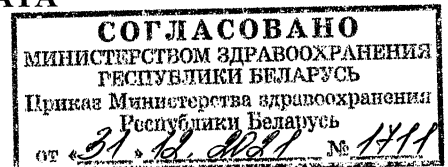


2330Б-2021

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гепасофт, таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг
Международное непатентованное наименование
Софосбувир, Sofosbuvir

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит
Активное вещество: софосбувир – 400 мг.
Вспомогательные вещества: см. пункт 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой, для приема внутрь.
Овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, гладкие с двух сторон.

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

Гепасофт показан к применению в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения хронического гепатита С (ХГС) у взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше и весом не менее 35 кг.

4.2 Режим дозирования и способ применения

До начала лечения все пациенты должны пройти исследование для подтверждения/исключения имеющейся или предшествующей инфекции вируса гепатита В (определение HBsAg и анти-HBc) (см. «Меры предосторожности»).

Лечение Гепасофтом должно быть начато и проводиться под наблюдением врача с опытом в лечении пациентов с ХГС.

Если другие лекарственные средства, используемые в сочетании с Гепасофтом, окончательно прекращены, следует также прекратить прием Гепасофта.

Взрослые

Рекомендуемая доза софосбувира - одна таблетка (400 мг) перорально 1 раз в сутки во время приема пищи.

Софосбувир должен назначаться в комбинации с другими лекарственными средствами. Монотерапия Гепасофтом не рекомендуется.

Рекомендуемые схемы и продолжительности комбинированной терапии с софосбувиром у пациентов с моноинфекцией гепатита С и у инфицированных вирусом гепатита С с коинфекцией ВИЧ приведены в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендуемые совместно применяемые лекарственные средства и продолжительность лечения для взрослых и детей, получавших комбинированную терапию лекарственным средством Гепасофт

Контингент пациентов *	Схема лечения	Продолжительность
Взрослые пациенты с ХГС генотипа 1, 4, 5 или 6	Гепасофт + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^{a,b}
	Гепасофт + рибавирин ^c Только для пациентов с противопоказаниями к применению пэгинтерферона альфа или его непереносимостью	24 недели

Взрослые и дети в возрасте 3 лет и старше с ХГС генотипа 2	Гепасофт + рибавирин ^{c, e}	12 недель ^b
Взрослые пациенты с ХГС генотипа 3	Гепасофт + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^b
	Гепасофт + рибавирин ^c	24 недели
Пациенты педиатрического профиля в возрасте 3 лет и старше с генотипом 3 ХГС	Гепасофт + рибавирин ^c	24 недели
Пациенты с ХГС, ожидающие трансплантации печени	Гепасофт + рибавирин ^c	До трансплантации печени ^f

* Включая пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

a. Нет данных по применению комбинации софосбувира, рибавирина и пэгинтерферона альфа у пациентов с ХГС генотипа 1, ранее получавших лечение.

b. Следует рассмотреть потенциальную возможность увеличения продолжительности терапии дольше 12 недель и до 24 недель, особенно для тех подгрупп, в которых имеется один или более факторов, связанных с более низкой частотой положительного клинического ответа на терапию на основе интерферона (например, фиброз/цирроз печени, высокие исходные вирусные концентрации, негроидная раса, IL28B не CC генотипа, предыдущее отсутствие ответа на терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином).

c. Взрослые: рибавирин в зависимости от веса (<75 кг = 1000 мг и ≥ 75 кг = 1200 мг); перорально в два приема во время еды.

d. В таблице 2 приведены рекомендации по дозировке Гепасофта на основе веса для педиатрических пациентов в возрасте 3 лет и старше.

e. См. Таблицу 3 с рекомендациями по дозировке рибавирина на основе веса для педиатрических пациентов в возрасте от 3 лет.

f. См. Раздел Особые группы пациентов - Пациенты, ожидающие трансплантации печени ниже.

Таблица 2: Дозировка для педиатрических пациентов в возрасте от 3 лет, принимающих таблетки Гепасофт

Масса тела (кг)	Дозирование таблеток Гепасофт	Софосбувир, суточная доза
≥ 35	одна таблетка 400 мг один раз в день или две таблетки по 200 мг один раз в сутки	400 мг / день
От 17 до <35	одна таблетка 200 мг один раз в день	200 мг / день

У педиатрических пациентов в возрасте от 3 лет и старше рекомендуется следующая дозировка рибавирина, при которой рибавирин разделен на две дневные дозы и вводится с пищей:

Таблица 3: Рекомендации по дозированию рибавирина при введении в сочетании с Гепасофтом педиатрическим пациентам, инфицированным ВГС, в возрасте от 3 лет и старше

Масса тела (кг)	Суточная доза рибавирина *
<47	15 мг / кг / день
47-49	600 мг / день

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2330Б-2021

50-65	800 мг / день
66-80	1000 мг / день
> 81	1200 мг / день

* Суточная доза рибавирина зависит от веса и вводится перорально в два приема во время еды.

О совместном применении с другими противовирусными препаратами прямого действия против ВГС см. «Меры предосторожности».

Изменение дозы у взрослых

Сокращение дозы Гепасофта не рекомендуется.

Если софосбувир используется в комбинации с пэгинтерфероном альфа, и у пациента наблюдаются серьезные нежелательные реакции, потенциально связанные с этим лекарственным средством, доза пэгинтерферона альфа должна быть уменьшена или лекарственное средство должно быть отменено. Дополнительная информация об уменьшении дозы и/или отмене пэгинтерферона альфа приводится в соответствующей инструкции по применению.

