом с
предшествующими вариантами NS5A, ассоциированными с резистентностью, и без таковых.

Таблица 10. Устойчивый вирусологический ответ УВО12 у пациентов, инфицированных ВГС различных генотипов с исходным наличием вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, и без таковых

	Софосбувир/велпатасвир + рибавирин 12 недель			
	Генотип 1	Генотип 3	Генотип 2 или 4	Всего
Исходное наличие вариантов NS5A	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Исходное отсутствие вариантов NS5A	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

У единственного пациента, инфицированного ВГС генотипа 3, с исходно определявшимися ассоциированными с резистентностью вариантами NS5A вируса, у которого не был достигнут устойчивый вирусологический ответ УВО12, изначально обнаруживалась замена Y93H NS5A. Фармакокинетические данные этого пациента указывали на нарушение им режима лечения. Три пациента в группе лечения по 12-недельной схеме софосбувир/велпатасвир+рибавирин были инфицированы вирусом с исходно определявшимися ассоциированными с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам заменами NS5B (N142T и L159F), и во всех трех случаях был достигнут УВО12.

Дети

Наличие вариантов NS5A и NS5B, ассоциированных с резистентностью, не оказывало влияния на исход лечения. Все пациенты, исходно имевшие ассоциированные с резистентностью варианты NS5A (n=29) или варианты NS5B, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам (n=6), достигли УВО через 12 недель лечения софосбувиром/велпатасвиром.

5.1.5 Перекрестная резистентность

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что большинство ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A, придающих ВГС устойчивость к ледипасвиру и даклатавиру, не обеспечивает его невосприимчивости к велпатавиру. Велпатасвир был полностью активен при замене S282T в NS5B, ассоциированной с резистентностью к софосбувиру, в то время как все велпатасвир-резистентные замены в NS5A были полностью чувствительны к софосбувиру. Софосбувир и велпатасвир были в полной степени активны против замен, связанных с резистентностью к другим классам препаратов прямого противовирусного действия с разными механизмами действия, например, к ненуклеозидным ингибиторам NS5B и ингибиторам протеазы NS3. Эффективность софосбувира/велпатасвира не оценивалась у пациентов с предшествующей неудачей лечения другими схемами, включающими ингибитор NS5A.

5.1.6 Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность софосбувира/велпатасвира оценивали в нескольких исследованиях: в трех исследованиях фазы 3 у пациентов с ВГС-инфекцией генотипа 1-6 с или без компенсированного цирроза; в одном исследовании фазы 3 у пациентов с ВГС-инфекцией генотипа 1-6 с декомпенсированным циррозом; в одном исследовании фазы 3 у пациентов с коинфекцией ВГС генотипов 1-6 и ВИЧ-1; одно испытание фазы 2 у пациентов с ВГС-инфекцией и у пациентов, находившихся в терминальной фазе почечной недостаточности и имевших показания к гемодиализу. Полученные результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Исследования, проведенные с применением софосбувира/велпатавира у пациентов с ВГС-инфекцией генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6

Исследование	Характеристика пациентов	Клинические группы (Число пролеченных пациентов)
ASTRAL-1	Генотипы 1, 2, 4, 5 и 6 ЛН и ЛП, без цирроза или с компенсированным циррозом печени	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (624) Плацебо 12 недель (116)
ASTRAL-2	Генотип 2 ЛН и ЛП, без цирроза или с компенсированным циррозом печени	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (134) Софосбувир (SOF) + Рибавирин (RBV) 12 недель (132)
ASTRAL-3	Генотип 3 ЛН и ЛП, без цирроза или с компенсированным циррозом печени	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (277) Софосбувир (SOF) + Рибавирин (RBV) 24 недели (275)
ASTRAL-4	Генотип 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ЛН и ЛП, с декомпенсированным циррозом печени, класс В по шкале ЧПТ	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (90) Софосбувир/велпатасвир + Рибавирин (RBV) 12 недель (87) Софосбувир/велпатасвир 24 недели (90)
ASTRAL-5	Генотип 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ЛН и ЛП, без цирроза или с компенсированным циррозом, ВГС/ВИЧ-1 коинфицированные	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (106)
GS-US-342-4062	ЛН и ЛП с циррозом или без такового, в терминальной фазе почечной недостаточности, с показаниями к диализу	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (59)

ЛН – ранее не получавшие лечение пациенты;

ЛП – ранее получавшие лечение пациенты.