Если у пациента наблюдаются серьезные нежелательные реакции, потенциально связанные с рибавирином, доза рибавирина должна быть скорректирована или лекарственное средство должно быть отменено до прекращения или снижения тяжести нежелательных реакций. В следующей таблице приведены рекомендации по изменению дозы и отмене рибавирина в зависимости от концентрации гемоглобина и кардиологического статуса пациента.

Таблица 4: Рекомендации по изменению дозы рибавирина для одновременного приема с Гепасофтом у взрослых.

Лабораторные значения	Уменьшить дозу рибавирина до 600 мг/сутки, если:	Прекратить прием рибавирина, если:
Гемоглобин у пациентов без кардиологических заболеваний	< 10 г/дл	< 8,5 г/дл
Гемоглобин у пациентов со стойкими кардиологическими заболеваниями	Снижение гемоглобина на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения	< 12 г/дл (несмотря на лечение уменьшенной дозой в течение 4 недель)

После приостановления лечения рибавирином в связи с отклонением лабораторных показателей от нормы или клиническими проявлениями можно предпринять попытку возобновления терапии рибавирином в дозе 600 мг/сутки с последующим увеличением дозы до 800 мг/сутки. Не рекомендуется повышать дозу рибавирина до первоначально назначенной дозы (1000 - 1200 мг/сутки).

Изменение дозы для педиатрических пациентов в возрасте от 3 лет и старше и весом не менее 35 кг

Снижение дозы Гепасофта не рекомендуется.

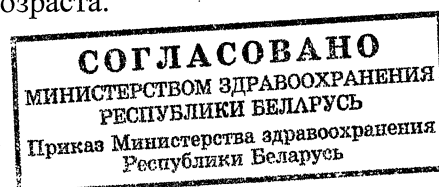
Если у пациента наблюдается серьезная нежелательная реакция, потенциально связанная с рибавирином, дозу рибавирина следует изменить или отменить, если необходимо, до тех пор, пока нежелательная реакция не уменьшится или не уменьшится тяжесть. Для изменения дозы или отмены рибавирина необходимо руководствоваться инструкцией по применению рибавирина.

У детей с массой тела от 17 до 35 кг следует использовать альтернативный лекарственный препарат софосбувира, поскольку форма выпуска таблеток лекарственного препарата Гепасофт не позволяет обеспечить назначение суточной дозы 200 мг.

Особые группы пациентов

Пожилые люди

Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.



2330Б-2021

Пациенты с нарушениями функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести. Данные о безопасности ограничены для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл / мин / 1,73 м²) и терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD), требующих гемодиализа. Гепасофт может применяться у этих пациентов без корректировки дозы, если нет других подходящих вариантов лечения.

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции дозы у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (класс А, В или С по классификации Чайлд-Пью-Тюркотта [CPT]). Безопасность и эффективность софосбувира не изучалась у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Пациенты, ожидающие трансплантации печени

Продолжительность применения Гепасофта у пациентов, ожидающих трансплантации печени, должна определяться оценкой потенциальной пользы и рисков для каждого отдельного пациента.

Реципиенты печени

Реципиентам трансплантата печени рекомендуется софосбувир в комбинации с рибавирином в течение 24 недель. Начальная доза рибавирина составляет 400 мг перорально, поделенная на два приема вместе с пищей. Если начальная доза рибавирина хорошо переносится, дозу можно титровать до максимальной 1000-1200 мг в сутки (1000 мг для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела ≥75 кг). Если начальная доза рибавирина плохо переносится, дозу следует уменьшить на основании уровня гемоглобина.

Педиатрическая популяция в возрасте <3 лет

Безопасность и эффективность софосбувира у детей в возрасте до 3 лет не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь.

Рекомендуемая доза препарата для педиатрических пациентов в возрасте от 3 лет и старше зависит от веса (как указано в таблице 2). Гепасофт следует принимать во время еды.

Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не разламывая.

Если в течение 2 часов после приема дозы происходит рвота, необходимо принять дополнительную таблетку (в случае рвоты более чем через 2 часа после приема дозы принимать дополнительную таблетку не требуется). Эти рекомендации основаны на кинетике абсорбции софосбувира и GS-331007, предполагая, что большая часть дозы абсорбируется в течение 2 часов после приема.

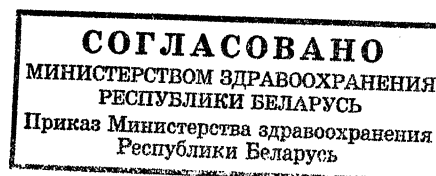
Если пропущен прием дозы и с момента, когда необходимо было ее принять, прошло менее 18 часов, пациент должен принять таблетку как можно скорее, а затем принять следующую дозу в обычное время. Если прошло более 18 часов, то пациент должен подождать и принять следующую дозу в обычное время. Пациент не должен принимать двойную дозу.

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту лекарственного средства.

Использование с мощными индукторами P-gp

Совместное применение с лекарственными средствами, которые являются мощными индукторами Р-гликопротеина (Р-gp) в кишечнике (рифампицин, зверобой (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) может значительно снизить концентрацию софосбувира в плазме и привести к потере эффективности лекарственного средства.



4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Монотерапия Гепасофтом не рекомендуется. Софосбувир должен назначаться в комбинации с другими лекарственными средствами. При отмене лекарственных средств, используемых в комбинации с софосбувиром, Гепасофт также необходимо отменить. Перед началом терапии Гепасофтом рекомендовано ознакомиться с кратким описанием лекарственных средств, которые назначаются одновременно.

Сильная брадикардия и блокада сердца

Наблюдались опасные для жизни случаи тяжелой брадикардии и сердечной блокады, когда схемы, содержащие софосбувир, применялись в сочетании с амиодароном. Брадикардия обычно возникает в течение нескольких часов или дней, но случаи с более длительным временем начала наблюдались в основном в течение 2 недель после начала лечения ВГС.