Доза рибавирина зависела от массы тела (1000 мг, разделенные на 2 приема для пациентов с массой тела <75 кг, и 1200 мг – ≥75 кг) и назначалась в два приема в комбинации с софосбувиром в исследованиях ASTRAL-2 и ASTRAL-3 или в комбинации с софосбувиром/велпатасвиром в исследовании ASTRAL-4. Коррекция дозы рибавирина проводилась в соответствии с инструкцией по применению рибавирина. Количественное содержание РНК ВГС в плазме во время клинических исследований изучали с помощью теста COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (версия 2.0) с нижним пределом количественного определения (НПКО) 15 МЕ/мл. Устойчивый вирусологический ответ (УВО12), означающий установление через 12 недель после прекращения лечения пациента плазменного уровня РНК ВГС менее НПКО, служил первичной конечной точкой для определения показателя частоты излечения от ВГС.

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

Генотипы ВГС 1, 2, 4, 5 и 6 у ВГС-инфицированных взрослых – ASTRAL-1 (исследование 1138)
В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ASTRAL-1 оценивали 12 недель лечения софосбувир/велпатасвир по сравнению с 12 неделями плацебо у пациентов с генотипами 1, 2, 4, 5 или 6 ВГС. Пациенты с генотипом 1, 2, 4 или 6 ВГС были рандомизированы в соотношении 5:1 к лечению софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель

или плацебо в течение 12 недель. Пациенты с генотипом 5 ВГС были включены в группу, получавшую софосбувир/велпатасвир. Рандомизация стратифицировалась по генотипу ВГС (1, 2, 4, 6 и неопределенный) и наличию или отсутствию цирроза.

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группой софосбувира/велпатасвира и плацебо. Средний возраст 740 пролеченных пациентов составлял 56 лет (от 18 до 82); 60% пациентов были мужчинами; 79% были европеоидной расы, 9% – негроидной расы; 21% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м²; доля пациентов с генотипом 1, 2, 4, 5 или 6 ВГС составляла 53%, 17%, 19%, 5% и 7% соответственно; 69% имели аллели не-CC IL28B (СТ или ТТ); 74% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; у 19% был компенсированный цирроз печени, и 32% имели опыт лечения.

Таблица 12 содержит сведения о случаях УВО12 в исследовании ASTRAL-1 при различных ВГС-генотипах. В группе плацебо пациентов с достигнутым УВО12 не было.

Таблица 12. УВО12 в исследовании ASTRAL-1 в зависимости от генотипа ВГС

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (n = 624)							
	Всего (все варианты ГТ) (n=624)	ГТ-1			ГТ-2 (n=104)	ГТ-4 (n=116)	ГТ-5 (n=35)	ГТ-6 (n=41)
		ГТ-1a (n=210)	ГТ-1b (n=118)	Всего (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)
Результат лечения у пациентов без УВО12								
Вирусологическая неэффективность проведенного 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

ГТ=генотип ВГС

^а Знаменатель в строке рецидивов – количество пациентов с РНК ВГС ниже НПКО на момент последней оценки проведенного лечения

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

Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 2 (исследование ASTRAL-2, 1139)

В рандомизированном открытом исследовании (ASTRAL-2) оценивали эффективность и безопасность 12-недельной терапии софосбувиром/велпатасвиром по сравнению с 12 неделями лечения схемой софосбувир+рибавирин у пациентов с ВГС генотипа 2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1: 1 к лечению софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель или софосбувир+рибавирин в течение 12 недель. Стратификацию при рандомизации осуществляли по наличию или отсутствию цирроза и предшествующему опыту лечения (ранее не получавшие лечения по сравнению с получавшими лечение). Демографические и исходные характеристики были сбалансированы в двух группах лечения. Средний возраст 266 пролеченных пациентов составлял 58 лет (от 23 до 81); 59% пациентов были мужчинами; 88% были европеоидной расы, 7% – негроидной расы; 33% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м²; 62% имели аллели не-CC IL28B (СТ или ТТ); 80% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; у 14% пациентов был компенсированный цирроз печени, и 15% имели опыт лечения.

Таблица 13 содержит сведения о случаях УВО12 в исследовании ASTRAL-2.

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

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (n = 134)	SOF+RBV 12 недель (n = 132)
УВО12	99% (133/134)	94% (124/132)
Результат лечения у пациентов без УВО12		
Вирусологическая неэффективность проведенного лечения	0/134	0/132
Рецидив ^a	0/133	5% (6/132)
Другое ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

^a Знаменатель в строке рецидивов – количество пациентов с РНК ВГС ниже НПКО на момент последней оценки проведенного лечения

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

Результаты лечения софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель имели статистически значимое превосходство ($p = 0,018$) над таковыми, полученными при использовании схемы софосбувир+рибавирин аналогичной длительности (различие в достигнутых показателях эффективности лечения составляло +5,2%; 95% доверительный интервал: от +0,2% до +10,3%).

Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 3 (исследование ASTRAL-3, 1140)

В рандомизированном открытом исследовании ASTRAL-3 оценивали эффективность и безопасность 12-недельной терапии софосбувиром/велпатасвиром по сравнению с 24-недельной терапией по схеме софосбувир+рибавирин у пациентов с ВГС генотипа 3. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 к лечению софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель или схемой софосбувир+рибавирин в течение 24 недель. Стратификацию при рандомизации осуществляли по наличию или отсутствию цирроза печени и наличию или отсутствию в анамнезе лечения.

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы в двух группах лечения. Средний возраст 552 пролеченных пациентов составлял 52 года (от 19 до 76); 62% пациентов были мужчинами; 89% пациентов были европеоидной расы, 1% – негроидной расы, 9% происходили из Азии; 20% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м²; 61% имели аллели не-СС IL28B (СТ или ТТ); 70% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; у 30% был компенсированный цирроз печени, и 26% имели опыт лечения.

Таблица 14 содержит сведения о случаях УВО12 в исследовании ASTRAL-3.

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

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (n = 277)	SOF+RBV 24 недели (n = 275)
УВО12	95% (264/277)	80% (221/275)
Результат лечения у пациентов без УВО12		
Вирусологическая неэффективность проведенного лечения	0/277	<1% (1/275)
Рецидив ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Другое ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

^a Знаменатель в строке рецидивов – количество пациентов с РНК ВГС ниже НПКО на момент последней оценки проведенного лечения;

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

Результаты лечения софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель статистически значимо ($p < 0,001$) превосходили таковые, полученные при использовании схемы софосбувир+рибавирин длительностью 24 недели (различие в достигнутых показателях эффективности лечения составляло +14,8%; 95% доверительный интервал: от +9,6% до +20,0%).

Таблица 15 содержит сведения о случаях УВО12 в отдельных подгруппах пациентов.

Таблица 15. УВО12 в отдельных подгруппах пациентов исследования ASTRAL-3 (ВГС генотипа 3)

УВО12	Софосбувир/велпатасвир 12 недель		SOF+RBV 24 недель ^a	
	Ранее не получавшие лечение в связи с ВГС (n = 206)	Ранее получавшие лечение в связи с ВГС (n = 71)	Ранее не получавшие лечение в связи с ВГС (n = 201)	Ранее получавшие лечение в связи с ВГС (n = 69)
Пациенты с циррозом печени	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Пациенты без цирроза печени	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

^a Пять пациентов с неизвестным статусом относительно наличия/отсутствия цирроза печени в группе 24-недельного лечения по схеме софосбувир+рибавирин были исключены из анализа подгруппы.

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

Проведено рандомизированное открытое исследование ASTRAL-4 с участием пациентов с генотипом 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ВГС и циррозом печени класса В. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 к лечению софосбувиром/велпатасвиром в течение 12 недель, софосбувир/велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель или софосбувиром/велпатасвиром в течение 24 недель. Стратификацию при рандомизации осуществляли по генотипу ВГС (1, 2, 3, 4, 5, 6 и неопределенный).