Пациентам, принимающим Гепасофт, амиодарон следует использовать только тогда, когда другие альтернативные антиаритмические препараты не переносятся или противопоказаны.

Если одновременное применение амиодарона будет сочтено необходимым, пациентам рекомендуется пройти кардиологический мониторинг в стационарных условиях в течение первых 48 часов совместного приема, после чего следует проводить амбулаторный или самостоятельный мониторинг частоты сердечных сокращений ежедневно, по крайней мере, первые 2 недели лечения.

В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона, кардиомониторинг, описанный выше, следует также проводить для пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать прием Гепасофта.

Все пациенты, которые одновременно или недавно принимали амиодарон, должны быть предупреждены о симптомах брадикардии и блокады сердца и им следует срочно обратиться за медицинской помощью, если они у них возникнут.

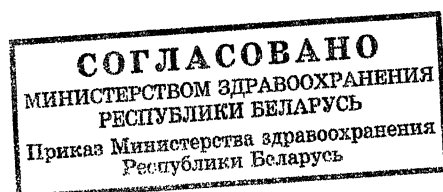
Смешанная инфекция ВГС/ВГВ (вирус гепатита В)

Сообщалось о реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов с ко-инфекцией HCV/HBV, которые проходили или прошли лечение противовирусными средствами прямого действия против HCV и которые не получали антивирусную терапию HBV-инфекции. Некоторые случаи привели к молниеносному гепатиту, печеночной недостаточности и смерти. Случаи были зарегистрированы у пациентов с положительным тестом на HBsAg, а также у пациентов с серологическими доказательствами разрешившейся инфекции HBV (т. е. отрицательный HBsAg и положительный анти-HBc). Риск реактивации HBV, связанный с лечением HCV противовирусными средствами, повышен у пациентов, одновременно получающих определенные иммунодепрессанты или химиотерапевтические агенты.

Реактивация HBV характеризуется резким усилением репликации HBV, проявляющимся быстрым увеличением уровня ДНК HBV в сыворотке. У пациентов с разрешившейся инфекцией HBV может вновь определяться HBsAg. Реактивация HBV может сопровождаться гепатитом, то есть, увеличением уровней аминотрансфераз, в тяжелых случаях – увеличением уровня билирубина, развитием печеночной недостаточности с летальным исходом. До назначения софосбувира следует обследовать всех пациентов для выявления текущей или предшествующей инфекции HBV путем определения HBsAg и anti-HBc. У пациентов с серологически подтвержденной HBV-инфекцией необходимо мониторингирование клинических и лабораторных признаков появления гепатита или реактивации HBV, как во время лечения софосбувиром, так и после его окончания. В случае клинической необходимости инициируется соответствующее лечение HBV-инфекции.

Пациенты с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6, ранее получавшие лечение

Не установлена оптимальная продолжительность лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6, ранее получавших лечение.



2330Б-2021

Следует рассмотреть потенциальную возможность увеличения продолжительности терапии софосбувиром, пегинтерфероном альфа и рибавирином с 12 недель до 24 недель, особенно для тех подгрупп, в которых имеется один или более факторов, связанных с более низкой частотой положительного клинического ответа на терапию на основе интерферона (например, выраженный фиброз/цирроз печени, высокие исходные вирусные концентрации, негроидная раса, IL28B не СС генотипа).

Лечение пациентов с ВГС генотипа 5 или 6

Клинические данные о применении софосбувира у пациентов с ВГС генотипа 5 и 6 очень ограничены.

Лечение ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6 без интерферона

Для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6 не установлен оптимальный режим и продолжительность лечения на основе софосбувира без применения интерферона. Такие схемы должны использоваться только для пациентов, которые не переносят или не подходят для терапии интерфероном и нуждаются в срочном лечении.

Одновременное применение с другими противовирусными препаратами прямого действия против ВГС

Софосбувир может одновременно применяться с другими противовирусными средствами прямого действия только в том случае, если на основании имеющихся данных предполагаемая польза превышает риск. Отсутствуют данные об одновременном применении софосбувира и телапревира или боцепревира. Одновременное применение этих лекарственных средств не рекомендуется.

Беременность и одновременное применение с рибавирином

Когда Гепасофт используется в сочетании с рибавирином или пегинтерфероном альфа / рибавирином, женщины детородного возраста или их партнеры-мужчины должны использовать эффективную форму контрацепции во время лечения и в течение периода времени после лечения. Терапию не следует начинать до получения отрицательных результатов теста на беременность непосредственно перед началом лечения. На протяжении всего курса лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания, следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции (так как нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиром). В течение этого периода следует проводить ежемесячные тесты на беременность.

Применение с мощными индукторами Р-гликопротеина

Мощные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, рифампицин, зверобой, карбамазепин и фенитоин) могут вызывать значительное снижение концентрации софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие софосбувира. Такие лекарственные средства противопоказаны при одновременном применении с софосбувиром.

Применение с умеренными индукторами Р-гликопротеина

Умеренные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин) могут вызывать снижение концентрации софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие софосбувира. Такие лекарственные средства не должны применяться одновременно с софосбувиром.

Использование у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом после начала лечения противовирусными препаратами прямого действия от ВГС вследствие улучшения метаболизма глюкозы может наблюдаться симптоматическая гипогликемия. Уровень глюкозы у диабетических пациентов, начинающих терапию противовирусными препаратами прямого действия, следует тщательно контролировать, особенно в течение первых 3 месяцев, когда снижается вирусная нагрузка, и при необходимости вносить коррективы в принимаемые ими диабетические препараты или дозы. Врачи, которые начинают противовирусную терапию прямого действия у

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

пациентов с сахарным диабетом, должны проинформировать медицинского работника, отвечающего за лечение пациента с диабетом.