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы по группам лечения. Средний возраст 267 пролеченных пациентов составлял 59 лет (от 40 до 73); 70% пациентов составляли мужчины; 90% были европеоидной расы, 6% – негроидной расы; 42% имели исходный индекс массы тела не менее 30 кг/м², доля пациентов с генотипом 1, 2, 3, 4 или 6 ВГС составляла 78%, 4%, 15%, 3% и менее 1% (1 пациент) соответственно. Пациенты, инфицированные ВГС с генотипом 5, в исследование не включались. 76% пациентов имели аллели не-CC IL28B (СТ или ТТ); 56% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 55% имели опыт лечения; у 90% пациентов был цирроз класса В (шкала Чайлд-Пью-Туркотт), и 95% имели исходную оценку по шкале терминальной стадии заболевания печени (MELD) ≤15.

В Таблице 16 представлены данные о случаях УВО12 исследования ASTRAL-4 при различных генотипах ВГС.

Таблица 16. УВО12 в отдельных подгруппах пациентов исследования ASTRAL-3 (ВГС генотипа 3)

	Софосбувир/велпа тасвир 12 недель (n = 90)	Софосбувир/велпатасви р+рибавирин 12 недель (n = 87)	Софосбувир/велпатас вир 24 недели (n = 90)
Всего случаев УВО12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (n = 90)	Софосбувир/велпатасвир +рибавирин 12 недель (n = 87)	Софосбувир/велпатасвир 24 недели (n = 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) ^b	86% (6/7) ^c

^a n = 4 для генотипа 2 and n = 4 для генотипа 4

^b n = 4 для генотипа 2 and n = 2 для генотипа 4

^c n = 4 для генотипа 2, n = 2 для генотипа 4 и n = 1 для генотипа 6

В таблице 17 представлены вирусологические результаты лечения в исследовании ASTRAL-4 у пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1 или 3.

Случаи вирусологической неэффективности у пациентов, инфицированных ВГС генотипов 2, 4 или 6, не наблюдались.

Таблица 17. Вирусологический исход лечения в исследовании ASTRAL-4 у пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1 и 3

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель	Софосбувир/велпатасвир +рибавирин 12 недель	Софосбувир/велпатасвир 24 недели
Вирусологическая неэффективность (рецидив и неэффективность проводимой терапии)			
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 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Другое ^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

^a Случаи вирусологической неэффективности лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, отсутствовали

^b У одного пациента установлена вирусологическая неэффективность после проведения лечения; полученные у этого пациента фармакокинетические данные указывали на несоблюдение им режима лечения

^c У одного пациента установлена вирусологическая неэффективность после проведения лечения

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

В таблице 18 показаны изменения баллов шкалы Чайлд-Пью-Туркотт у пациентов с УВО12 в исследовании ASTRAL-4 (все 3 режима).

Таблица 18. Динамика балльных оценок по шкале Чайлд-Пью-Туркотт к моменту завершения 12- и 24-недельного лечения пациентов с достигнутым УВО12 в исследовании ASTRAL-4

	Альбумин	Билирубин	МНО	Асцит	Энцефалопатия
Неделя 12 после завершения лечения (N = 236), % (n/N)					
Уменьшение балльной оценки (улучшение)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Без изменений	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Увеличение балльной оценки (ухудшение)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)



	Альбумин	Билирубин	МНО	Асцит	Энцефалопатия
Не оценено	7	7	7	7	7
Неделя 24 после завершения лечения (N = 236), % (n/N)					
Уменьшение балльной оценки (улучшение)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Без изменений	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Увеличение балльной оценки (ухудшение)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Не оценено	23	23	23	23	23

Примечание: Исходно асцит выявлялся со следующей частотой: в 20% случаев отсутствовал, в 77% – присутствовал в легкой/средней степени тяжести, в 3% – в тяжелой степени. Изначально энцефалопатия диагностировалась со следующей частотой: у 38% пациентов отсутствовала, у 62% – выявлялась 1-2 степени тяжести.

Клинические исследования у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 (исследование 1202, ASTRAL- 5)

В исследовании ASTRAL-5 оценили эффективность и безопасность 12 недель лечения софосбувиром/велпатасвиром у пациентов с генотипами 1, 2, 3 или 4 ВГС, которые были коинфицированы ВИЧ-1 (генотипы HCV 5 и 6 были разрешены, но ни одного такого пациента не было включено). Пациенты стабильно получали антиретровирусную терапию ВИЧ-1, которая включала эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат или абакавир/ламивудин, назначаемые с ингибитором протеазы, бустированным ритонавиром (атазанавир, дарунавир или лопинавир), рилпивирин, ралтегравир или эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат/элвитегравир/кобицистат.

Средний возраст 106 пролеченных пациентов составлял 57 лет (от 25 до 72); 86% пациентов были мужчины; 51% были европеоидной расы; 45% – негроидной расы; 22% пациентов имели исходный индекс массы тела ≥ 30 кг/м²; в 19 случаях (18%) был диагностирован компенсированный цирроз печени; 29% испытуемых имели опыт лечения. Общее среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов составляло 598 клеток/мкл (от 183 до 1513 клеток/мкл).

Таблица 19 представляет данные о частоте развития УВО12 в исследовании ASTRAL-5 при различных генотипах ВГС.

Таблица 19. Частота достижения УВО12 в исследовании ASTRAL-5 в зависимости от генотипа ВГС

	Софосбувир/велпатасвир 12 недель (n = 106)						
	Всего (все ГТ) (n = 106)	ГТ-1			ГТ-2 (n = 11)	ГТ-3 (n = 12)	ГТ-4 (n = 5)
		ГТ-1a (n = 66)	ГТ-1b (n = 12)	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)
Результаты лечения у пациентов без УВО							
Вирусологическая неэффективность проведенного лечения	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Рецидив ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Другое ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

ГТ = генотип ВГС

- ^a Знаменатель в данной строке – число пациентов с плазмменным уровнем РНК ВГС ниже НПКО на момент последней оценки проведенного им лечения
- ^b Данная строка содержит сведения о пациентах, у которых отсутствовал УВО12, и результаты лечения которых не удовлетворяли критериям вирусологической неэффективности
- УВО12 был достигнут у всех 19 пациентов с циррозом печени. Ни у одного пациента во время исследования не было зарегистрировано вирусологического отскока ВИЧ-1, и во время лечения количество CD4+ Т-лимфоцитов оставалось стабильным.

Клинические исследования у пациентов с почечной недостаточностью (исследование 4062)

В открытом клиническом исследовании 4062 оценивали эффективность 12 недель лечения софосбувиром/велпатасвиром у 59 пациентов с ВГС и ХБП, нуждающихся в диализе. Доля пациентов с генотипами 1, 2, 3, 4, 6 или неопределенной инфекцией ВГС составляла 42%, 12%, 27%, 7%, 3% и 9% соответственно. Исходно у 29% пациентов был цирроз, 22% проходили лечение, 32% перенесли трансплантацию почки, 92% находились на гемодиализе, и 8% находились на перитонеальном диализе. Средняя продолжительность диализа составляла 7,3 года (диапазон: от 0 до 40 лет). Общий уровень УВО составил 95% (56/59); из трех пациентов, которые не достигли SVR12, один завершил лечение софосбувиром/велпатасвиром, после чего у него развился рецидив, а два не соответствовали критериям вирусологической неэффективности.

5.1.7 Дети

Эффективность применения комбинации софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель у детей в возрасте 3 лет и старше, инфицированных ВГС, оценивалась в открытом клиническом исследовании фазы 2, включавшем 214 пациентов с ВГС.