2330Б-2021

Почечная недостаточность

Коррекции дозы софосбувира для пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности не требуется. Данные о безопасности применения софосбувира у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл/мин/1,73м²) или в терминальной стадии почечной недостаточности с необходимостью проведения гемодиализа ограничены. Когда Гепасофт используется в комбинации с рибавирином или пегинтерфероном альфа / рибавирином, у пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) <50 мл/мин следует также руководствоваться информацией, приведенной в инструкции по медицинскому применению рибавирина.

Применение в педиатрии

Гепасофт показан к применению в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения хронического гепатита С у взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше. Безопасность и эффективность софосбувира у детей в возрасте до 3 лет не установлены.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Софосбувир, в отличие от GS-331007, является субстратом для переносчика лекарств Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы. Сильные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) могут вызывать значительное снижение концентрации софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие софосбувира. Такие лекарственные средства не должны применяться одновременно с софосбувиром. Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гр в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин), могут снижать концентрацию софосбувира в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта Гепасофта. Одновременное применение таких лекарственных средств с софосбувиром не рекомендуется. Одновременное применение софосбувира с лекарственными средствами, ингибирующими Р-гликопротеин и/или белки резистентности рака молочной железы, может вызывать повышение концентрации софосбувира в плазме без повышения концентрации GS-331007. Таким образом, софосбувир может назначаться одновременно с ингибиторами Р-гликопротеина и/или белков резистентности рака молочной железы. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гликопротеина и/или белков резистентности рака молочной железы и не должны влиять на повышение воздействия лекарственных средств, являющихся субстратами этих транспортеров.

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

Поскольку функция печени может измениться во время лечения Гепасофтом, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО).

Влияние терапии DAA на препараты, метаболизируемые в печени

На фармакокинетику лекарств, которые метаболизируются в печени (например, иммунодепрессантов, таких как ингибиторы кальциневрина), могут влиять изменения функции печени во время терапии DAA, связанные с клиренсом HCV.

Другие взаимодействия

Информация о лекарственном взаимодействии софосбувира с потенциальными сопутствующими лекарственными средствами обобщена в таблице 5 ниже (где 90% доверительный интервал (ДИ) отношения геометрических наименьших квадратов (GLSM) находился в пределах «↔», расширен над «↑» или увеличен) ниже «↓» заданные границы эквивалентности).

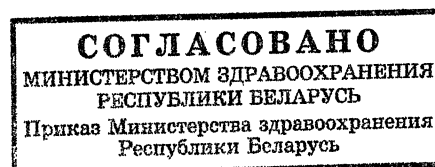


Таблица 5: Взаимодействие между софосбувиром и другими лекарственными средствами

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровень лекарств. Среднее отношение (90% доверительный интервал) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендации относительно совместного применения с софосбувиром
АНАЛЕПТИКИ		
Модафинил	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция P-gp)	Ожидается, что совместное применение софосбувира с модафинилом снизит концентрацию софосбувира, что приведет к снижению терапевтического эффекта Гепасофта. Такое совместное применение не рекомендуется.
АНТИАРРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Влияние на концентрацию амиодарона и софосбувира неизвестно.	Совместное назначение амиодарона с режимом, содержащим софосбувир, может привести к серьезной симптоматической брадикардии. Использовать только в том случае, если нет другой альтернативы. Рекомендуется тщательный контроль, если этот лекарственный препарат вводится с Гепасофтом.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучено	При приеме всех антагонистов витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменением функции печени во время лечения софосбувиром.
АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция P-gp)	Гепасофт противопоказан для совместного применения с фенобарбиталом и фенитоином.
Карбамазепин	<i>Софосбувир</i> ↓ C _{макс} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{мин} (NA) <i>GS 331007</i> ↔ C _{макс} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{мин} (NA) (Индукция P-gp)	Гепасофт противопоказан для совместного применения с карбамазепином.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Окскарбазепин	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция P-gp)	Ожидается, что совместное применение софосбувира с окскарбазепином снизит концентрацию софосбувира, что приведет к снижению терапевтического эффекта Гепасофта. Такое совместное применение не рекомендуется.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Рифампицин ^f (Разовая доза 600 мг)	<i>Софосбувир</i> ↓ C _{макс} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{мин} (NA) GS-331007 ↔ C _{макс} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{мин} (NA) (Индукция P-gp)	Гепасофт противопоказан для совместного применения с рифампицином.
Рифабутин	<i>Софосбувир</i> ↓ C _{макс} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C _{мин} (NA) GS 331007 ↔ C _{макс} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C _{мин} (NA) (Индукция P-gp)	При одновременном применении с рифабутином коррекции дозы Гепасофта не требуется.
Рифапентин	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция P-gp)	Ожидается, что совместное применение софосбувира с рифапентином снизит концентрацию софосбувира, что приведет к снижению терапевтического эффекта Гепасофта. Такое совместное применение не рекомендуется.
ТРАВЯНЫЕ ДОБАВКИ		
Зверобой	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция P-gp)	Гепасофт противопоказан для совместного применения со зверобоем.
АНТИВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ ВГС: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВГС		
Боцепревир (BOC) Телапревир (TPV)	Взаимодействие не изучено. <i>Ожидается:</i> ↑ Софосбувир (TPV) ↔ Софосбувир (BOC) ↔ GS-331007 (TPV или BOC)	Нет данных о лекарственном взаимодействии в отношении одновременного приема софосбувира с боцепревирином или теллапревирином.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