Пациенты в возрасте от 12 до <18 лет

Применение препарата софосбувир/велпатасвир оценивалось у 102 пациентов в возрасте от 12 до <18 лет с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6. В общей сложности 80 пациентов (78%) ранее не получали противовирусную терапию, а 22 пациента (22%) имели опыт лечения. Средний возраст составлял 15 лет (от 12 до 17 лет); 51% пациентов были женщины; 73% были европеоидной расы, 9% – негроидной расы, 11% – азиатского происхождения; 14% были испаноговорящие/латиноамериканского происхождения; средний индекс массы тела составлял 22,7 кг/м² (в диапазоне от 12,9 до 48,9 кг/м²); 58% исходно имели уровень РНК ВГС, превышающий или равный 800 000 МЕ/мл; соотношение пациентов с генотипами 1, 2, 3, 4 или 6 ВГС составляло 74%, 6%, 12%, 2% и 6% соответственно; ни один пациент не имел установленный цирроз печени. Большинство пациентов (89%) были инфицированы путем вертикальной передачи. Общая частота УВО составила 95% (97/102): 93% (71/76) у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1 и 100% у пациентов с ВГС генотипа 2 (6/6), генотипа 3 (12/12), генотипа 4 (2/2) и генотипа 6 (6/6). У одного пациента, который раньше прекратил лечение, на неделе 4 развился рецидив; четыре других пациента, которые не достигли УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, потеря из-под наблюдения).

Пациенты в возрасте от 6 до <12 лет

Применение препарата велпатасвир/софосбувир оценивалось у 71 пациента в возрасте от 6 до <12 лет с ВГС генотипов 1, 2, 3 и 4. В общей сложности 67 пациентов (94%) ранее не получали лечения, а 4 пациента (6%) получали лечение, и 26 пациентов имели опыт лечения. Средний возраст составлял 8 лет (от 6 до 11); 54% пациентов были женщины; 90% были европеоидной расы, 6% – негроидной расы, 1% – азиатского происхождения; 10% были испаноговорящие/латиноамериканского происхождения; средний индекс массы тела составлял 17,4 кг/м² (от 12,8 до 30,9 кг/м²); средняя масса тела – 30 кг (от 18 до 78 кг); 48% исходно имели уровень РНК ВГС в плазме крови не менее 800 000 МЕ/мл; соотношение пациентов с генотипами 1, 2, 3 и 4 составляла 76%, 3%, 15% и 6% соответственно; ни один пациент не имел

установленный цирроз печени. Большинство пациентов (94%) были инфицированы путем вертикальной передачи.

Общая частота УВО составила 93% (66/71): 93% (50/54) у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, 91% у пациентов с ВГС генотипа 3 (10/11), и 100% у пациентов с ВГС генотипа 2 (2/2) и генотипа 4 (4/4). Один пациент продемонстрировал вирусологическую неэффективность лечения; четыре других пациента, которые не достигли УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, потеря из-под наблюдения).

Европейским Агентством по лекарственным средствам было временно отозвано требование обязательного предоставления результатов исследований в одной или нескольких подгруппах детей при лечении софосбувиром/велпатасвиром хронического гепатита С (информацию об использовании в детской практике см. в Разделе 4.2).

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% исходно 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 УВО12, 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 в клинических исследованиях фазы 3). Частота ответа, наблюдаемая для пациентов в возрасте ≥65 лет, была аналогична таковой у пациентов <65 лет во всех группах лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства.

5.2.1 Абсорбция

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

По результатам популяционных фармакокинетических исследований у пациентов, инфицированных ВГС, в равновесном состоянии значения AUC₀₋₂₄ софосбувира (n=982), неактивного метаболита (GS-331007) (n=1428) и велпатасвира (n=1425) составили 1260, 13970 и 2970 нг×ч/мл соответственно. Значения C_{max} софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) и велпатасвира в равновесном состоянии составили 566, 868 и 259 нг/мл соответственно. AUC₀₋₂₄ и C_{max} софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) были аналогичными у здоровых взрослых и у пациентов с инфекцией ВГС. Относительно здоровых субъектов (n=331) показатели AUC₀₋₂₄ и C_{max} велпатасвира были соответственно на 37% и 41% ниже у пациентов, инфицированных ВГС.

Влияние приема пищи

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

5.2.2 Распределение

Степень связывания софосбувира с белками плазмы крови человека составляет 61-65%. Связывание происходит независимо от концентрации лекарственного препарата в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание неактивного метаболита (GS-331007) с белками плазмы крови человека было минимальным. После однократного приема дозы 400 мг [^{14}C]-софосбувира у здоровых добровольцев коэффициент соотношения [^{14}C]-радиоактивности крови и плазмы составил приблизительно 0,7.

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

5.2.3 Биотрансформация

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

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

5.2.4 Элиминация

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг, средняя величина общего выведения радиоактивности [^{14}C] составила более 92%, из которой приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть дозы софосбувира, выводимой с мочой, составлял неактивный метаболит (GS-331007) (78%), и лишь 3,5% выводилось в неизменном виде. Эти данные показывают, что почечный клиренс

является основным путем выведения неактивного метаболита (GS-331007). Средний терминальный период полувыведения софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) после приема препарата софосбувир/велпатасвир составляет 0,5 и 25 часов соответственно. После однократного приема внутрь [^{14}C]-велпатасвира в дозе 100 мг, средняя величина общего выведения [^{14}C]-радиоактивности составила 95%, из которой приблизительно 94% и 0,4% выводилось с калом и мочой соответственно. Неизмененный велпатасвир являлся основной субстанцией, присутствовавшей в кале, из расчета около 77% от принятой дозы, с дальнейшим образованием моногидроксилированного велпатасвира (5,9%) и дезметилированного велпатасвира (3,0%). Эти данные указывают на то, что экскреция исходной субстанции препарата с желчью является основным путем выведения велпатасвира. Средний терминальный период полувыведения велпатасвира после приема препарата софосбувир/велпатасвир составляет около 15 часов.

5.2.5 Линейность/нелинейность

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

5.2.6 Вероятность лекарственного взаимодействия софосбувира/велпатасвира *in vitro*

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

Велпатасвир является ингибитором транспортера Р-гликопротеина, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3, и его участие во взаимодействии препаратов с этими транспортерами, прежде всего, ограничивается процессом абсорбции. При клинически значимой концентрации в плазме велпатасвир не ингибирует печеночный белок-транспортер солей желчных кислот (BSEP), ко-транспортерный белок натрия таурохолатата (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 или переносчик органических катионов (OCT1), почечные транспортеры OCT2, OAT1, OAT3, белок множественной резистентности (MRP2) или белок экстружии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1), а также изоферменты системы цитохрома P450 и уридинглюкуронозилтрансферазу (UGT) 1AЕ. Софосбувир и неактивный метаболит (GS- 331007) не являются ингибиторами транспортеров Р-гликопротеина, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. Неактивный метаболит (GS-331007) не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

5.2.7 Фармакокинетика в особых группах пациентов

Раса и пол

Расовая принадлежность или пол не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) или велпатасвира.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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 (pСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/ 1,73 м ²)	ПН умеренной степени (pСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/ 1,73 м ²)	Тяжелая ПН (pСКФ < 30 мл/мин/ 1,73 м ²)	Терминальная фаза почечной недостаточности, требующая гемодиализа		Тяжелая ПН (pСКФ < 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, pСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м²), умеренной (pСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (pСКФ < 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 (pСКФ > 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 (pСКФ < 30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта).

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику софосбувира изучали при 7-дневном приеме софосбувира в дозе 400 мг у пациентов, инфицированных ВГС, с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени (классы В и С, шкала Чайлд-Пью-Туркотт).

Величина AUC₀₋₂₄ софосбувира была на 126% и 143% выше при печеночной недостаточности умеренной или тяжелой степени соответственно, а значение AUC₀₋₂₄ GS-331007 превосходило аналогичные показатели у пациентов с нормальной функцией печени на 18% и 9% соответственно. Популяционные анализы фармакокинетики у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая некомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007).

Фармакокинетику велпатасвира изучали после приема разовой дозы 100 мг велпатасвира у пациентов без ВГС с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени (классы В и С, шкала Чайлд-Пью-Туркотт). Величина экспозиции велпатасвира, оцененная по значению AUC_{inf}, оказалась одинаковой у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной

недостаточностью, при этом была сравнима с аналогичными показателями испытуемых с нормальной функцией печени. Популяционные анализы фармакокинетики у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая некомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию велпатасвира (см. раздел 4.2).

Масса тела

На основании популяционных анализов фармакокинетики у взрослых установлено, что масса тела не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию 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

Вопросы экспозиции софосбувира в исследованиях на грызунах представляли сложность для изучения, вероятно, ввиду высокой активности эстеразы. Поэтому изучались пределы экспозиции GS-331007 как основного метаболита.

В серии анализов *in vitro* или *in vivo* софосбувир не проявлял свойств генотоксичности, включая бактериальную мутагенность, хромосомные aberrации при использовании лимфоцитов периферической крови человека и микроядер мыши *in vivo*. В исследованиях токсичности софосбувира на крысах и кроликах тератогенных эффектов не наблюдалось. В исследовании, посвященном внутриутробному и послеродовому развитию крыс, софосбувир не обнаруживал неблагоприятного воздействия на поведение, репродуктивную функцию животных или развитие потомства.

В 2-летних исследованиях софосбувир не проявлял канцерогенных свойств у мышей и крыс при концентрациях GS-331007, превышавших воздействующие на человека в клинических условиях в 15 и 9 раз соответственно.

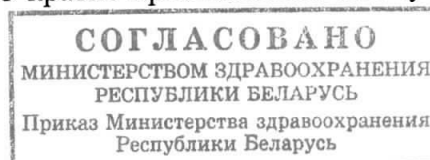
Велпатасвир

В серии испытаний *in vitro* или *in vivo* велпатасвир не обнаруживал свойств генотоксичности, включая бактериальную мутагенность, хромосомные aberrации при использовании лимфоцитов периферической крови человека и микроядер мыши *in vivo*.

В 6-месячных исследованиях канцерогенности велпатасвира, выполненных на трансгенных мышях линии *rasH2*, и 2-летних исследованиях на крысах препарат не проявлял канцерогенных свойств при воздействии, превышавшем уровень экспозиции на человека в клинических условиях по меньшей мере в 50 и 5 раз соответственно.

Велпатасвир не оказывал неблагоприятного влияния на спаривание и фертильность. В исследованиях токсического влияния велпатасвира на развитие мышей и крыс при экспозиции, превышающей экспозицию рекомендованных доз препарата на человека в клинических условиях в 31 и 6 раз соответственно, тератогенных эффектов не наблюдалось. Тем не менее, сообщалось о возможной тератогенной экспозиции на кроликов. Она выражалась в повышении частоты общих висцеральных пороков развития у особей, подвергшихся воздействию, составлявшему до 0,7 величины AUC, используемой в клинической практике при приеме рекомендуемой дозы велпатасвира. Клиническое значение этого наблюдения неизвестно. По результатам изучения внутриутробного и послеродового развития крыс, велпатасвир не оказывал неблагоприятного влияния на поведение, репродуктивную функцию или развитие

потомства при экспозиции доз препарата с AUC, примерно 5-кратно превышавшей таковую у человека при приеме велпатавира в рекомендуемой дозе.



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро таблетки: коповидон (E1208), целлюлоза микрокристаллическая (E460), натрия кроскармеллоза (E468), магния стеарат (E470b).

Оболочка таблетки (опадрай II голубого цвета): поливиниловый спирт (E1203) – 40,00%, титана диоксид (E171) – 24,57%, макрогол (полиэтиленгликоль) (1521) – 20,20%, тальк (E553b) – 14,80%, бриллиантовый голубой (синий блестящий FCF) – 0,43%.

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности.

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в банку из полиэтилена высокой плотности с крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. На банку наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Банку вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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 установленными национальным законодательством требованиями.

6.7. Порядок реализации.

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

СООО «НАТИВИТА»

Витебская область, 211361, г.п. Бешенковичи, ул. Строителей, 3

тел./факс: +375213163164

E-mail: info@nativita.com

Информацию о нежелательных реакциях направлять на электронный адрес: pv@nativita.com.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

СООО «НАТИВИТА»

Витебская область, 211361, г.п. Бешенковичи, ул. Строителей, 3

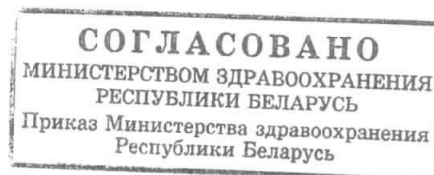
тел./факс: +375213163164

E-mail: info@nativita.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 18.07.2018



10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Велпанат доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by.