<p>Метадон^f (Поддерживающая терапия метадонем [от 30 до 130 мг / день])</p>	<p><i>R-метадон</i> ↔ C_{макс} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{мин} 0,94 (0,77, 1,14) <i>S-метадон</i> ↔ C_{макс} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C_{мин} 0,95 (0,74, 1,22) <i>Софосбувир</i> ↓ C_{макс} 0,95 ° (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 ° (1,00, 1,69) C_{мин} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{макс} 0,73 ° (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 ° (0,89, 1,22) C_{мин} (NA)</p>	<p>При одновременном применении софосбувира и метадона коррекции дозы софосбувира или метадона не требуется.</p> <p style="text-align: center;">НД РБ</p> <p style="text-align: center;">2330Б-2021</p>
--	---	---

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

<p>Циклоспорин^e (Разовая доза 600 мг)</p>	<p><i>Циклоспорин</i> ↔ C_{макс} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C_{мин} (NA) <i>Софосбувир</i> ↑ C_{макс} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C_{мин} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{макс} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C_{мин} (NA)</p>	<p>Коррекции дозы софосбувира или циклоспорина в начале совместного приема не требуется. Впоследствии может потребоваться тщательный мониторинг и возможная корректировка дозы циклоспорина.</p>
--	--	--

<p>Такролимус^e (Разовая доза 5 мг)</p>	<p><i>Такролимус</i> ↓ C_{макс} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C_{мин} (NA) <i>Софосбувир</i> ↓ C_{макс} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C_{мин} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{макс} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C_{мин} (NA)</p>	<p>Коррекции дозы софосбувира или такролимуса в начале совместного приема не требуется. Впоследствии может потребоваться тщательный мониторинг и возможная корректировка дозы такролимуса.</p> <div style="text-align: center; border: 2px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p> </div>
---	---	---

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

<p>Эфавиренц^ф (600 мг один раз в сутки)^d</p>	<p><i>Эфавиренц</i> ↔ C_{макс} 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C_{мин} 0,96 (0,93, 0,98)</p>	<p>При одновременном применении софосбувира и эфавиренца коррекции дозы софосбувира или эфавиренца не требуется.</p>
--	--	--

2330Б-2021

	<p><i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\text{макс}} 0,81 (0,60, 1,10)$ $\leftrightarrow AUC 0,94 (0,76, 1,16)$ $C_{\text{мин}} (NA)$ <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\text{макс}} 0,77 (0,70, 0,84)$ $\leftrightarrow AUC 0,84 (0,76, 0,92)$ $C_{\text{мин}} (NA)$</p>	
<p>Эмтрицитабин^f (200 мг один раз в сутки)^d</p>	<p><i>Эмтрицитабин</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 0,97 (0,88, 1,07)$ $\leftrightarrow AUC 0,99 (0,94, 1,05)$ $\leftrightarrow C_{\text{мин}} 1,04 (0,98, 1,11)$ <i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\text{макс}} 0,81 (0,60, 1,10)$ $\leftrightarrow AUC 0,94 (0,76, 1,16)$ $C_{\text{мин}} (NA)$ <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\text{макс}} 0,77 (0,70, 0,84)$ $\leftrightarrow AUC 0,84 (0,76, 0,92)$ $C_{\text{мин}} (NA)$</p>	<p>При одновременном применении софосбувира и эмтрицитабина коррекции дозы софосбувира или эмтрицитабина не требуется.</p>
<p>Тенофовир дизо-проксил^f (245 мг один раз в сутки)^d</p>	<p><i>Тенофовир</i> $\uparrow C_{\text{макс}} 1,25 (1,08, 1,45)$ $\leftrightarrow AUC 0,98 (0,91, 1,05)$ $\leftrightarrow C_{\text{мин}} 0,99 (0,91, 1,07)$ <i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\text{макс}} 0,81 (0,60, 1,10)$ $\leftrightarrow AUC 0,94 (0,76, 1,16)$ $C_{\text{мин}} (NA)$ <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\text{макс}} 0,77 (0,70, 0,84)$ $\leftrightarrow AUC 0,84 (0,76, 0,92)$ $C_{\text{мин}} (NA)$</p>	<p>При одновременном применении софосбувира и тенофовир дизопроксила коррекции дозы софосбувира или тенофовира дизопроксила не требуется.</p>
<p>Рилпивирин^f (25 мг один раз в сутки)</p>	<p><i>Рилпивирин</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 1,05 (0,97, 1,15)$ $\leftrightarrow AUC 1,06 (1,02, 1,09)$ $\leftrightarrow C_{\text{мин}} 0,99 (0,94, 1,04)$ <i>Софосбувир</i> $\uparrow C_{\text{макс}} 1,21 (0,90, 1,62)$ $\leftrightarrow AUC 1,09 (0,94, 1,27)$ $C_{\text{мин}} (NA)$ <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 1,06 (0,99, 1,14)$ $\leftrightarrow AUC 1,01 (0,97, 1,04)$ $C_{\text{мин}} (NA)$</p>	<p>При одновременном применении софосбувира и рилпивирина коррекции дозы софосбувира или рилпивирина не требуется.</p>
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ		
<p>Дарунавир усиленный ритонавиром^f (800/100 мг один раз в сутки)</p>	<p><i>Дарунавир</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 0,97 (0,94, 1,01)$ $\leftrightarrow AUC 0,97 (0,94, 1,00)$ $\leftrightarrow C_{\text{мин}} 0,86 (0,78, 0,96)$</p>	<p>При одновременном применении софосбувира и дарунавир коррекции дозы софосбувира или дарунавир (усиленного ритонавира) не требуется.</p>

	<i>Софосбувир</i> $\uparrow C_{\text{макс}} 1,45 (1,10, 1,92)$ $\uparrow \text{AUC } 1,34 (1,12, 1,59)$ $C_{\text{мин}} (\text{NA})$ <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 0,97 (0,90, 1,05)$ $\leftrightarrow \text{AUC } 1,24 (1,18, 1,30)$ $C_{\text{мин}} (\text{NA})$	23305-2021
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ		
Ралтегравир ^f (400 мг два раза в день)	<i>Ралтегравир</i> $\downarrow C_{\text{макс}} 0,57 (0,44, 0,75)$ $\downarrow \text{AUC } 0,73 (0,59, 0,91)$ $\leftrightarrow C_{\text{мин}} 0,95 (0,81, 1,12)$ <i>Софосбувир</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 0,87 (0,71, 1,08)$ $\leftrightarrow \text{AUC } 0,95 (0,82, 1,09)$ $C_{\text{мин}} (\text{NA})$ <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 1,09 (0,99, 1,20)$ $\leftrightarrow \text{AUC } 1,03 (0,97, 1,08)$ $C_{\text{мин}} (\text{NA})$	При одновременном применении софосбувира и ралтегравира коррекции дозы софосбувира или ралтегравира не требуется.
ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат / эти- нилэстрадиол	<i>Норгестромин</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 1,06 (0,93, 1,22)$ $\leftrightarrow \text{AUC } 1,05 (0,92, 1,20)$ $C_{\text{мин}} (\text{NA})$ <i>Норгестрел</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 1,18 (0,99, 1,41)$ $\leftrightarrow \text{AUC } 1,19 (0,98, 1,44)$ $C_{\text{мин}} (\text{NA})$ <i>Этинилэстрадиол</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс}} 1,14 (0,96, 1,36)$ $\leftrightarrow \text{AUC } 1,08 (0,93, 1,25)$ $C_{\text{мин}} (\text{NA})$	При одновременном применении софосбувира и норгестимата / этинилэстрадиола коррекции дозы норгестимата / этинилэстрадиола не требуется.

NA = нет данных / не применимо

a. Среднее соотношение (90% ДИ) фармакокинетики совместно вводимых лекарств с / без софосбувира и среднего соотношения софосбувира и GS-331007 с / без одновременного введения лекарственного средства. Нет эффекта = 1,00

b. Все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах.

c. Сравнение на основе исторических данных

d. Назначенный в виде препарата «Атрипла»

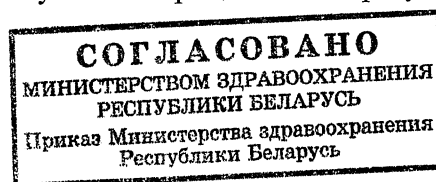
e. Граница биоэквивалентности 80% -125%

f. Граница эквивалентности 70% -143%

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Необходимо соблюдать крайнюю осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение Гепасофтом в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином, а также у женщин-партнерш мужчин, получающих данную комбинацию. Терапию не следует начинать до получения отрицательных результатов те-



ста на беременность непосредственно перед началом лечения. На протяжении всего курса лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания, следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции (так как нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиром). В течение этого периода следует проводить ежемесячные тесты на беременность.

Беременность

Данные о применении софосбувира у беременных женщин ограничены. Желательно избегать применения Гепасофт во время беременности.

Если одновременно с софосбувиром назначают рибавирин, то такое лечение во время беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяются ли софосбувир и его метаболиты с грудным молоком. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен, поэтому софосбувир не следует применять во время кормления грудью.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Софосбувир оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Следует учитывать, что во время лечения софосбувиром в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином были зарегистрированы утомляемость, нарушение внимания, головокружение и нечеткость зрения.

4.8 Нежелательные реакции

Использованные ниже параметры частоты нежелательных реакций определены следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
- очень редко ($< 1/10\ 000$);
- частота неизвестна - частота не может быть подсчитана по доступным данным.

Софосбувир применяется в сочетании с рибавирином с или без пэгинтерферона альфа, поэтому не определены нежелательные реакции, характерные для софосбувира.

Во время лечения софосбувиром в сочетании с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа и рибавирином наиболее часто сообщалось о нежелательных лекарственных реакциях, которые согласуются с профилем безопасности рибавирина и пэгинтерферона альфа, без увеличения их частоты и тяжести. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при приеме софосбувира и рибавирина или софосбувира, пэгинтерферона альфа и рибавирина были утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница.

Таблица 6: Выявленные нежелательные реакции софосбувира с рибавирином или пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Частота	СОФ ^а + рибавирин	СОФ + ПЭГ ^с + рибавирин
<i>Инфекции и инвазии:</i>		
Часто	назофарингит	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>		
Очень часто	снижение гемоглобина	анемия, нейтропения, уменьшение количества лимфоцитов и тромбоцитов
Часто	анемия	
<i>Нарушения обмена веществ и питания:</i>		

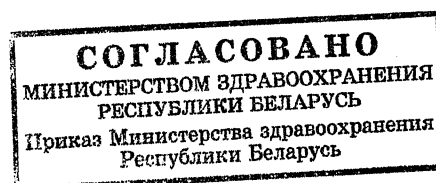
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Очень часто	снижение аппетита ^d	снижение аппетита
Часто		снижение веса
<i>Психиатрические расстройства:</i>		23305-2021
Очень часто	бессонница	бессонница
Часто	депрессия	депрессия, беспокойство, возбуждение
<i>Расстройства нервной системы:</i>		
Очень часто	головная боль	головокружение, головная боль
Часто	нарушение внимания	мигрень, нарушение памяти, нарушение внимания
<i>Заболевания глаз:</i>		
Часто		нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</i>		
Очень часто		одышка, кашель
Часто	одышка, одышка при физической нагрузке, кашель	одышка при физической нагрузке
<i>Желудочно-кишечные расстройства:</i>		
Очень часто	тошнота	диарея, тошнота, рвота
Часто	дискомфорт в животе, запор, диспепсия	запор, сухость во рту, гастроэзофагеальный рефлюкс
<i>Гепатобилиарные расстройства:</i>		
Очень часто	повышение билирубина крови	повышение билирубина крови
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки:</i>		
Очень часто		сыпь, кожный зуд
Часто	алопеция, сухая кожа, кожный зуд	алопеция, сухая кожа
<i>Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:</i>		
Очень часто		артралгия, миалгия
Часто	артралгия, боли в спине, мышечные спазмы, миалгия	боли в спине, мышечные спазмы
<i>Общие нарушения и состояния в месте введения:</i>		
Очень часто	утомляемость, раздражительность	озноб, утомляемость, гриппоподобное заболевание, раздражительность, боль, гипертермия
Часто	гипертермия, астения	боль в груди, астения

а. СОФ = софосбувир; с. ПЭГ = пегинтерферон альфа; d. Снижение аппетита было идентифицировано как нежелательная реакция на софосбувир в сочетании с пероральным раствором рибавирина у педиатрических пациентов в возрасте от 3 до <12 лет.

Описание избранных нежелательных реакций

Сердечные аритмии



Случаи тяжелой брадикардии и сердечной блокады наблюдались при использовании схем, содержащих софосбувир, в сочетании с амиодароном и / или другими лекарственными средствами, снижающими частоту сердечных сокращений.

Кожные заболевания

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие особые группы населения

Коинфекция ВИЧ / ВГС

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у взрослых пациентов с коинфекцией ВГС / ВИЧ был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС, получавших софосбувир и рибавирин в клинических исследованиях фазы 3.

Пациенты, ожидающие трансплантации печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, до трансплантации печени был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в клинических исследованиях фазы 3.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фиксированную комбинацию софосбувир/ледипасвир вводили в течение 12 недель 18 пациентам с ХГС генотипа 1 и тяжелой почечной недостаточностью. Безопасность фиксированных комбинаций софосбувир/ледипасвир или софосбувир/велпатасвир изучалась у 154 пациентов с ТПН, нуждающихся в диализе. В этих условиях воздействие метаболита софосбувира GS-331007 увеличивается в 20 раз, превышая уровни, при которых в доклинических испытаниях наблюдались нежелательные реакции. В этом ограниченном наборе данных о клинической безопасности частота нежелательных явлений и летальных исходов не была явно повышена по сравнению с ожидаемой у пациентов с ТПН.

Взрослые реципиенты трансплантата печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у взрослых реципиентов трансплантата печени с хроническим гепатитом С был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в клинических исследованиях фазы 3. В одном из исследований снижение гемоглобина во время лечения было очень частым: 32,5% (13/40 пациентов) испытывали снижение гемоглобина до <10 г / дл, у 1 из которых также было снижение до <8,5 г / дл. Восемь пациентов (20%) получали эпоэтин и / или продукт крови. У 5 пациентов (12,5%) прием исследуемых препаратов был прекращен, изменен или прерван из-за нежелательных реакций.

Педиатрическое население

Безопасность и эффективность софосбувира у педиатрических пациентов в возрасте 3 лет и старше основаны на данных 106 пациентов в открытом клиническом испытании, которые лечились софосбувиром и рибавирином в течение 12 недель (пациенты с генотипом 2) и в течение 24 недель (пациенты с генотипом 3) в фазе 2. Нежелательных реакций, специфичных для софосбувира, не выявлено. Наблюдаемые нежелательные реакции в целом соответствовали тем, которые наблюдались в клинических исследованиях софосбувира с рибавирином у взрослых (см. таблицу 6). Снижение аппетита наблюдалось как очень частая нежелательная реакция на софосбувир при назначении в сочетании с пероральным раствором рибавирина у педиатрических пациентов в возрасте от 3 до <12 лет.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых 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. В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в ин-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

формационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

2330Б-2021

Симптомы. При применении дозы 1200 мг софосбувира признаков передозировки не наблюдалось. Эффект более высоких доз неизвестен.

Лечение. Специфического антидота для софосбувира не существует. В случае передозировки следует проводить наблюдение за признаками токсичности у пациента. Лечение передозировки софосбувира состоит из общих поддерживающих мер, включая контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента. В течение 4-часового сеанса гемодиализа выводится около 18% принятой дозы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства прямого действия. Противовирусные средства для лечения инфекций вируса гепатита С.

Код АТХ: J05AP08.

Механизм действия

Софосбувир является ингибитором РНК-зависимой полимеразы вируса гепатита С NS5B, которая необходима для репликации вируса. Софосбувир представляет собой нуклеотидный препарат, образующий в процессе внутриклеточного метаболизма фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который при помощи полимеразы NS5B встраивается в РНК вируса гепатита С и действует как терминатор цепи. В биохимическом анализе GS-461203 ингибировал активность полимеразы рекомбинантного белка NS5B вируса гепатита С генотипов 1b, 2a, 3a и 4a со значениями EC_{50} в диапазоне от 0,7 до 2,6 мкМ. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека и митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусная активность

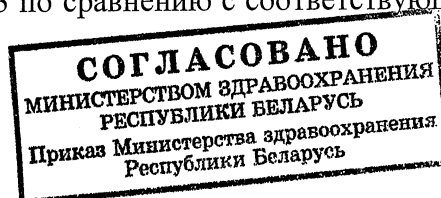
В анализе репликонов вируса гепатита С значения EC_{50} софосбувира против полноразмерных репликонов генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a и химерных репликонов 1b, кодирующих NS5B генотипов 2b, 5a или 6a, варьировались в диапазоне от 0,014 до 0,11 мкМ. Среднее значение EC_{50} софосбувира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло $0,068 \pm 0,024$ мкМ для генотипа 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029$ мкМ для генотипа 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018$ мкМ для генотипа 2 ($n = 15$) и $0,085 \pm 0,034$ мкМ для генотипа 3a ($n = 106$). В этих анализах *in vitro* противовирусная активность софосбувира против менее распространенных генотипов 4, 5 и 6 была аналогична наблюдаемой для генотипов 1, 2 и 3.

Резистентность

В клеточной культуре

Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к софосбувиру были селектированы в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная восприимчивость к софосбувиру была связана с первичной заменой S282T в NS5B у репликонов всех исследуемых генотипов. Направленный мутагенез замены S282T в репликонах 8 генотипов приводил к 2-18-кратному снижению восприимчивости к софосбувиру и снижению репликативной активности вируса на 89-99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа. В биохимическом анализе рекомбинантная полимеразы NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующая замену S282T, демонстрировала пониженную восприимчивость к GS-461203 по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа.

Перекрестная резистентность



Репликоны вируса гепатита С, экспрессирующие связанную с устойчивостью к софосбувиру замену S282T, были полностью чувствительны к другим классам лекарственных средств против вируса гепатита С. Софосбувир сохранял активность против NS5B с заменами L159F и L320F, связанными с устойчивостью к другим нуклеозидным ингибиторам. Софосбувир был полностью активен против замен, связанных с устойчивостью к другим противовирусным средствам прямого действия с различными механизмами действия, таким как ненуклеозидные ингибиторы NS5B, ингибиторы протеазы NS3 и ингибиторы NS5A.

5.2 Фармакокинетические свойства

Софосбувир представляет собой пролекарство, которое активно метаболизируется. Активный метаболит образуется в гепатоцитах и не наблюдается в плазме. Преобладающий (>90%) метаболит, GS-331007, неактивен. Он образуется путем последовательных и параллельных реакций, ведущих к образованию активного метаболита.

Всасывание

Фармакокинетические свойства софосбувира и основного циркулирующего метаболита GS-331007 оценивались у взрослых здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом С. После перорального приема софосбувир быстро всасывается и максимальная концентрация достигается в течение приблизительно 0,5-2 часов независимо от уровня дозы. Максимальная концентрация GS-331007 в плазме наблюдается в течение 2-4 часов после приема дозы. По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипов 1-6 (n = 986), AUC₀₋₂₄ в стационарном состоянии для софосбувира и GS-331007 составляли 1010 нг·ч/мл и 7200 нг·ч/мл соответственно.

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, значения AUC₀₋₂₄ софосбувира и GS-331007 были на 57% выше и на 39% ниже, чем соответствующие значения у здоровых добровольцев (n = 284).

По сравнению с приемом натощак, введение однократной дозы софосбувира с пищей с высоким содержанием жира замедлило всасывание софосбувира. Степень всасывания софосбувира увеличилась примерно в 1,8 раза при небольшом влиянии на максимальную концентрацию

Распределение

Софосбувир приблизительно на 85% связывается с белками плазмы человека и связывание не зависит от концентрации лекарственного средства в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание GS-331007 с белками плазмы человека было минимальным. После однократного приема ¹⁴C-софосбувира у здоровых добровольцев отношение значений ¹⁴C-радиоактивности плазмы и крови составляло приблизительно 0,7.

Метаболизм

Софосбувир метаболизируется преимущественно в печени с образованием фармакологически активного трифосфата GS-461203, являющегося аналогом нуклеозида. Метаболический путь активации включает в себя последовательный гидролиз группы сложного эфира карбоновой кислоты, катализируемый катепсином А человека или карбоксилэстеразой 1, и расщепление фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами (HINT1) с последующим фосфорилированием в процессе биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного метаболита GS-331007, который не поддается эффективному рефосфорилированию и не обладает действием против вируса гепатита С *in vitro*. Софосбувир и GS-331007 не являются субстратами или ингибиторами ферментов UGT1A1 или CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

После однократного приема внутрь ¹⁴C-софосбувира в дозе 400 мг доли софосбувира и GS-331007 составляли приблизительно 4% и > 90% от системной экспозиции лекарственного средства.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

23305-2021

Выведение

После однократного приема внутрь ¹⁴C-софосбувира в дозе 400 мг средняя величина общего выведения дозы составляла более 92%, из которых приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть дозы софосбувира, выводимой с мочой, составлял GS-331007 (78%), и приблизительно 3,5% выводилось в неизменном виде. Эти данные показывают, что почечный клиренс является основным путем выведения. Период полувыведения для софосбувира и GS-331007 составлял в среднем 0,4 и 27 часов соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Не обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике софосбувира и GS-331007, обусловленных полом или расой.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип РН-102, маннит, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, титана диоксид, тальк.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток, покрытых оболочкой во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с силикагелем, завинчивающимся крышечкой из ПЭВП с картриджем-осушителем и с кольцом для контроля первого вскрытия.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

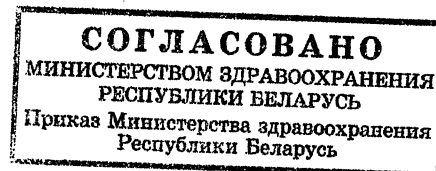
6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Риб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

07.09.2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА