

До реєстраційного посвідчення
№ UA/16642/01/01

Від 31.08.2018

Інструкція про застосування лікарського засобу

MYHEP 400 mg
Sofosbuvir 400 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MYHEP 400 mg
(Sofosbuvir Tablets 400 mg)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film coated tablet contains:-
Sofosbuvir....400 mg

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Peach colored, capsule shaped, biconvex, beveled edge film-coated tablets debossed with "SF400" on one side of the tablet and "M" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets are indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotype specific activity, see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with CHC.

Posology

The recommended dose is one 400 mg tablet, taken orally, once daily with food (see section 5.2).

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should be used in combination with other medicinal products. Monotherapy of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is not recommended (see section 5.1). Refer also to the Summary of Product Characteristics of the medicinal products that are used in combination with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets. The recommended co-administered medicinal product(s) and treatment duration for Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets combination therapy are provided in Table 1.



Signature

Table 1: Recommended co-administered medicinal product(s) and treatment duration for Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets combination therapy

Patient population*	Treatment	Duration
Patients with genotype 1, 4, 5 or 6 CHC	Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets + ribavirin + peginterferon alfa	12 weeks ^{a,b}
	Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets + ribavirin	24 weeks
	Only for use in patients ineligible or intolerant to peginterferon alfa (see section 4.4)	
Patients with genotype 2 CHC	Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets + ribavirin	12 weeks ^b
Patients with genotype 3 CHC	Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets + ribavirin + peginterferon alfa	12 weeks ^b
	Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets + ribavirin	24 weeks
Patients with CHC awaiting liver transplantation	Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets + ribavirin	Until liver transplantation ^c

* Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).

- a. For previously treated patients with HCV genotype 1 infection, no data exists with the combination of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets, ribavirin and peginterferon alfa (see section 4.4).
- b. Consideration should be given to potentially extending the duration of therapy beyond 12 weeks and up to 24 weeks; especially for those subgroups who have one or more factors historically associated with lower response rates to interferon-based therapies (e.g. advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, IL28B non CC genotype, prior null response to peginterferon alfa and ribavirin therapy).
- c. See Special patient populations – Patients awaiting liver transplantation below.

The dose of ribavirin, when used in combination with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is weight-based (<75 kg = 1,000 mg and ≥75 kg = 1,200 mg) and administered orally in two divided doses with food.

Concerning co-administration with other direct-acting antivirals against HCV, see section 4.4.

Dose modification

Dose reduction of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is not recommended.

If sofosbuvir is used in combination with peginterferon alfa, and a patient has a serious adverse reaction potentially related to this drug, the peginterferon alfa dose should be reduced or discontinued. Refer to the peginterferon alfa Summary of Product Characteristics for additional information about how to reduce and/or discontinue the peginterferon alfa dose.

If a patient has a serious adverse reaction potentially related to ribavirin, the ribavirin dose should be modified or discontinued, if appropriate, until the adverse reaction abates or decreases in severity. Table 2 provides guidelines for dose modifications and discontinuation based on the patient's haemoglobin concentration and cardiac status.



Table 2: Ribavirin dose modification guideline for co-administration with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets

Laboratory values	Reduce ribavirin dose to 600 mg/day if:	Discontinue ribavirin if:
Haemoglobin in subjects with no cardiac disease	<10 g/dL	<8.5 g/dL
Haemoglobin in subjects with history of stable cardiac disease	≥2 g/dL decrease in haemoglobin during any 4 week treatment period	<12 g/dL despite 4 weeks at reduced dose

Once ribavirin has been withheld due to either a laboratory abnormality or clinical manifestation, an attempt may be made to restart ribavirin at 600 mg daily and further increase the dose to 800 mg daily. However, it is not recommended that ribavirin be increased to the original assigned dose (1,000 mg to 1,200 mg daily).

Discontinuation of dosing

If the other medicinal products used in combination with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets are permanently discontinued, Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should also be discontinued (see section 4.4).

Special patient populations *Elderly*

No dose adjustment is warranted for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and appropriate dose of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets have not been established in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <30 mL/min/1.73 m²) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is required for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh-Turcotte [CPT] class A, B or C) (see section 5.2). The safety and efficacy of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets have not been established in patients with decompensated cirrhosis.

Patients awaiting liver transplantation

The duration of administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets in patients awaiting liver transplantation should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient (see section 5.1).

Paediatric population

The safety and efficacy of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets in children and adolescents aged <18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

The film-coated tablet is for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablet whole. The film-coated tablet should not be chewed or crushed, due to the bitter taste of the active substance. The tablet should be taken with food (see section 5.2).

Patients should be instructed that if vomiting occurs within 2 hours of dosing an additional tablet should be taken. If vomiting occurs more than 2 hours after dosing, no further dose is needed. These recommendations are based on the absorption kinetics of sofosbuvir and GS-331007 suggesting that the majority of the dose is absorbed within 2 hours after dosing.



If a dose is missed and it is within 18 hours of the normal time, patients should be instructed to take the tablet as soon as possible and then patients should take the next dose at the usual time. If it is after 18 hours then patients should be instructed to wait and take the next dose at the usual time. Patients should be instructed not to take a double dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is not recommended for administration as monotherapy and should be prescribed in combination with other medicinal products for the treatment of hepatitis C infection. If the other medicinal products used in combination with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets are permanently discontinued, Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should also be discontinued (see section 4.2). Consult the Summary of Product Characteristics for co-prescribed medicinal products before starting therapy with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets.

Severe bradycardia and heart block

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets are used in combination with Daclatasvir and concomitant amiodarone with or without other drugs that lower heart rate. The mechanism is not established.

The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir plus direct-acting antivirals (DAAs). Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Sofosbuvir 400 mg film-coated tablet + Daclatasvir when other alternative anti-arrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.

Should concomitant use of amiodarone be considered necessary it is recommended that patients are closely monitored when initiating Sovaldi + Daclatasvir. Patients who are identified as being high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.

Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Sofosbuvir 400 mg film-coated tablet in combination with Daclatasvir.

All patients receiving Sofosbuvir 400 mg film-coated tablet + Daclatasvir in combination with amiodarone with or without other drugs that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

Treatment-experienced patients with genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets has not been studied in a Phase 3 study in treatment-experienced patients with genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection. Thus, the optimal treatment duration in this population has not been established (see also sections 4.2 and 5.1).

Consideration should be given to treating these patients, and potentially extending the duration of therapy with sofosbuvir, peginterferon alfa and ribavirin beyond 12 weeks and up to 24 weeks; especially for those subgroups who have one or more factors historically associated with lower response rates to interferon-based therapies (advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, IL28B non CC genotype).

Treatment of patients with genotype 5 or 6 HCV infection

The clinical data to support the use of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets in patients with genotype 5 and 6 HCV infection is very limited (see section 5.1).

Interferon-free therapy for genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection

Interferon-free regimens for patients with genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets have not been investigated in Phase 3 studies (see section 5.1). The optimal



regimen and treatment duration have not been established. Such regimens should only be used for patients that are intolerant to or ineligible for interferon therapy, and are in urgent need of treatment.

Co-administration with other direct-acting antivirals against HCV

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should only be co-administered with other direct-acting antiviral medicinal products if the benefit is considered to outweigh the risks based upon available data. There are no data to support the co-administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets and telaprevir or boceprevir. Such co-administration is not recommended (see also section 4.5).

Pregnancy and concomitant use with ribavirin

When Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is used in combination with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during the treatment and for a period of time after the treatment as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.

Use with potent P-gp inducers

Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) inducers in the intestine (e.g. rifampicin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine and phenytoin) may significantly decrease sofosbuvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets. Such medicinal products should not be used with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets (see section 4.5).

Renal impairment

The safety of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets has not been assessed in subjects with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) or ESRD requiring haemodialysis. Furthermore, the appropriate dose has not been established. When Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is used in combination with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, refer also to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for patients with creatinine clearance (CrCl) <50 mL/min (see also section 5.2).

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection

There are no data on the use of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets in patients with HCV/HBV co-infection.

Paediatric population

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is not recommended for use in children and adolescents under 18 years of age because the safety and efficacy have not been established in this population.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Sofosbuvir is a nucleotide prodrug. After oral administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets, sofosbuvir is rapidly absorbed and subject to extensive first-pass hepatic and intestinal metabolism. Intracellular hydrolytic prodrug cleavage catalysed by enzymes including carboxylesterase 1 and sequential phosphorylation steps catalysed by nucleotide kinases result in formation of the pharmacologically active uridine nucleoside analogue triphosphate. The predominant inactive circulating metabolite GS-331007 that accounts for greater than 90% of drug-related material systemic exposure is formed through pathways sequential and parallel to formation of active metabolite. The parent sofosbuvir accounts for approximately 4% of drug-related material systemic exposure (see section 5.2). In clinical pharmacology studies, both sofosbuvir and GS-331007 were monitored for purposes of pharmacokinetic analyses.

Sofosbuvir is a substrate of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) while GS-331007 is not. Medicinal products that are potent P-gp inducers in the intestine (e.g. rifampicin, St. John's wort, carbamazepine and phenytoin) may decrease sofosbuvir plasma concentration leading to



reduced therapeutic effect of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets and thus should not be used with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets (see section 4.4). Co-administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets with medicinal products that inhibit P-gp and/or BCRP may increase sofosbuvir plasma concentration without increasing GS-331007 plasma concentration, thus Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets may be co-administered with P-gp and/or BCRP inhibitors. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of P-gp and BCRP and thus are not expected to increase exposures of medicinal products that are substrates of these transporters.

The intracellular metabolic activation pathway of sofosbuvir is mediated by generally low affinity and high capacity hydrolase and nucleotide phosphorylation pathways that are unlikely to be affected by concomitant medicinal products (see section 5.2).

Other interactions

Drug interaction information for Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets with potential concomitant medicinal products is summarised in Table 3 below (where 90% confidence interval (CI) of the geometric least-squares mean (GLSM) ratio were within “↔”, extended above “↑”, or extended below “↓” the predetermined equivalence boundaries). The table is not all-inclusive.

Table 3: Interactions between Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} , _b	Recommendation concerning co-administration with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets
ANALEPTICS		
Modafinil	Interaction not studied. Expected: ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Co-administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets with modafinil is expected to decrease the concentration of Sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets. Such co-administration is not recommended.
ANTIARRHYTHMICS		
Amiodarone	Interaction not studied	Use only if no other alternative is available. Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Sofosbuvir Tablets 400mg + Daclatasvir (see sections 4.4 and 4.8)

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} , _b	Recommendation concerning co-administration with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepine	Interaction not studied. Expected: ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Co-administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets. Such co-administration is not recommended. Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should not be used with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or oxcarbazepine, potent intestinal P-gp inducers (see section 4.4).



ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifabutin Rifampicin Rifapentine	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Co-administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets with rifabutin or rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets. Such co-administration is not recommended. Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should not be used with rifampicin, a potent intestinal P-gp inducer (see section 4.4).
HERBAL SUPPLEMENTS		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should not be used with St. John's wort, a potent intestinal P-gp inducer (see section 4.4).
HCV ANTIVIRAL AGENTS: HCV PROTEASE INHIBITORS		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) — Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV or BOC)	No drug-drug interaction data exists regarding the co-administration of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets with boceprevir or telaprevir.
NARCOTIC ANALGESICS		
Methadone ^f (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg/daily])	<i>R-methadone</i> ↔ C_{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C_{min} 0.94 (0.77, 1.14) <i>S-methadone</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C_{min} 0.95 (0.74, 1.22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.95^c (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30^c (1.00, 1.69) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.73^c (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04^c (0.89, 1.22) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or methadone is required when sofosbuvir and methadone are used concomitantly.
Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min,a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets
IMMUNOSUPPRESSANTS		



Ciclosporin ^e (600 mg single dose)	<i>Ciclosporin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or ciclosporin is required when sofosbuvir and ciclosporin are used concomitantly.
Tacrolimus ^e (5 mg single dose)	<i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or tacrolimus is required when sofosbuvir and tacrolimus are used concomitantly.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS		
Efavirenz ^f (600 mg once daily) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03) ↔ C_{min} 0.96 (0.93, 0.98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or efavirenz is required when sofosbuvir and efavirenz are used concomitantly.
Emtricitabine ^f (200 mg once daily) ^d	<i>Emtricitabine</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or emtricitabine is required when sofosbuvir and emtricitabine are used concomitantly.



Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} , ^{a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets
Tenofovir disoproxil fumarate ^f (300 mg once daily) ^d	<i>Tenofovir</i> $\uparrow$ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) $\leftrightarrow$ AUC 0.98 (0.91, 1.05) $\leftrightarrow$ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07) <i>Sofosbuvir</i> $\downarrow$ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) $\leftrightarrow$ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> $\downarrow$ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) $\leftrightarrow$ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or tenofovir disoproxil fumarate is required when sofosbuvir and tenofovir disoproxil fumarate are used concomitantly.
Rilpivirine ^f (25 mg once daily)	<i>Rilpivirine</i> $\leftrightarrow$ C_{max} 1.05 (0.97, 1.15) $\leftrightarrow$ AUC 1.06 (1.02, 1.09) $\leftrightarrow$ C_{min} 0.99 (0.94, 1.04) <i>Sofosbuvir</i> $\uparrow$ C_{max} 1.21 (0.90, 1.62) $\leftrightarrow$ AUC 1.09 (0.94, 1.27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow$ C_{max} 1.06 (0.99, 1.14) $\leftrightarrow$ AUC 1.01 (0.97, 1.04) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or rilpivirine is required when sofosbuvir and rilpivirine are used concomitantly.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS		
Darunavir boosted with ritonavir ^f (800/100 mg once daily)	<i>Darunavir</i> $\leftrightarrow$ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) $\leftrightarrow$ AUC 0.97 (0.94, 1.00) $\leftrightarrow$ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96) <i>Sofosbuvir</i> $\uparrow$ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) $\uparrow$ AUC 1.34 (1.12, 1.59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow$ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) $\leftrightarrow$ AUC 1.24 (1.18, 1.30) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or darunavir (ritonavir boosted) is required when sofosbuvir and darunavir are used concomitantly.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS		



Raltegravir ^f (400 mg twice daily)	<i>Raltegravir</i> ↓ C _{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C _{min} 0.95 (0.81, 1.12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) C _{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or raltegravir is required when sofosbuvir and raltegravir are used concomitantly.
Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels. Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C _{max} , C _{min} , ^{a,b}	Recommendation concerning co-administration with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets
ORAL CONTRACEPTIVES		
Norgestimate/ethinyl estradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C _{max} 1.06 (0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20) C _{min} (NA) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44) C _{min} (NA) <i>Ethinyl estradiol</i> ↔ C _{max} 1.14 (0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25) C _{min} (NA)	No dose adjustment of norgestimate/ethinyl estradiol is required when sofosbuvir and norgestimate/ethinyl estradiol are used concomitantly.

NA = not available/not applicable

a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics with/without sofosbuvir and mean ratio of sofosbuvir and GS-331007 with/without co-administered drug. No effect = 1.00

b. All interaction studies conducted in healthy volunteers

c. Comparison based on historical control

d. Administered as Atripla

e. Bioequivalence boundary 80%-125%

f. Equivalence boundary 70%-143%

Medicinal products that are potent P-gp inducers in the intestine (rifampicin, St. John's wort, carbamazepine and phenytoin) may significantly decrease sofosbuvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect. For this reason, sofosbuvir should not be co-administered with known inducers of P-gp.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / contraception in males and females

When Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets is used in combination with ribavirin or peginterferon alfa/ribavirin, extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin (see section 4.4). Women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during treatment and for a period of time after the treatment has concluded as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.



Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of sofosbuvir in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. No effects on foetal development have been observed in rats and rabbits at the highest doses tested. However, it has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets during pregnancy.

However, if ribavirin is co-administered with sofosbuvir, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy apply (see also the Summary of Product Characteristics for ribavirin).

Breast-feeding

It is unknown whether sofosbuvir and its metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic data in animals has shown excretion of metabolites in milk (for details see section 5.3).

A risk to newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets should not be used during breast-feeding.

Fertility

No human data on the effect of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that fatigue and disturbance in attention, dizziness and blurred vision have been reported during treatment with sofosbuvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

During treatment with sofosbuvir in combination with ribavirin or with peginterferon alfa and ribavirin, the most frequently reported adverse drug reactions were consistent with the expected safety profile of ribavirin and peginterferon alfa treatment, without increasing the frequency or severity of the expected adverse drug reactions.

Assessment of adverse reactions is based on pooled data from five Phase 3 clinical studies (both controlled and uncontrolled).

The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 1.4% for subjects receiving placebo, 0.5% for subjects receiving sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks, 0% for subjects receiving sofosbuvir + ribavirin for 16 weeks, 11.1% for subjects receiving peginterferon alfa + ribavirin for 24 weeks and 2.4% for subjects receiving sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin for 12 weeks.



Tabulated summary of adverse reactions

Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets has mainly been studied in combination with ribavirin, with or without peginterferon alfa. In this context, no adverse drug reactions specific to sofosbuvir have been identified. The most common adverse drug reactions occurring in subjects receiving sofosbuvir and ribavirin or sofosbuvir, ribavirin and peginterferon alfa were fatigue, headache, nausea and insomnia.

The following adverse drug reactions have been identified with sofosbuvir in combination with ribavirin or in combination with peginterferon alfa and ribavirin (Table 4). The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) or very rare ($< 1/10,000$).

Table 4: Adverse drug reactions identified with sofosbuvir in combination with ribavirin or peginterferon alfa and ribavirin

Frequency	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infections and infestations:</i>		
Common	nasopharyngitis	
<i>Blood and lymphatic system disorders:</i>		
Very common	haemoglobin decreased	anaemia, neutropenia, lymphocyte count decreased, platelet count decreased
Common	anaemia	
<i>Metabolism and nutrition disorders:</i>		
Very common		decreased appetite
Common		weight decreased
<i>Psychiatric disorders:</i>		
Very common	insomnia	insomnia
Common	depression	depression, anxiety, agitation
<i>Nervous system disorders:</i>		
Very common	headache	dizziness, headache
Common	disturbance in attention	migraine, memory impairment, disturbance in attention
<i>Eye disorders:</i>		
Common		vision blurred
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:</i>		
Very common		dyspnoea, cough
Common	dyspnoea, dyspnoea exertional, cough	dyspnoea exertional
<i>Gastrointestinal disorders:</i>		
Very common	nausea	diarrhoea, nausea, vomiting
Common	abdominal discomfort, constipation, dyspepsia	constipation, dry mouth, gastroesophageal reflux
<i>Hepatobiliary disorders:</i>		
Very common	blood bilirubin increased	blood bilirubin increased
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders:</i>		
Very common		rash, pruritus
Common	alopecia, dry skin, pruritus	alopecia, dry skin
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders:</i>		
Very common		arthralgia, myalgia



Common	arthralgia, back pain, muscle spasms, myalgia	back pain, muscle spasms
<i>General disorders and administration site conditions:</i>		
Very common	fatigue, irritability	chills, fatigue, influenza-like illness, irritability, pain, pyrexia
Common	pyrexia, asthenia	chest pain, asthenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa.

Other special population(s)

HIV/HCV co-infection

The safety profile of sofosbuvir and ribavirin in HCV/HIV co-infected subjects was similar to that observed in mono-infected HCV subjects treated with sofosbuvir and ribavirin in Phase 3 clinical studies (see section 5.1).

Patients awaiting liver transplantation

The safety profile of sofosbuvir and ribavirin in HCV infected subjects prior to liver transplantation was similar to that observed in subjects treated with sofosbuvir and ribavirin in Phase 3 clinical studies (see section 5.1).

Description of selected adverse reactions

Cardiac arrhythmias

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Sofosbuvir 400mg film-coated tablet is used in combination with Daclatasvir and concomitant amiodarone and/or other drugs that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest documented dose of sofosbuvir was a single supra therapeutic dose of sofosbuvir 1,200 mg administered to 59 healthy subjects. In that study, there were no untoward effects observed at this dose level, and adverse reactions were similar in frequency and severity to those reported in the placebo and sofosbuvir 400 mg treatment groups. The effects of higher doses are unknown.

No specific antidote is available for overdose with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. Haemodialysis can efficiently remove (53% extraction ratio) the predominant circulating metabolite GS-331007. A 4-hour haemodialysis session removed 18% of the administered dose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct-acting antiviral; ATC Code: J05AX15

Pharmacological Classification: 7.13 Antivirals



Mechanism of action

Sofosbuvir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analog triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. In a biochemical assay, GS-461203 inhibited the polymerase activity of the recombinant NS5B from HCV genotype 1b, 2a, 3a and 4a with a 50% inhibitory concentration (IC_{50}) value ranging from 0.7 to 2.6 μ M. GS-461203 (the active metabolite of sofosbuvir) is not an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Antiviral activity

In HCV replicon assays, the effective concentration (EC_{50}) values of sofosbuvir against full-length replicons from genotype 1a, 1b, 2a, 3a and 4a were 0.04, 0.11, 0.05, 0.05 and 0.04 μ M, respectively, and EC_{50} values of sofosbuvir against chimeric 1b replicons encoding NS5B from genotype 2b, 5a or 6a were 0.014 to 0.015 μ M. The mean $\pm$ SD EC_{50} of sofosbuvir against chimeric replicons encoding NS5B sequences from clinical isolates was 0.068 ± 0.024 μ M for genotype 1a ($n = 67$), 0.11 ± 0.029 μ M for genotype 1b ($n = 29$), 0.035 ± 0.018 μ M for genotype 2 ($n = 15$) and 0.085 ± 0.034 μ M for genotype 3a ($n = 106$). In these assays, the *in vitro* antiviral activity of sofosbuvir against the less common genotypes 4, 5 and 6 was similar to that observed for genotypes 1, 2 and 3.

The presence of 40% human serum had no effect on the anti-HCV activity of sofosbuvir.

Resistance

In cell culture

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of 8 genotypes conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the replication viral capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type. In biochemical assays, recombinant NS5B polymerase from genotypes 1b, 2a, 3a and 4a expressing the S282T substitution showed reduced susceptibility to GS-461203 compared to respective wild-types.

In clinical studies

In a pooled analysis of 991 subjects who received sofosbuvir in Phase 3 studies, 226 subjects qualified for resistance analysis due to virologic failure or early study drug discontinuation and having HCV RNA $>1,000$ IU/mL. Post-baseline NS5B sequences were available for 225 of the 226 subjects, with deep sequencing data (assay cutoff of 1%) from 221 of these subjects. The sofosbuvir-associated resistance substitution S282T was not detected in any of these subjects by deep sequencing or population sequencing. The S282T substitution in NS5B was detected in a single subject receiving Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets monotherapy in a Phase 2 study. This subject harboured $<1\%$ HCV S282T at baseline and developed S282T ($>99\%$) at 4 weeks post-treatment which resulted in a 13.5-fold change in sofosbuvir EC_{50} and reduced viral replication capacity. The S282T substitution reverted to wild-type over the next 8 weeks and was no longer detectable by deep sequencing at 12 weeks post-treatment.

Two NS5B substitutions, L159F and V321A, were detected in post-treatment relapse samples from multiple genotype 3 HCV infected subjects in the Phase 3 clinical studies. No shift in the phenotypic susceptibility to sofosbuvir or ribavirin of subject isolates with these substitutions was detected. In addition, S282R and L320F substitutions were detected on treatment by deep sequencing in a pre-transplant subject with a partial treatment response. The clinical significance of these findings is unknown.

Effect of baseline HCV polymorphisms on treatment outcome

Baseline NS5B sequences were obtained for 1,292 subjects from Phase 3 studies by population sequencing and the S282T substitution was not detected in any subject with available baseline sequence. In an analysis evaluating the effect of baseline polymorphisms on treatment outcome, no statistically



significant association was observed between the presence of any HCV NS5B variant at baseline and treatment outcome.

Cross-resistance

HCV replicons expressing the sofosbuvir-associated resistance substitution S282T were fully susceptible to other classes of anti-HCV agents. Sofosbuvir retained activity against the NS5B substitutions L159F and L320F associated with resistance to other nucleoside inhibitors. Sofosbuvir was fully active against substitutions associated with resistance to other direct-acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors, NS3 protease inhibitors and NS5A inhibitors.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of sofosbuvir was evaluated in five Phase 3 studies in a total of 1,568 subjects with genotypes 1 to 6 chronic hepatitis C. One study was conducted in treatment-naïve subjects with genotype 1, 4, 5 or 6 chronic hepatitis C in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin and the other four studies were conducted in subjects with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C in combination with ribavirin including one in treatment-naïve subjects, one in interferon intolerant, ineligible or unwilling subjects, one in subjects previously treated with an interferon-based regimen, and one in all subjects irrespective of prior treatment history or ability to receive treatment with interferon. Subjects in these studies had compensated liver disease including cirrhosis. Sofosbuvir was administered at a dose of 400 mg once daily. The ribavirin dose was weight-based at 1,000-1,200 mg daily administered in two divided doses, and the peginterferon alfa 2a dose, where applicable, was 180 µg per week. Treatment duration was fixed in each study and was not guided by subjects' HCV RNA levels (no response guided algorithm).

Plasma HCV RNA values were measured during the clinical studies using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU/mL. Sustained virologic response (SVR) was the primary endpoint to determine the HCV cure rate for all studies which was defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the end of treatment (SVR12).

Clinical studies in subjects with genotype 1, 4, 5 and 6 chronic hepatitis C

Treatment-naïve subjects - NEUTRINO (study 110)

NEUTRINO was an open-label, single-arm study that evaluated 12 weeks of treatment with sofosbuvir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1, 4, 5 or 6 HCV infection.

Treated subjects (n = 327) had a median age of 54 years (range: 19 to 70); 64% of the subjects were male; 79% were White; 17% were Black; 14% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 29 kg/m² (range: 18 to 56 kg/m²); 78% had baseline HCV RNA greater than 6 log₁₀ IU/mL; 17% had cirrhosis; 89% had HCV genotype 1 and 11% had HCV genotype 4, 5 or 6. Table 5 presents the response rates for the treatment group of sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Table 5: Response rates in study NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 weeks (n = 327)
Overall SVR12	91% (296/327)
Outcome for subjects without SVR12	
On-treatment virologic failure	0/327
Relapse ^a	9% (28/326)
Other ^b	1% (3/327)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).



Response rates for selected subgroups are presented in Table 6.

Table 6: SVR12 rates for selected subgroups in NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 weeks (n = 327)
Genotype	
Genotype 1	90% (262/292)
Genotype 4, 5 or 6	97% (34/35)
Cirrhosis	
No	93% (253/273)
Yes	80% (43/54)
Race	
Black	87% (47/54)
Non-Black	91% (249/273)

SVR12 rates were similarly high in subjects with baseline IL28B C/C allele [94/95 (99%)] and non-C/C (C/T or T/T) allele [202/232 (87%)].

27/28 patients with genotype 4 HCV achieved SVR12. A single subject with genotype 5 and all 6 subjects with genotype 6 HCV infection in this study achieved SVR12.

Clinical studies in subjects with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C

Treatment-naïve adults - FISSION (study 1231)

FISSION was a randomised, open-label, active-controlled study that evaluated 12 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin compared to 24 weeks of treatment with peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 2 or 3 HCV infection. The ribavirin doses used in the sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa 2a + ribavirin arms were weight-based

1,000-1,200 mg/day and 800 mg/day regardless of weight, respectively. Subjects were randomised in a 1:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence *versus* absence), HCV genotype (2 *versus* 3) and baseline HCV RNA level ($<6 \log_{10}$ IU/mL *versus* $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL). Subjects with genotype 2 or 3 HCV were enrolled in an approximately 1:3 ratio.

Treated subjects (n = 499) had a median age of 50 years (range: 19 to 77); 66% of the subjects were male; 87% were White; 3% were Black; 14% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 17 to 52 kg/m²); 57% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU/mL; 20% had cirrhosis; 72% had HCV genotype 3. Table 7 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin.

Table 7: Response rates in study FISSION

	SOF+RBV 12 weeks (n = 256)^a	PEG+RBV 24 weeks (n = 243)
Overall SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotype 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotype 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Relapse ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Other ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. The efficacy analysis includes 3 subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.



- b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
c. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

The difference in the overall SVR12 rates between sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin treatment groups was 0.3% (95% confidence interval: -7.5% to 8.0%) and the study met the predefined non-inferiority criterion.

Response rates for subjects with cirrhosis at baseline are presented in Table 8 by HCV genotype.

Table 8: SVR12 rates by cirrhosis and genotype in study FISSION

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 weeks (n = 73) ^a	PEG+RBV 24 weeks (n = 67)	SOF+RBV 12 weeks (n = 183)	PEG+RBV 24 weeks (n = 176)
Cirrhosis				
No	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Yes	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. The efficacy analysis includes 3 subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.

Interferon intolerant, ineligible or unwilling adults - POSITRON (study 107)

POSITRON was a randomised, double-blinded, placebo-controlled study that evaluated 12 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin (n = 207) compared to placebo (n = 71) in subjects who are interferon intolerant, ineligible or unwilling. Subjects were randomised in 3:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence *versus* absence).

Treated subjects (n = 278) had a median age of 54 years (range: 21 to 75); 54% of the subjects were male; 91% were White; 5% were Black; 11% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 28 kg/m² (range: 18 to 53 kg/m²); 70% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU/mL; 16% had cirrhosis; 49% had HCV genotype 3. The proportions of subjects who were interferon intolerant, ineligible, or unwilling were 9%, 44%, and 47%, respectively. Most subjects had no prior HCV treatment (81.3%). Table 9 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin and placebo.

Table 9: Response rates in study POSITRON

	SOF+RBV 12 weeks (n = 207)	Placebo 12 weeks (n = 71)
Overall SVR12	78% (161/207)	0/71
Genotype 2	93% (101/109)	0/34
Genotype 3	61% (60/98)	0/37
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/207	97% (69/71)
Relapse ^a	20% (42/205)	0/0
Other ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

- a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

The SVR12 rate in the sofosbuvir + ribavirin treatment group was statistically significant when compared to placebo (p < 0.001).

Table 10 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis and interferon classification.



Table 10: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in POSITRON

	SOF+RBV 12 weeks	
	Genotype 2 (n = 109)	Genotype 3 (n = 98)
Cirrhosis		
No	92% (85/92)	68% (57/84)
Yes	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferon classification		
Ineligible	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolerant	100% (9/9)	50% (4/8)
Unwilling	95% (56/59)	53% (23/43)

Previously treated adults - FUSION (study 108)

FUSION was a randomised, double-blinded study that evaluated 12 or 16 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin in subjects who did not achieve SVR with prior interferon-based treatment (relapsers and nonresponders). Subjects were randomised in a 1:1 ratio and stratified by cirrhosis (presence *versus* absence) and HCV genotype (2 *versus* 3).

Treated subjects (n = 201) had a median age of 56 years (range: 24 to 70); 70% of the subjects were male; 87% were White; 3% were Black; 9% were Hispanic or Latino; mean body mass index was 29 kg/m² (range: 19 to 44 kg/m²); 73% had baseline HCV RNA levels greater than 6 log₁₀ IU/mL; 34% had cirrhosis; 63% had HCV genotype 3; 75% were prior relapsers. Table 11 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks and 16 weeks.

Table 11: Response rates in study FUSION

	SOF+RBV 12 weeks (n = 103) ^a	SOF+RBV 16 weeks (n = 98) ^a
Overall SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotype 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotype 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Outcome for subjects without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/103	0/98
Relapse ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Other ^c	3% (3/103)	0/98

a. The efficacy analysis includes 6 subjects with recombinant genotype 2/1 HCV infection.

b. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

c. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 12 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis and response to prior HCV treatment.



Table 12: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in study FUSION

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 weeks (n = 39)	SOF+RBV 16 weeks (n = 35)	SOF+RBV 12 weeks (n = 64)	SOF+RBV 16 weeks (n = 63)
Cirrhosis				
No	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Yes	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Response to prior HCV treatment				
Relapser	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Nonresponder	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Treatment-naïve and previously treated adults - VALENCE (study 133)

VALENCE was a Phase 3 study that evaluated sofosbuvir in combination with weight-based ribavirin for the treatment of genotype 2 or 3 HCV infection in treatment-naïve subjects or subjects who did not achieve SVR with prior interferon-based treatment, including subjects with compensated cirrhosis. The study was designed as a direct comparison of sofosbuvir and ribavirin *versus* placebo for 12 weeks. However, based on emerging data, the study was unblinded and all HCV genotype 2 subjects continued to receive sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks, whilst treatment for

HCV genotype 3 subjects was extended to 24 weeks. Eleven HCV genotype 3 subjects had already completed treatment with sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks at the time of the amendment.

Treated subjects (n = 419) had a median age of 51 years (range: 19 to 74); 60% of the subjects were male; median body mass index was 25 kg/m² (range: 17 to 44 kg/m²); the mean baseline HCV RNA level was 6.4 log₁₀ IU/mL; 21% had cirrhosis; 78% had HCV genotype 3; 65% were prior relapsers. Table 13 presents the response rates for the treatment groups of sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks and 24 weeks.

Placebo recipients are not included in the tables since none achieved SVR12.

Table 13: Response rates in study VALENCE

	Genotype 2 SOF+RBV 12 weeks (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 12 weeks (n = 11)	Genotype 3 SOF+RBV 24 weeks (n = 250)
Overall SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment virologic failure	0% (0/73)	0% (0/11)	0.4% (1/250)
Relapse ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Other ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 14 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis and exposure to prior HCV treatment.



Table 14: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in study VALENCE

	Genotype 2 SOF+RBV 12 weeks (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 24 weeks (n = 250)
Treatment-naïve	97% (31/32)	93% (98/105)
Non-cirrhotic	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrhotic	100% (2/2)	92% (12/13)
Treatment-experienced	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirrhotic	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrhotic	88% (7/8)	60% (27/45)

SVR12 to SVR24 concordance

The concordance between SVR12 and SVR24 (SVR 24 weeks after the end of the treatment) following treatment with sofosbuvir in combination with ribavirin or ribavirin and pegylated interferon demonstrates a positive predictive value of 99% and a negative predictive value of 99%.

*Clinical efficacy and safety in special populations**HCV/HIV co-infected patients - PHOTON-1 (study 123)*

Sofosbuvir was studied in an open-label clinical study evaluating the safety and efficacy of 12 or 24 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin in subjects with genotype 1, 2 or 3 chronic hepatitis C co-infected with HIV-1. Genotype 2 and 3 subjects were either treatment-naïve or experienced, whereas genotype 1 subjects were naïve to prior treatment. Treatment duration was 12 weeks in treatment-naïve subjects with genotype 2 or 3 HCV infection, and 24 weeks in treatment-experienced subjects with genotype 3 HCV infection, as well as subjects with genotype 1 HCV infection. Subjects received 400 mg sofosbuvir and weight-based ribavirin (1,000 mg for subjects weighing <75 kg or 1,200 mg for subjects weighing ≥75 kg). Subjects were either not on antiretroviral therapy with a CD4+ cell count >500 cells/mm³ or had virologically suppressed HIV-1 with a CD4+ cell count >200 cells/mm³. 95% of patients received antiretroviral therapy at the time of enrolment. Preliminary SVR12 data are available for 210 subjects.

Table 15 presents the response rates by genotype and exposure to prior HCV treatment.

Table 15: Response rates in study PHOTON-1

	Genotype 2/3 treatment- naïve SOF+RBV 12 weeks (n = 68)	Genotype 2/3 treatment-experienced SOF+RBV 24 weeks (n = 28)	Genotype 1 treatment- naïve SOF+RBV 24 weeks (n = 114)
Overall SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment virologic failure	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Relapse ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Other ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. The denominator for relapse is the number of subjects with HCV RNA <LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes subjects who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria (e.g., lost to follow-up).

Table 16 presents the subgroup analysis by genotype for cirrhosis.



Table 16: SVR12 rates for selected subgroups by genotype in study PHOTON-1

	HCV genotype 2		HCV genotype 3	
	SOF+RBV 12 weeks TN (n = 26)	SOF+RBV 24 weeks TE (n = 15)	SOF+RBV 12 weeks TN (n = 42)	SOF+RBV 24 weeks TE (n = 13)
Overall	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
No cirrhosis	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrhosis	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = treatment-naïve; TE = treatment-experienced.

Patients awaiting liver transplantation - Study 2025

Sofosbuvir was studied in HCV infected subjects prior to undergoing liver transplantation in an open-label clinical study evaluating the safety and efficacy of sofosbuvir and ribavirin administered pre-transplant to prevent post-transplant HCV reinfection. The primary endpoint of the study was post-transplant virologic response (pTVR, HCV RNA <LLOQ at 12 weeks post-transplant). HCV infected subjects, regardless of genotype, with hepatocellular carcinoma (HCC) meeting the MILAN criteria received 400 mg sofosbuvir and 1,000-1,200 mg ribavirin daily for a maximum of 24 weeks, subsequently amended to 48 weeks, or until the time of liver transplantation, whichever occurred first. An interim analysis was conducted on 61 subjects who received sofosbuvir and ribavirin; the majority of subjects had HCV genotype 1, 44 subjects were CPT class A and 17 subjects were CPT class B. Of these 61 subjects, 44 subjects underwent liver transplantation following up to 48 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin; 41 had HCV RNA <LLOQ at the time of transplantation. The virologic response rates of the 41 subjects transplanted with HCV RNA <LLOQ is described in Table 17. Duration of viral suppression prior to transplantation was the most predictive factor for pTVR in those who were HCV RNA <LLOQ at the time of transplantation.

Table 17: Virologic response post-transplant in subjects with HCV RNA <LLOQ at the time of liver transplantation

	Week 12 post-transplant (pTVR) ^b
Virologic response in evaluable subjects ^a	23/37 (62%)

a. Evaluable subjects are defined as those who have reached the specified time point at the time of the interim analysis.

b. pTVR: post-transplant virologic response (HCV RNA <LLOQ at 12 weeks post-procedure).

In patients that discontinued therapy at 24 weeks, according to protocol, the relapse rate was 11/15.

Overview of outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies The following tables (Table 18 to Table 21) present data from Phase 2 and Phase 3 studies relevant to the dosing to help clinicians determine the best regimen for individual patients.

Table 18: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 1 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	90% (262/292)
		Genotype 1a	92% (206/225)
		Genotype 1b	83% (55/66)
		No cirrhosis	93% (253/273)
		Cirrhosis	80% (43/54)
Treatment-naïve and co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weeks	Overall	76% (87/114)
		Genotype 1a	82% (74/90)
		Genotype 1b	54% (13/24)



Treatment-naïve (QUANTUM ^b and 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 weeks	No cirrhosis	77% (84/109)
		Cirrhosis	60% (3/5)
		Overall ^c	65% (104/159)
		Genotype 1a ^c	69% (84/121)
		Genotype 1b ^c	53% (20/38)
		No cirrhosis ^c	68% (100/148)
		Cirrhosis ^c	36% (4/11)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.

a. For previously treated patients with genotype 1 HCV infection, no data exists with the combination of sofosbuvir, peginterferon alfa and ribavirin. Consideration should be given to treating these patients, and potentially extending the duration of therapy with sofosbuvir, peginterferon alfa and ribavirin beyond 12 weeks and up to 24 weeks; especially for those subgroups who have one or more factors historically associated with lower response rates to interferon-based therapies (prior null response to peginterferon alfa and ribavirin therapy, advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, IL28B non CC genotype).

b. These are exploratory or Phase 2 studies. The outcomes should be interpreted with caution, as subject numbers are small and SVR rates may be impacted by the selection of patients. c. Summary data from both studies.

Table 19: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 2 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve (FISSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	95% (69/73)
		No cirrhosis	97% (59/61)
		Cirrhosis	83% (10/12)
Interferon intolerant, ineligible or unwilling (POSITRON)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	93% (101/109)
		No cirrhosis	92% (85/92)
		Cirrhosis	94% (16/17)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	82% (32/39)
		No cirrhosis	90% (26/29)
		Cirrhosis	60% (6/10)
Treatment-naïve (VALENCE)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	97% (31/32)
		No cirrhosis	97% (29/30)
		Cirrhosis	100% (2/2)
Treatment-experienced (VALENCE)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	90% (37/41)
		No cirrhosis	91% (30/33)
		Cirrhosis	88% (7/8)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 16 weeks	Overall	89% (31/35)
		No cirrhosis	92% (24/26)
		Cirrhosis	78% (7/9)
Treatment-naïve co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	88% (23/26)
		No cirrhosis	88% (22/25)
		Cirrhosis	100% (1/1)
Treatment-experienced co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weeks	Overall ^a	93% (14/15)
		No cirrhosis ^a	92% (12/13)
		Cirrhosis ^a	100% (2/2)
Treatment-naïve (ELECTRON ^b and PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall ^c	96% (25/26)
Treatment-experienced (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	96% (22/23)
		No cirrhosis	100% (9/9)
		Cirrhosis	93% (13/14)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.



a. These data are preliminary.

b. These are exploratory or Phase 2 studies. The outcomes should be interpreted with caution, as subject numbers are small and SVR rates may be impacted by the selection of patients. In the ELECTRON study (N = 11), the duration of peginterferon alfa ranged from 4-12 weeks in combination with sofosbuvir + ribavirin. c. All patients were non-cirrhotic in these two studies.

Table 20: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 3 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve (FISSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	56% (102/183)
		No cirrhosis	61% (89/145)
		Cirrhosis	34% (13/38)
Interferon intolerant, ineligible or unwilling (POSITRON)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	61% (60/98)
		No cirrhosis	68% (57/84)
		Cirrhosis	21% (3/14)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	30% (19/64)
		No cirrhosis	37% (14/38)
		Cirrhosis	19% (5/26)
Treatment-experienced (FUSION)	SOF+RBV 16 weeks	Overall	62% (39/63)
		No cirrhosis	63% (25/40)
		Cirrhosis	61% (14/23)
Treatment-naïve (VALENCE)	SOF+RBV 24 weeks	Overall	93% (98/105)
		No cirrhosis	94% (86/92)
		Cirrhosis	92% (12/13)
Treatment-experienced (VALENCE)	SOF+RBV 24 weeks	Overall	77% (112/145)
		No cirrhosis	85% (85/100)
		Cirrhosis	60% (27/45)
Treatment-naïve co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 weeks	Overall	67% (28/42)
		No cirrhosis	67% (24/36)
		Cirrhosis	67% (4/6)
Treatment-experienced co-infected with HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weeks	Overall ^a	92% (12/13)
		No cirrhosis ^a	100% (8/8)
		Cirrhosis ^a	80% (4/5)
Treatment-naïve (ELECTRON ^b and PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall ^c	97% (38/39)
Treatment-experienced (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	83% (20/24)
		No cirrhosis	83% (10/12)
		Cirrhosis	83% (10/12)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.

a. These data are preliminary.

b. These are exploratory or Phase 2 studies. The outcomes should be interpreted with caution, as subject numbers are small and SVR rates may be impacted by the selection of patients. In the ELECTRON study (N = 11), the duration of peginterferon alfa ranged from 4-12 weeks in combination with sofosbuvir + ribavirin. c. All patients were non-cirrhotic in these two studies.



Table 21: Outcomes by therapeutic regimen and treatment duration, a comparison across studies in genotype 4, 5 and 6 HCV infection

Patient population (Study number/name)	Regimen/Duration	Subgroup	SVR12 rate % (n/N)
Treatment-naïve (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 weeks	Overall	97% (34/35)
		No cirrhosis	100% (33/33)
		Cirrhosis	50% (1/2)

n = number of subjects with SVR12 response; N = total number of subjects per group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with sofosbuvir in one or more subsets of the paediatric populations in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that is extensively metabolised. The active metabolite is formed in hepatocytes and not observed in plasma. The predominant (>90%) metabolite, GS-331007, is inactive. It is formed through sequential and parallel pathways to the formation of active metabolite.

Absorption

The pharmacokinetic properties of sofosbuvir and the predominant circulating metabolite GS-331007 have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Following oral administration, sofosbuvir was absorbed quickly and the peak plasma concentration was observed ~0.5-2 hour post-dose, regardless of dose level. Peak plasma concentration of GS-331007 was observed between 2 to 4 hours post-dose. Based on population pharmacokinetic analysis in subjects with genotypes 1 to 6 HCV infection (n = 986), steady-state AUC₀₋₂₄ for sofosbuvir and GS-331007 was 1,010 ng•h/mL and 7,200 ng•h/mL, respectively. Relative to healthy subjects (n = 284), the sofosbuvir and GS-331007 AUC₀₋₂₄ was 57% higher and 39% lower, respectively in HCV infected subjects.

Effects of food

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of sofosbuvir with a standardised high fat meal slowed the rate of absorption of sofosbuvir. The extent of absorption of sofosbuvir was increased approximately 1.8-fold, with little effect on peak concentration. The exposure to GS-331007 was not altered in the presence of a high-fat meal.

Distribution

Sofosbuvir is not a substrate for hepatic uptake transporters, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 or 1B3, and organic cation transporter (OCT) 1. While subject to active tubular secretion, GS-331007 is not a substrate for renal transporters including organic anion transporter (OAT) 1 or 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP or MATE1. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1. GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2, and MATE1.

Sofosbuvir is approximately 85% bound to human plasma proteins (*ex vivo* data) and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 µg/mL to 20 µg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [¹⁴C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of ¹⁴C-radioactivity was approximately 0.7.

Biotransformation

Sofosbuvir is extensively metabolised in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analog triphosphate GS-461203. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalysed by human cathepsin A (CatA) or carboxylesterase 1 (CES1) and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the



formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*. Sofosbuvir and GS-331007 are not substrates or inhibitors of UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 enzymes.

After a single 400 mg oral dose of [14 C]-sofosbuvir, sofosbuvir and GS-331007 accounted for approximately 4% and >90% of drug-related material (sum of molecular weight-adjusted AUC of sofosbuvir and its metabolites) systemic exposure, respectively.

Elimination

Following a single 400 mg oral dose of [14 C]-sofosbuvir, mean total recovery of the dose was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, faeces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. This data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007 with a large part actively secreted. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 were 0.4 and 27 hours respectively.

Linearity/non-linearity

The dose linearity of sofosbuvir and its primary metabolite, GS-331007, was evaluated in fasted healthy subjects. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose proportional over the dose range of 200 mg to 400 mg.

Pharmacokinetics in special populations

Gender and race

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to gender or race have been identified for sofosbuvir and GS-331007.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis in HCV infected subjects showed that within the age range (19 to 75 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007. Clinical studies of sofosbuvir included 65 subjects aged 65 and over. The response rates observed for subjects over 65 years of age were similar to that of younger subjects across treatment groups.

Renal impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied in HCV negative subjects with mild ($\text{eGFR} \geq 50$ and $< 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), moderate ($\text{eGFR} \geq 30$ and $< 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) and subjects with ESRD requiring haemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to subjects with normal renal function ($\text{eGFR} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), the sofosbuvir $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In subjects with ESRD, relative to subjects with normal renal function, sofosbuvir $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 28% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before haemodialysis compared with 60% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour after haemodialysis. The $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ of GS-331007 in subjects with ESRD could not be reliably determined. However, data indicate at least 10-fold and 20-fold higher exposure to GS-331007 in ESRD compared to normal subjects when Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets was administered 1 hour before or 1 hour after haemodialysis, respectively.

Haemodialysis can efficiently remove (53% extraction ratio) the predominant circulating metabolite GS-331007. A 4-hour haemodialysis session removed approximately 18% of administered dose. No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Sofosbuvir 400 mg film-coated tablets has not been assessed in patients with severe renal impairment or ESRD (see section 4.4).



Hepatic impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV infected subjects with moderate and severe hepatic impairment (CPT class B and C). Relative to subjects with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC₀₋₂₄ was 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC₀₋₂₄ was 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV infected subjects indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007. No dose adjustment of sofosbuvir is recommended for patients with mild, moderate and severe hepatic impairment (see section 4.2).

Paediatric population

The pharmacokinetics of sofosbuvir and GS-331007 in paediatric subjects have not been established (see section 4.2).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

Efficacy, in terms of rapid virologic response, has been shown to correlate with exposure to sofosbuvir as well as GS 331007. However, neither of these entities has been evidenced to be a general surrogate marker for efficacy (SVR12) at the therapeutic 400 mg dose.

5.3 Preclinical safety data

In repeat dose toxicology studies in rat and dog, high doses of the 1:1 diastereomeric mixture caused adverse liver (dog) and heart (rat) effects and gastrointestinal reactions (dog). Exposure to sofosbuvir in rodent studies could not be detected likely due to high esterase activity; however, exposure to the major metabolite GS-331007 at the adverse dose was 29 times (rat) and 123 times (dog) higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir. No liver or heart findings were observed in chronic toxicity studies at exposures 9 times (rat) and 27 times (dog) higher than the clinical exposure.

Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays.

Carcinogenicity studies in mice and rats do not indicate any carcinogenicity potential of sofosbuvir administered at doses up to 600 mg/kg/day in mouse and 750 mg/kg/day in rat. Exposure to GS-331007 in these studies was up to 30 times (mouse) and 15 times (rat) higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir had no effects on embryo-foetal viability or on fertility in rat and was not teratogenic in rat and rabbit development studies. No adverse effects on behavior, reproduction or development of offspring in rat were reported. In rabbit studies exposure to sofosbuvir was 9 times the expected clinical exposure. In the rat studies, exposure to sofosbuvir could not be determined but exposure margins based on the major human metabolite ranged from 8 to 28 times higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-derived material was transferred through the placenta in pregnant rats and into the milk of lactating rats.



6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core Mannitol

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose Sodium Colloidal
Silicon Dioxide Magnesium
Stearate

Film-coating

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide
Macrogol
Talc
Iron oxide Red Iron
oxide yellow
Ferrosoferric oxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original container

6.5 Nature and contents of container

Sofosbuvir Tablets 400 mg are supplied in the following packs:

White colored high density polyethylene (HDPE) bottles with a white polypropylene screw cap containing 28 film-coated tablets with a silica gel desiccant.

Blue colored high density polyethylene (HDPE) bottles with a blue polypropylene screw cap containing 28 film-coated tablets with a silica gel desiccant.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Mylan Laboratories Limited

Plot No. 564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills Hyderabad
- 500034, Telangana, INDIA

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT

May 2017

MYHEP 400 mg is manufactured under license from Gilead Sciences Ireland UC

Ref: SmPC of Sovaldi [EMA] (Gilead Sciences Ireland UC)



До реєстраційного посвідчення

№ UA/16642/01/01

Від 31.08.2018

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, засвідчені підписом
уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника**

**МАЙГЕП 400 мг [MYNER 400 mg]
Софосбувір 400 мг [Sofosbuvir 400 mg]**

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ -

МАЙГЕП 400 мг [MYNER 400 mg]

(Софосбувір таблетки 400 мг [Sofosbuvir Tablets 400 mg])

2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить:

Софосбувір 400 мг

Повний перелік допоміжних речовин дивіться в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки персикового кольору у формі капсули, двояковипуклі зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «SF400» з одного боку таблетки та «M» – з іншого.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою застосовують в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С (СНС) у дорослих (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.1).

Конкретну дію на генотип вірусу гепатиту С (HCV) див. у розділах 4.4 та 5.1.

4.2 Спосіб застосування та дози

Застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою слід починати під наглядом лікаря, що має досвід лікування пацієнтів із СНС.

Дозування

Рекомендована доза – становить 400 мг у формі таблетки, яку приймають перорально 1 раз на добу під час прийому їжі (див. розділ 5.2).

Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою слід застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами. Не рекомендовано проводити монотерапію Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (див. розділ 5.1). Також див. Короткі характеристики лікарських засобів, що застосовуються в комбінації з Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Рекомендовані для сумісного застосування лікарські засоби та тривалість комплексної терапії Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Рекомендовані для сумісного застосування лікарські засоби та тривалість комплексної терапії Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Популяція пацієнтів*	Терапія	Тривалість лікування
Пацієнти з СНС генотипу 1, 4, 5 або 6	Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + рибавірин + пегінтерферон альфа	12 тижнів ^{a,b}

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.



	Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + рибавірин Лише для пацієнтів для яких пегінтерферон альфа є неприйнятним або які мають до нього непереносимість (див. розділ 4.4)	24 тижні
Пацієнти з СНС генотипу 2	Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + рибавірин	12 тижнів ^b
Пацієнти з СНС генотипу 3	Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + рибавірин + пегінтерферон альфа	12 тижнів ^b
	Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + рибавірин	24 тижні
Пацієнти з СНС, які очікують на трансплантацію печінки	Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + рибавірин	До трансплантації печінки ^c

* В тому числі пацієнти з коінфекцією вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

^a Для пацієнтів з 1 генотипом інфекції HCV, які проходили лікування, немає даних щодо комбінації Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рибавірин та пегінтерферону альфа (див. розділ 4.4).

^b Слід розглянути доцільність збільшення тривалості лікування з 12 до 24 тижнів. Це особливо стосується підгруп пацієнтів з одним і більше факторів, історично пов'язаних з меншою швидкістю реагування на лікування на основі інтерферону (наприклад, виражений фіброз/цироз, високі вихідні концентрації вірусу, негроїдна раса, IL28B, окрім генотипу CC, попереднє нереагування на терапію пегінтерфероном альфа і рибавірином).

^c Див. розділ «Особливі групи пацієнтів – Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки» нижче.

Дозу рибавірин у комбінації з Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою визначають залежно від маси тіла пацієнта (<75 кг = 1000 мг і ≥ 75 кг = 1200 мг) та застосовують перорально двома роздільними дозами під час прийому їжі.

Інформацію щодо сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами прямої дії проти HCV див. у розділі 4.4.

Коригування дози

Не рекомендовано знижувати дозу Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Якщо софосбувір застосовують в комбінації з пегінтерфероном альфа і в пацієнта з'являються серйозні побічні реакції, пов'язані з застосуванням цього засобу, дозу пегінтерферону альфа слід зменшити або припинити його застосування. Додаткову інформацію про те, як знизити дозу та/або припинити застосування пегінтерферону альфа, див. у короткій характеристиці застосування пегінтерферону альфа.

Якщо в пацієнта з'являються серйозні побічні реакції, потенційно пов'язані з рибавірином, дозу рибавірин потрібно змінити або припинити його застосування (за потреби), доки побічна реакція не мине або її серйозність не зменшиться. У таблиці 2 наведено рекомендації щодо коригування дози та припинення застосування на основі концентрації гемоглобіну та стану серцевої системи пацієнта.

Таблиця 2. Рекомендації щодо коригування дози рибавірин у разі сумісного застосування з Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата: 08.03.18 Петрушанко М.М.



Дані лабораторних аналізів	Знизьте дозу рибавіріну до 600 мг/добу, якщо:	Припиніть застосування рибавіріну, якщо:
Рівень гемоглобіну в пацієнтів, які не мають хвороб серця	<10 г/дл	<8,5 г/дл
Рівень гемоглобіну в пацієнтів з історією постійних хвороб серця	гемоглобін знижується на ≥ 2 г/дл під час 4-тижневого періоду лікування	<12 г/дл незважаючи на зниження дози впродовж 4-тижневого періоду

Після припинення застосування рибавіріну через відхилення лабораторних показників від норми або клінічні прояви захворювання можна спробувати відновити застосування рибавіріну з дози 600 мг/добу та пізніше збільшити її до 800 мг/добу. Однак не рекомендовано збільшувати попередньо призначену дозу рибавіріну (з 1000 до 1200 мг/добу).

Припинення прийому дози

У разі повного припинення застосування інших лікарських засобів у комбінації з Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, прийом Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою слід також припинити (див. розділ 4.4).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти похилого віку

Коригування дози для пацієнтів похилого віку не потрібне (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із легким і помірним порушенням функції нирок не потрібне коригування дози Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Безпека та відповідне дозування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не встановлені для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (розрахована швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності, що потребують гемодіалізу (див. розділ 5.2).

Печінкова недостатність

Коригування дози Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не потрібне для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого, помірного та важкого ступенів (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркота [CPT]) (див. розділ 5.2).

Безпека та ефективність Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою для пацієнтів із декомпенсованим цирозом не встановлені.

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

Тривалість застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою для пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, повинна регулюватися оцінкою потенційних користі та ризиків для окремого пацієнта (див. розділ 5.1).

Діти

Безпека та ефективність Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою для дітей (віком <18 років) не встановлені. Дані недоступні.

Спосіб застосування

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою, призначена для перорального застосування. Пацієнтам слід пояснити, що треба проковтнути цілу таблетку. Таблетку, вкриту плівковою оболонкою, не можна жувати або подрібнювати через гіркий присмак активної речовини. Таблетку слід приймати під час прийому їжі (див. розділ 5.2).

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата: 05.09.18 Петрушанко М.М.



Пацієнтів слід повідомити, що якщо впродовж 2 годин після прийому дози виникне блювання, слід прийняти ще одну таблетку. Якщо блювання виникне більше ніж через 2 години після прийому таблетки, приймати додаткову дозу не потрібно. Ці рекомендації ґрунтуються на кінетиці поглинання софосбувіру та GS-331007, що вказує на те, що більша частина дози поглинається впродовж 2 годин після її прийому. –

Пацієнтів слід повідомити про те, що якщо вони пропускають дозу і після цього пройде 18 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущену таблетку, а потім прийняти таблетку в звичний час. Якщо пройшло більше ніж 18 годин слід прийняти наступну дозу в звичний час, не подвоюючи її.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-яких інших компонентів лікарського засобу наведених в розділі 6.1.

4.4 Особливі попередження та запобіжні заходи при застосуванні

Загальні застереження

Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не рекомендовано застосовувати як монотерапію та слід призначати в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування інфекції вірусом гепатиту С. У разі переривання застосування інших лікарських засобів у комбінації з Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, прийом Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою слід також припинити (див. розділ 4.2). Перш ніж почати лікування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ознайомтесь із переліком лікарських засобів наведених в короткій характеристиці, які можуть призначатися разом з цим препаратом.

Тяжка брадикардія і блокада серця

У разі застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою в комбінації з Даклатасвіром і паралельно з аміодароном разом із іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцевих скорочень, чи без них були зафіксовані випадки тяжкої брадикардії і блокади серця. Механізм дії встановлений не був.

Супутнє застосування аміодарону було обмеженим через клінічне випробування софосбувіру й антивірусних препаратів прямої дії. Можливе виникнення загрози для життя, тому аміодарон рекомендується лише тим пацієнтам, що приймають Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + Даклатасвір, які не переносять інші курси лікування аритмії або яким вони протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону вважається необхідним, за пацієнтами, які починають приймати препарати Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою та Даклатасвір, рекомендується постійний нагляд. Якщо у пацієнта виявлено високий ризик брадіаритмії, за ним необхідний безперервний нагляд протягом 48 годин у відповідних клінічних умовах.

Через те що аміодарон має тривалий період напіврозпаду, пацієнтам, які припинили приймати аміодарон за декілька місяців до цього і мають почати прийом Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою у комбінації з препаратом Даклатасвір, також слід забезпечити належний нагляд.

Усіх пацієнтів, які приймають Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + Даклатасвір в комбінації з аміодароном та іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без них слід попередити про симптоми брадикардії і блокади серця. Їм також слід рекомендувати негайно звернутися за медичною консультацією у разі появи вказаних симптомів.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.



Пацієнти з HCV генотипу 1, 4, 5 і 6, які вже пройшли лікування

Дію Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою на пацієнтів з HCV генотипу 1, 4, 5 і 6, які пройшли лікування, не вивчали. Тому оптимальну тривалість лікування цієї популяції не встановлено (див. розділи 4.2 та 5.1).

Слід уважно ставитися до лікування таких пацієнтів та, якщо можливо, продовжити тривалість лікування софосбувіром, пегінтерфероном альфа та рибавірином від 12 до 24 тижнів. Це особливо стосується підгруп пацієнтів, в яких наявний один і більше факторів, історично пов'язаних з меншою швидкістю реагування на лікування на основі інтерферону (виражений фіброз/цироз, високі вихідні концентрації вірусу, негроїдна раса, IL28B, окрім генотипу CC).

Лікування пацієнтів з HCV генотипу 5 або 6

Дані щодо застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою пацієнтами з HCV генотипу 5 і 6, які пройшли лікування дуже обмежені (див. розділ 5.1).

Пацієнти з HCV генотипу 1, 4, 5 і 6, які отримували терапію без інтерферону

Режими безінтерферонної терапії пацієнтів з HCV генотипу 1, 4, 5 і 6 із застосуванням Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою у фазі 3 дослідження не було вивчено (див. розділ 5.1). Оптимальний режим та тривалість лікування не були встановлені. Такі режими слід використовувати лише для пацієнтів, які мають непереносимість або яким не підходить терапія інтерфероном у разі нагальної потреби в лікуванні.

Спільне застосування з іншими антивірусними препаратами прямої дії проти HCV

Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою слід застосовувати спільно з іншими антивірусними лікарськими засобами прямої дії, лише якщо на основі доступних даних вважається, що їхня ефективність переважає ризики. Даних на підтримку спільного застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою та теласпревіру або боцепревіру немає. Таке спільне застосування не рекомендовано (також див. розділ 4.5).

Вагітність і застосування одночасно з рибавірином

У разі застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа/рибавірином жінки репродуктивного віку або їхні партнери чоловічої статі повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування, а також в період після завершення лікування, як рекомендовано в інструкції для медичного застосування рибавіріну. Додаткову інформацію див. у короткій характеристиці рибавіріну.

Застосування з помірними індукторами Р-глікопротеїну

Лікарські засоби, що є помірними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (такі як рифампіцин, звиробій звичайний [Nuregicum perforatum], карбамазепін та фенітоїн), можуть значно знизити концентрацію софосбувіру в плазмі, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Не рекомендується застосовувати такі лікарські засоби одночасно з Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (див. також розділ 4.5).

Порушення функції нирок

Безпеку Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю ($\text{pШКД} < 30 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$) чи хронічною нирковою недостатністю, які потребують гемодіалізу, не було оцінено. Також не було встановлено належну дозу. У разі застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа/рибавірином також див. інструкцію щодо рибавіріну для пацієнтів з кліренсом креатиніну (CrCl) $< 50 \text{ мл/хв}$ (також див. розділ 5.2).

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.



Коінфекція HCV/HBV (вірус гепатиту В)

Даних щодо застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою пацієнтами із коінфекцією HCV/HBV немає.

Педіатрична популяція

Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не рекомендовано застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки для цієї популяції безпеку й ефективність не було встановлено.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Софосбувір – депо-форма нуклеотиду. Після перорального застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, софосбувір швидко всмоктується та підлягає інтенсивному першочерговому метаболізму у печінці та кишечнику. Гідролітичний розпад депо-форми у клітині, каталізований у т.ч. ензимами, включаючи карбоксилестеразу 1, та послідовна фосфориляція, каталізована нуклеотидними кіназами, спричиняють утворення фармакологічно активного уридиннуклеозиду, що є аналогом трифосфату. Основний неактивний циркулюючий метаболіт GS-331007, який відповідає за більш ніж 90 % системної дії матеріалів-похідних препарату, формується послідовними та паралельними шляхами до формування активного метаболіту. Вихідний софосбувір відповідає за системну дію приблизно 4 % матеріалів-похідних препарату (див. 5.2). У фармакологічних клінічних дослідженнях велося спостереження за софосбувіром і GS-331007 з метою фармакокінетичного аналізу.

Софосбувір – субстрат для Р-глікопротеїну транспортера препарату та протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP), а GS-331007 не є таким субстратом. Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (наприклад рифампіцин, звіробій звичайний, карбамазепін та фенітоїн), можуть знизити концентрацію софосбувіру в плазмі, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Тому їх прийом із Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою протипоказаний (див. розділ 4.4). Спільне застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з препаратами, які є інгібіторами Р-глікопротеїну та/або BCRP, може спричинити підвищення концентрації софосбувіру в плазмі без підвищення концентрації GS-331007 в плазмі, тому Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою можна застосовувати з інгібіторами Р-глікопротеїну та/або BCRP. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами Р-глікопротеїну та BCRP, тож посилення ефекту препаратів, що є субстратами для цих транспортерів, не передбачається.

Шлях метаболічної активації софосбувіру в клітині опосередкований загалом низьким утворенням зв'язків та ефективним гідролізом, а також шляхами нуклеотидної фосфореляції, які навряд чи піддаються впливу супутніх лікарських засобів (див. розділ 5.2).

Інші види взаємодій

Щодо взаємодії Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з можливими супутніми препаратами інформація коротко викладена в таблиці 3 нижче (де 90 % коефіцієнт інтервалу довіри (CI) середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів (GLSM) був в межах «↔», підвищився «↑», або знизився «↓» в заданих межах еквівалентності). Ця таблиця не є всеохопною.

Таблиця 3. Взаємодія між Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою та іншими лікарськими засобами

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.



Препарат згідно з терапевтичним призначенням	Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, C _{макс.} , C _{мін.} ^{a,b}	Рекомендації для застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
АНАЛЕПТИКИ		
Модафініл	Взаємодію не було вивчено. Очікується: ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Очікується, що за одночасного застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з модафінілом концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таке одночасне застосування не рекомендується.
АНТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Взаємодію не було вивчено	Застосовувати лише за відсутності альтернативних видів лікування. У разі застосування з Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою + даклатасвір (див. розділи 4.4 та 4.8) рекомендується постійний нагляд.
АНТИКОНВУЛЬСАНТИ		
Карбамазепін Фенітоїн Фенобарбітал Оскарбазепін	Взаємодію не було вивчено. Очікується: ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Очікується, що за одночасного застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою разом з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом чи окскарбазепіном концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таке одночасне застосування не рекомендується. Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не рекомендується одночасно застосовувати із карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом чи окскарбазепіном, сильними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (див. розділ 4.4).
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ		
Рифабутин Рифампіцин Рифапентин	Взаємодію не було вивчено. Очікується: ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Очікується, що у разі одночасного застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з рифабутином чи рифапентином концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таке одночасне застосування не рекомендується. Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не рекомендується одночасно застосовувати з рифампіцином, сильним індуктором Р-

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 25.03.18 Петрушанко М.М.

		глікопротеїну в кишечнику (див. розділ 4.4).
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодію не було вивчено. Очікується: ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою протипоказано приймати зі звіробієм звичайним, сильним індуктором Р-глікопротеїну в кишечнику (див. розділ 4.4).
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HCV (вірус гепатиту С): ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ HCV		
Боцепревір (BOC) Телапревір (TPV)	Взаємодію не було вивчено. Очікується: ↑ Софосбувір (TPV) ↔ Софосбувір (BOC) ↔ GS-331007 (TPV або BOC)	Щодо взаємодії Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з боцепревіром чи телапревіром немає інформації.
НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон ^f (терапія утримання на метадоні [30- 130 мг/добу])	<i>R-метадон</i> ↔ C_{макс.} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{мін.} 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_{мін.} 0,95 (0,74, 1,22) <i>Софосбувір</i> ↓ C_{макс.} 0,95^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00, 1,69) C_{мін.} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{макс.} 0,73^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89, 1,22) C_{мін.} (NA)	Коли софосбувір та метадон приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані метадону.
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин ^c (одноразова доза 600 мг)	<i>Циклоспорин</i> ↔ C_{макс.} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C_{мін.} (NA) <i>Софосбувір</i> ↑ C_{макс.} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C_{мін.} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{макс.} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C_{мін.} (NA)	Коли софосбувір та циклоспорин приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані циклоспорину.
Такролімус ^c (одноразова доза 5 мг)	<i>Такролімус</i> ↓ C_{макс.} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C_{мін.} (NA) <i>Софосбувір</i>	Коли софосбувір та такролімус приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані такролімусу.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

	↓ $C_{\text{макс}}$ 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) $C_{\text{мін.}}$ (NA) <i>GS-331007</i> ↔ $C_{\text{макс}}$ 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) $C_{\text{мін.}}$ (NA)	
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ НІВ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРотної ТРАНСКРИПТАЗИ		
Ефавіренц ^f (600 мг один раз на добу) ^d	<i>Ефавіренц</i> ↔ $C_{\text{макс}}$ 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ $C_{\text{мін.}}$ 0,96 (0,93, 0,98) <i>Софосбувір</i> ↓ $C_{\text{макс}}$ 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{\text{мін.}}$ (NA) <i>GS-331007</i> ↓ $C_{\text{макс}}$ 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{\text{мін.}}$ (NA)	Коли софосбувір та ефавіренц приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ефавіренцу.
Емтрицитабін ^f (200 мг один раз на добу) ^d	<i>Емтрицитабін</i> ↔ $C_{\text{макс}}$ 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ $C_{\text{мін.}}$ 1,04 (0,98, 1,11) <i>Софосбувір</i> ↓ $C_{\text{макс}}$ 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{\text{мін.}}$ (NA) <i>GS-331007</i> ↓ $C_{\text{макс}}$ 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{\text{мін.}}$ (NA)	Коли софосбувір та емтрицитабін приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані емтрицитабіну
Тенофовір дизопроксил фумарат ^f (300 мг один раз на добу) ^d	<i>Тенофовір</i> ↑ $C_{\text{макс}}$ 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ $C_{\text{мін.}}$ 0,99 (0,91, 1,07) <i>Софосбувір</i> ↓ $C_{\text{макс}}$ 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{\text{мін.}}$ (NA) <i>GS-331007</i> ↓ $C_{\text{макс}}$ 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{\text{мін.}}$ (NA)	Коли софосбувір та тенофовір дизопроксил фумарат приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані тенофовіру дизопроксилу фумарату.
Рилпівірин ^f (25 мг один раз на добу)	<i>Рилпівірин</i> ↔ $C_{\text{макс}}$ 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ $C_{\text{мін.}}$ 0,99 (0,94, 1,04) <i>Софосбувір</i>	Коли софосбувір та рилпівірин приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані рилпівірину.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.05.18 Петрушанко М.М.

	$\uparrow C_{\text{макс.}} 1,21 (0,90, 1,62)$ $\leftrightarrow AUC 1,09 (0,94, 1,27)$ $C_{\text{мін.}} (NA)$ <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}} 1,06 (0,99, 1,14)$ $\leftrightarrow AUC 1,01 (0,97, 1,04)$ $C_{\text{мін.}} (NA)$	
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ HIV		
Дарунавір, підсилений ритонавіром ^f (800/100 мг один раз на добу)	<i>Дарунавір</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}} 0,97 (0,94, 1,01)$ $\leftrightarrow AUC 0,97 (0,94, 1,00)$ $\leftrightarrow C_{\text{мін.}} 0,86 (0,78, 0,96)$ <i>Софосбувір</i> $\uparrow C_{\text{макс.}} 1,45 (1,10, 1,92)$ $\uparrow AUC 1,34 (1,12, 1,59)$ $C_{\text{мін.}} (NA)$ <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}} 0,97 (0,90, 1,05)$ $\leftrightarrow AUC 1,24 (1,18, 1,30)$ $C_{\text{мін.}} (NA)$	Коли софосбувір та дарунавір (підсилений ритонавіром) приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані дарунавіру.
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір ^f (400 мг два рази на добу)	<i>Ралтегравір</i> $\downarrow C_{\text{макс.}} 0,57 (0,44, 0,75)$ $\downarrow AUC 0,73 (0,59, 0,91)$ $\leftrightarrow C_{\text{мін.}} 0,95 (0,81, 1,12)$ <i>Софосбувір</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}} 0,87 (0,71, 1,08)$ $\leftrightarrow AUC 0,95 (0,82, 1,09)$ $C_{\text{мін.}} (NA)$ <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}} 1,09 (0,99, 1,20)$ $\leftrightarrow AUC 1,03 (0,97, 1,08)$ $C_{\text{мін.}} (NA)$	Коли софосбувір та ралтегравір приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ралтегравіру.
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.05.18 Петрушанко М.М.

Норгестимат/етинілестрадіол	<i>Норгестромін</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}}$ 1,06 (0,93, 1,22) $\leftrightarrow \text{AUC}$ 1,05 (0,92, 1,20) $C_{\text{мін.}}$ (NA) <i>Норгестрел</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}}$ 1,18 (0,99, 1,41) $\leftrightarrow \text{AUC}$ 1,19 (0,98, 1,44) $C_{\text{мін.}}$ (NA) <i>Етинілестрадіол</i> $\leftrightarrow C_{\text{макс.}}$ 1,14 (0,96, 1,36) $\leftrightarrow \text{AUC}$ 1,08 (0,93, 1,25) $C_{\text{мін.}}$ (NA)	Коли софосбувір та норгестимат/етинілестрадіол приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані норгестимату/етинілестрадіолу.
-----------------------------	--	---

NA – не стосується

^a Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для фармакокінетики лікарського засобу, що застосовується сумісно, з/без софосбувіру та середнє співвідношення софосбувіру та GS-331007 з/без лікарського засобу, що застосовується сумісно. Жодного впливу = 1,00

^b Усі дослідження лікарської взаємодії було проведено за участю здорових добровольців

^c Порівняння ґрунтується на історичному контролі.

^d Застосовується як Atripla

^e Межа біоеквівалентності 80-125 %

^f Межа еквівалентності 70-143 %

Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (рифампіцин, звіробій звичайний, карбамазепін та фенітоїн) можуть значно знизити концентрацію софосбувіру в плазмі, що спричинить зниження терапевтичного ефекту. Тому софосбувір не слід приймати з відомими індукторами Р-глікопротеїну.

4.6 Фертильність, період вагітності та годування груддю

Жінки репродуктивного віку / засоби контрацепції для чоловіків і жінок

У разі застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа/рибавірином слід звертати особливу увагу на запобігання вагітності у пацієнтів жіночої статі та партнерів жіночої статі у пацієнтів чоловічої статі. Було виявлено значний тератогенний та/або ембріональний ефект рибавіріну у всіх видів тварин (див. розділ 4.4). Жінки репродуктивного віку або їхні партнери чоловічої статі повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування, а також в період після лікування, як рекомендовано в короткій характеристиці рибавіріну. Додаткову інформацію див. у короткій характеристиці рибавіріну.

Застосування у період вагітності

Даних щодо застосування софосбувіру у вагітних жінок немає або вони обмежені (менше ніж 300 випадків вагітності).

У ході дослідження на тваринах не виявлено прямого або непрямого шкідливого впливу щодо репродуктивної токсичності. В ході дослідження з застосуванням найвищих доз для щурів і кролів жодного впливу на розвиток ембріону не виявлено. Однак, неможливо повністю оцінити рівні впливу софосбувіру на щурів відносно впливу на людей за рекомендованої клінічної дози (див. розділ 5.3).

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

В якості запобіжного заходу рекомендовано уникати застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою під час вагітності.⁸⁷

Однак якщо разом із софосбувіром застосовують рибавірин, слід дотримуватися протипоказань щодо застосування рибавіріну під час вагітності (також див. коротку характеристику рибавіріну).

Годування груддю

Невідомо, чи софосбувір та його метаболіти виводяться разом із грудним молоком людини.

Наявні фармакокінетичні дані щодо тварин вказуються на виведення метаболітів із молоком (для детальної інформації див. розділ 5.3).

Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Таким чином, Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Репродуктивна функція

Дані щодо впливу Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою на репродуктивну функцію людини недостатні. Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив на репродуктивну функцію.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами. Пацієнтів слід повідомити про те, що під час лікування софосбувіром в комбінації з пегінтерфероном альфа і рибавірином було зареєстровано випадки підвищеної втомлюваності та порушення уваги, запаморочення та нечіткість зору (див. розділ 4.8).

4.8 Побічні реакції

Короткий огляд профілю безпеки

Під час лікування софосбувіром в комбінації з рибавірином або з пегінтерфероном альфа і рибавірином найчастіше фіксувалися побічні реакції на лікарський засіб, що відповідали очікуваним за результатами дослідження безпечності препаратів софосбувір і пегінтерферон альфа, причому частота або серйозність побічних реакцій не підвищувалася.

Оцінювання побічних реакцій здійснюється на основі сукупності даних, отриманих під час фази 3 клінічних досліджень (як контрольовані, так і неконтрольовані).

Частка пацієнтів, що припинили курс лікування через побічні реакції, склала 1,4 % для пацієнтів, які приймали плацебо, 0,5 % для пацієнтів, які приймали софосбувір + рибавірин протягом 12 тижнів, 0 % для пацієнтів, які приймали софосбувір + рибавірин протягом 16 тижнів, 11,1 % для пацієнтів, які приймали пегінтерферон альфа + рибавірин протягом 24 тижнів, і 2,4 % для пацієнтів, які приймали софосбувір + пегінтерферон альфа + рибавірин протягом 12 тижнів.

Табличні зведені дані побічних реакцій

Дія Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою досліджувалася головним чином у комбінації з рибавірином разом із пегінтерфероном альфа або без нього. У зв'язку з цим не було встановлено жодних побічних реакцій, викликаних власне софосбувіром. Серед пацієнтів, які приймали софосбувір і рибавірин або софосбувір, рибавірин і пегінтерферон альфа, найпоширенішими були такі побічні реакції, як підвищена втомлюваність, головний біль, нудота й безсоння.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата: 05.03.18 Петрущанко М.М.

У разі застосування софосбувіру в комбінації з рибавірином або в комбінації з пегінтерфероном альфа і рибавірином були виявлені зазначені нижче побічні реакції (таблиця 4). Побічні реакції перелічені нижче за класами систем органів тіла та частотою. Класифікація частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10\,000$).

Таблиця 4. Побічні реакції, пов'язані з прийомом софосбувіру в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа та рибавірином

Частота	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Інфекції та паразитарні інвазії</i>		
часто	ринофарингіт	
<i>Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем</i>		
дуже часто	знижений гемоглобін	анемія, нейтропенія, зниження кількості лімфоцитів, зниження кількості тромбоцитів
часто	анемія	
<i>Порушення з боку обміну речовин і харчування</i>		
дуже часто		зниження апетиту
часто		зниження ваги
<i>Психічні розлади</i>		
дуже часто	безсоння	безсоння
часто	депресія	депресія, тривожність, збудження
<i>Порушення з боку нервової системи</i>		
дуже часто	головний біль	запаморочення, головний біль
часто	порушення уваги	мігрень, погіршення пам'яті, порушення уваги
<i>Порушення зору</i>		
часто		нечіткий зір
<i>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
дуже часто		задишка, кашель
часто	задишка, задишка під час фізичних навантажень, кашель	задишка під час фізичних навантажень
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>		
дуже часто	нудота	діарея, нудота, блювання
часто	неприємні відчуття в животі, запор, диспепсія	запор, сухість у роті, гастроентеральний рефлюкс
<i>Порушення з боку печінки та жовчовивідної системи</i>		
дуже часто	підвищення білірубіну в крові	підвищення білірубіну в крові
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин</i>		
дуже часто		висипання, свербіж
часто	облисіння, сухість шкіри, свербіж	облисіння, сухість шкіри
<i>Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканин</i>		
дуже часто		артралгія, міалгія
часто	артралгія, біль у спині, м'язові спазми, міалгія	біль у спині, м'язові спазми
<i>Системні порушення</i>		
дуже часто	підвищена втомлюваність, дратівливість	озноб, підвищена втомлюваність, грипоподібні захворювання, дратівливість, біль, підвищена температура

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрупанко М.М.

часто	підвищена температура, загальна слабкість	біль у грудях, загальна слабкість
-------	--	--------------------------------------

^a SOF – софосбувір; ^b RBV – рибавірин; ^c PEG – пегінтерферон альфа.

Інші особливі популяції пацієнтів

Коінфекція ВІЛ/НСV

Результати дослідження безпечності препаратів софосбувір і рибавірин пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/НІV аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів із моноінфекцією НСV, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином (див. розділ 5.1).

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

Результати дослідження безпечності препаратів софосбувір і рибавірин для пацієнтів із інфекцією НСV, які очікують на трансплантацію печінки, аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином (див. розділ 5.1).

Опис деяких побічних реакцій

Аритмія серця

У разі застосування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою в комбінації з даклатавіром і паралельно з аміодароном і/або іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцевих скорочень, були зафіксовані випадки тяжкої брадикардії і блокади серця (див. розділи 4.4 і 4.5).

Повідомлення про можливі побічні реакції

Після видачі реєстраційного свідоцтва на лікарський засіб важливо повідомляти про його можливі побічні реакції з метою постійного контролю за співвідношенням користі й ризику цього лікарського засобу. Працівникам охорони здоров'я слід повідомляти про будь-які можливі побічні реакції в орган національної системи фармаконагляду вказаний в Додатку V.

4.9 Передозування

Максимальна зафіксована доза софосбувіру відповідає одній надтерапевтичній дозі 1200 мг, що призначалася для 59 здорових пацієнтів. У ході дослідження на цьому рівні дозування не було виявлено шкідливого впливу та побічних реакцій, аналогічних за частотою та серйозністю тим, про які було повідомлено в терапевтичних групах, де приймали плацебо або 400 мг софосбувіру. Наслідки прийому більших доз невідомі.

У разі передозування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою антидоту немає. У разі передозування слід оглянути пацієнта на наявність токсичних проявів. Лікування від передозування Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою полягає в загальних підтримуючих заходах, в тому числі контролю життєвих показників, а також контролю клінічного стану пацієнта. Гемодіаліз може ефективно вивести (53 % коефіцієнт очищення) основний циркулюючий метаболіт GS-331007. 4-годинна процедура гемодіалізу вивела 18 % прийнятої дози.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05AX15.

Фармакологічна класифікація. 7.13 Протівірусні засоби.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.05.18 Петрушанко М.М.



Механізм дії

Софосбувір – пангенотипний інгібітор РНК-полімерази NS5B вірусу гепатиту С, яка є важливою для реплікації вірусу. Софосбувір – нуклеотидна депо-форма, яка після участі у внутрішньоклітинному обміні речовин формує фармакологічно активний уридин аналог трифосфату (GS-461203), який можна ввести в РНК вірусу гепатиту С полімеразою NS5B, і діє, як агент, який обриває ланцюг. В біохімічному аналізі GS-461203 інгібував полімеразну активність рекомбінанту NS5B у вірусу гепатиту С генотипів 1b, 2a, 3a та 4a зі значеннями 50 % інгібіторної концентрації (IC_{50}) в межах 0,7 - 2,6 мкМ. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини, а також не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

Противірусна дія

В аналізах реплікації HCV величини ефективної концентрації (EC_{50}) софосбувіру проти повнорозмірних репліконів генотипів 1a, 1b, 2a, 3a та 4a становили 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 та 0,04 мкМ відповідно, а величини EC_{50} софосбувіру проти гібридних репліконів 1b, які кодують NS5B з генотипу 2b, 5a чи 6a, становили від 0,014 до 0,015 мкМ. Середня $\pm$ SD EC_{50} софосбувіру проти гібридних репліконів, які кодують послідовності NS5B з клінічних штамів, становила $0,068 \pm 0,024$ мкМ для генотипу 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029$ мкМ для генотипу 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018$ мкМ для генотипу 2 ($n = 15$) і $0,085 \pm 0,034$ мкМ для генотипу 3a ($n = 106$). У цих аналізах противірусна дія софосбувіру *in vitro* проти менш поширених генотипів 4, 5 і 6 була схожою на ту, яка спостерігалася щодо генотипів 1, 2 й 3.

Наявність 40 % сироватки крові людини не мала впливу на противірусну дію софосбувіру на HCV.

Стійкість

Клітинна культура

Реплікони HCV зі зниженою чутливістю до софосбувіру було вибрано в культурі клітини для багатьох генотипів, включаючи 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру була пов'язана з первинною NS5B заміною S282T в усіх генотипах репліконів аналізу. Направлений мутагенез заміни S282T у репліконах 8 генотипів забезпечив 2-18-кратне зниження чутливості до софосбувіру та зменшення можливості вірусної реплікації на 89-99 % порівняно з відповідним диким типом. В біохімічних аналізах рекомбінант NS5B полімерази з генотипів 1b, 2a, 3a та 4a, який виражає заміну S282T, показав знижену чутливість до GS-461203 в порівнянні з відповідними дикими типами.

Клінічні дослідження

В об'єднаному аналізі з 991 пацієнта, які приймали софосбувір в фазі 3 дослідження, 226 пацієнтів пройшли відбір для аналізу стійкості щодо вірусологічної неефективності та раннього припинення прийому препарату, вони мали РНК HCV >1000 МО/мл. Після початкові послідовності NS5B були доступні для 225 з 226 пацієнтів з даними глибокого секвенування (відсів аналізу 1 %) від 221 із цих пацієнтів. Заміну S282T пов'язану зі стійкістю до софосбувіру не було виявлено в жодного з цих пацієнтів при глибокому секвенуванні чи секвенуванні популяції. Заміну S282T в NS5B було виявлено в одного пацієнта, який отримував монотерапію Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою у фазі 2 дослідження. Цей пацієнт мав <1 % HCV S282T на початковій стадії та S282T (>99 %) на четвертому тижні після лікування, що дало 13,5 кратну зміну в EC_{50} софосбувіру та зменшило можливість вірусної реплікації. Заміна S282T повернулася до дикого типу за наступні 8 тижнів і її більше не було виявлено глибоким секвенуванням на 12 тижні після лікування.

Дві заміни NS5B, – L159F і V321A було виявлено в повторних зразках, взятих після лікування, з багатьох генотипів 3 пацієнтів, інфікованих HCV у фазі 3 клінічних досліджень. Жодної зміни фенотипної чутливості до софосбувіру чи рибавіріну не було виявлено в ізольованих

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

пацієнтів з цими замінами. До того ж заміни S282R та L320F було виявлено під час лікування глибоким секвенуванням в пацієнта до пересадки з частковим реагуванням на лікування. Клінічна важливість цих відкриттів невідома.

Вплив вихідних поліморфізмів HCV на результат лікування

Вихідні послідовності NS5B було отримано для 1292 пацієнтів у фазі 3 дослідження за допомогою секвенування популяції, і заміну S282T не було виявлено в жодного пацієнта з наявністю вихідної послідовності. Під час оцінювання аналізу впливу вихідних поліморфізмів на результат оцінювання не було виявлено статистично значного зв'язку між наявністю варіанту NS5B HCV на початку та після лікування.

Перехресна стійкість

Реплікони HCV, які виражають заміну S282T, пов'язану зі стійкістю до софосбувіру, були повністю чутливими до інших класів протівірусних агентів HCV. Софосбувір зберігав активність проти замін NS5B, – L159F і L320F, пов'язаних зі стійкістю до інших інгібіторів нуклеозиду. Софосбувір був повністю активним проти замін, пов'язаних зі стійкістю до інших протівірусних засобів прямої дії з різними механізмами дії, як-от нуклеозидні інгібітори NS5B, інгібітори протеази NS3 та інгібітори NS5A.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність софосбувіру була оцінена у п'яти дослідженнях в фазі III за участю 1568 пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1 - 6. Одне дослідження проводилось у пацієнтів, які попередньо не отримували терапію, з хронічним гепатитом С генотипу 1, 4, 5 або 6 у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а та рибавірином, інші чотири дослідження були проведені у пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 2 або 3 у комбінації з рибавірином, включаючи одне дослідження у пацієнтів, які попередньо не отримували терапію, одне – у пацієнтів з непереносимістю інтерферону, або у яких застосування інтерферону непридатне або які не бажали його застосовувати, одне – у пацієнтів, які попередньо лікувалися за схемою розробленою на основі інтерферону та одне – за участю усіх пацієнтів, незалежно від попередньої історії лікування або здатності отримувати лікування інтерфероном. У ці дослідження були залучені пацієнти з компенсованим захворюванням печінки, включаючи цироз. Софосбувір застосовували у дозі 400 мг один раз на добу. Доза рибавіріну, відкоригована з урахуванням маси тіла, становила 1000-1200 мг на добу (застосовували розподілену на два прийоми дозу), а доза пегінтерферону альфа-2а, де застосування було доречно, становила 180 мкг на тиждень. Тривалість лікування була зафіксована у кожному дослідженні та не була орієнтована на рівні РНК СНС пацієнтів (алгоритм, що не керується відповіддю).

Значення РНК СНС плазми вимірювали під час клінічних досліджень з використанням якісного тесту на ампліфікацію нуклеїнових кислот *in vitro* для виявлення HCV (COBAS TaqMan) (версія 2,0) для використання з системою високої чистоти (High Pure). Аналіз мав нижчу межу кількісної оцінки (LLOQ) 25 МО/мл. Стійка вірусологічна відповідь (SVR) була основною кінцевою точкою для визначення рівня вилікування СНС для всіх досліджень, яка була визначена як рівень РНК HCV нижчий, ніж LLOQ через 12 тижнів після закінчення лікування (SVR12).

Клінічні дослідження у пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1, 4, 5 або 6

Пацієнти, які попередньо не отримували терапію - NEUTRINO (дослідження I10).

NEUTRINO – це відкрите неконтрольоване дослідження, в якому оцінювали лікування софосбувіром у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а та рибавірином впродовж 12 тижнів у пацієнтів з інфекцією HCV генотипу 1, 4, 5 або 6, які попередньо не отримували терапію.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Песенко

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.



92
Пацієнти, що отримували лікування (n = 327) мали середній вік 54 роки (діапазон: 19-70 років); 64 % становили пацієнти чоловічої статі; 79 % становила європеїдна група; 17 % – негроїдна група; 14 % – латиноамериканська група; середній індекс маси тіла становив 29 кг/м² (діапазон: 18-56 кг/м²); 78 % мали вихідний рівень РНК HCV, що перевищував 6 log₁₀ МО/мл; 17 % мали цироз; 89 % HCV генотипу 1 та 11 % HCV генотипу 4, 5 або 6. У таблиці 5 наведено показники для групи пацієнтів, що отримували лікування софосбувір (SOF) + пегінтерферон альфа (PEG) + рибавірин (RBV).

Таблиця 5: Клінічна відповідь у дослідженні NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 тижнів (n = 327)
В цілому SVR12	91 % (296/327)
Результати для пацієнтів без SVR12	
Вірологічна недостатність на тлі лікування	0/327
Рецидив ^a	9 % (28/326)
Інше ^b	1 % (3/327)

^a Показник наявності рецидиву визначається, як кількість пацієнтів з РНК HCV < LLOQ під час їх останнього обстеження на тлі лікування.

^b Інше включає пацієнтів, які не досягли SVR12 та не відповідають критеріям вірологічної недостатності (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Клінічна відповідь у відібраних підгрупах наведена у таблиці 6.

Таблиця 6: Частота SVR12 для відібраних підгруп у дослідженні NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 тижнів (n = 327)
Генотип	
Генотип 1	90 % (262/292)
Генотип 4, 5 або 6	97 % (34/35)
Цироз	
Ні	93 % (253/273)
Так	80 % (43/54)
Раса	
Негроїдна	87 % (47/54)
Така, що не належить до негроїдної	91 % (249/273)

Частота SVR12 також була високою у пацієнтів з початковим алелем IL-28B C/C [94/95 (99 %)] та не-C/C (C/T або T/T) алелем [202/232 (87 %)].

27/28 пацієнтів з HCV генотипу 4 досягли SVR12. Пацієнти з інфекцією HCV: один генотипу 5 та всі 6 генотипу 6, в цьому дослідженні, досягли SVR12.

Клінічні дослідження у пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 2 та 3

Пацієнти, які не отримували терапію - FISSION (дослідження 1231)

FISSION – це рандомізоване, відкрите, активно контрольоване дослідження, в якому оцінювали лікування софосбувіром та рибавірином впродовж 12 тижнів у порівнянні з лікуванням пегінтерфероном альфа-2а та рибавірином впродовж 24 тижнів у пацієнтів із HCV генотипу 2 та 3. Дози рибавіріну, що застосовували в групах софосбувір + рибавірин та

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

пегінтерферон альфа-2а + рибавірин, були відкориговані з урахуванням маси тіла 1000-1200 мг/добу та 800 мг/добу незалежно від маси тіла, відповідно. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 та були розподілені за наявністю цирозу (наявність *проти* відсутності), генотипом HCV (2 *проти* 3) та вихідним рівнем РНК HCV ($< 6 \log_{10}$ МО/мл *проти* $\geq 6 \log_{10}$ МО/мл). Пацієнти з HCV генотипу 2 або 3 були зараховані у співвідношенні приблизно 1:3.

Пацієнти, що отримували лікування (n = 499) мали середній вік 50 років (діапазон: від 19 до 77); 66 % становили пацієнти чоловічої статі; 87 % становила європеїдна група; 3 % – негроїдна група; 14 % – латиноамериканська група; середній індекс маси тіла становив 28 кг/м² (діапазон: від 17 до 52 кг/м²); 57 % мали вихідний рівень РНК HCV, що перевищував 6 log₁₀ МО/мл; 20 % мали цироз; 72 % мали HCV генотипу 3. У таблиці 7 наведено показники клінічної відповіді для груп лікування, що отримували лікування софосбувір + рибавірин та пегінтерферон альфа + рибавірин.

Таблиця 7: Клінічна відповідь у дослідженні FISSION

	SOF+RBV 12 тижнів (n = 256)^a	SOF+RBV 24 тижні (n = 243)
В цілому SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Генотип 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Генотип 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Результати для пацієнтів без SVR12		
Вірологічна недостатність на тлі лікування	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Рецидив ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Інше ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

^a Аналіз ефективності включає 3 пацієнтів з рекомбінантним генотипом 2/1 HCV інфекції.

^b Показник наявності рецидиву визначається, як кількість пацієнтів з РНК HCV < LLOQ під час їх останнього обстеження на тлі лікування.

^c Інше включає пацієнтів, які не досягли SVR12 та не відповідають критеріям вірологічної недостатності (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Різниця у загальній частоті SVR12 між групами лікування софосбувір + рибавірин та пегінтерферон альфа + рибавірин становила 0,3 % (95 % довірчий інтервал: від -7,5 % до 8 %), і дослідження задовольняло визначеному критерію найменшої ефективності.

Клінічну відповідь за генотипом HCV наведено для пацієнтів з цирозом на вихідному рівні у таблиці 8.

Таблиця 8: Частота SRV12 при цирозі та за генотипом у дослідженні FISSION

	Генотип 2		Генотип 3	
	SOF+RBV 12 тижнів (n = 73)^a	PEG+RBV 24 тижні (n = 67)	SOF+RBV 12 тижнів (n = 183)	PEG+RBV 24 тижні (n = 176)
Цироз				
Ні	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Так	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

^a Аналіз ефективності включає 3 пацієнтів з рекомбінантним генотипом 2/1 HCV інфекції.

Дорослі пацієнти з непереносимістю інтерферону або у яких застосування інтерферону непридатне, або які не бажали його застосовувати - POSITRON (дослідження 107)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

POSITRON – це рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому оцінювали лікування софосбувіром та рибавірином ($n = 207$) впродовж 12 тижнів у порівнянні з плацебо ($n = 71$) у пацієнтів, з непереносимістю інтерферону або у яких застосування інтерферону непридатне, або які не бажали його застосовувати. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 3:1 та були розподілені за наявністю цирозу (наявність *проти* відсутності).

Пацієнти, що отримували лікування ($n = 278$) мали середній вік 54 роки (діапазон: від 21 до 75); 54 % становили пацієнти чоловічої статі; 91 % становила європеїдна група; 5 % – негроїдна група; 11 % – латиноамериканська група; середній індекс маси тіла становив 28 кг/м^2 (діапазон: від 18 до 53 кг/м^2); 70 % мали вихідний рівень РНК HCV, що перевищував $6 \log_{10} \text{ МО/мл}$; 16 % мали цироз; 49 % мали HCV генотипу 3. Співвідношення пацієнтів, з непереносимістю інтерферону з тими у яких застосування інтерферону непридатне або які не бажали його застосовувати становило 9 %, 44 % та 47 % відповідно. Більшість пацієнтів попередньо не отримували терапію HCV (81,3 %). У таблиці 9 наведено показники відповіді для груп лікування софосбувір + рибавірин та плацебо.

Таблиця 9: Клінічна відповідь у дослідженні POSITRON

	SOF+RBV 12 тижнів (n = 207)	Плацебо 12 тижнів (n = 71)
В цілому SVR12	78 % (161/207)	0/71
Генотип 2	93 % (101/109)	0/34
Генотип 3	61 % (60/98)	0/37
Результати для пацієнтів без SVR12		
Вірологічна недостатність на тлі лікування	0/207	97 % (69/71)
Рецидив ^a	20 % (42/205)	0/0
Інше ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

^a Показник наявності рецидиву визначається, як кількість пацієнтів з РНК HCV < LLOQ під час їх останнього обстеження на тлі лікування.

^b Інше включає пацієнтів, які не досягли SVR12 та не відповідають критеріям вірологічної недостатності (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Частота SVR12 у групі лікування софосбувір + рибавірин була статистично значущою порівняно з плацебо ($p < 0,001$).

Аналіз підгруп за генотипом при цирозі та класифікацією інтерферону наведено у таблиці 10.

Таблиця 10: Частота SVR12 для відібраних підгруп за генотипом у дослідженні POSITRON

	SOF+RBV 12 тижнів	
	Генотип 2 (n = 109)	Генотип 3 (n = 98)
Цироз		
Ні	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Так	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Класифікація інтерферону		
Непридатність застосування	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Непереносимість застосування	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Небажання застосування	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата: 05.03.18 Петруніанко М.М.

Дорослі пацієнти, які попередньо отримували терапію - FUSION (дослідження 108)

FUSION – це рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в якому оцінювали лікування софосбувіром та рибавірином впродовж 12 або 16 тижнів у пацієнтів, які не досягли SVR при попередньому застосуванні терапії на основі інтерферону (рецидиви та відсутність клінічної відповіді). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 та були розподілені за наявністю цирозу (наявність *проти* відсутності) та генотипом HCV (2 *проти* 3).

Пацієнти, що отримували лікування (n = 201) мали середній вік 56 років (діапазон: від 24 до 70); 70 % становили пацієнти чоловічої статі; 87 % становила європеїдна група; 3 % – негроїдна група; 9 % – латиноамериканська група; середній індекс маси тіла становив 29 кг/м² (діапазон: від 19 до 44 кг/м²); 73 % мали вихідний рівень РНК HCV, що перевищував 6 log₁₀ МО/мл; 34 % мали цироз; 63 % мали HCV генотипу 3; 75 % – пацієнти з рецидивами в анамнезі. У таблиці 11 наведено показники клінічної відповіді за групами лікування софосбувір + рибавірин впродовж 12 тижнів і 16 тижнів.

Таблиця 11: Клінічна відповідь у дослідженні FUSION

	SOF+RBV 12 тижнів (n = 103)^a	SOF+RBV 16 тижнів (n = 98)^a
В цілому SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Генотип 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Генотип 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Результати для пацієнтів без SVR12		
Вірологічна недостатність на тлі лікування	0/103	0/98
Рецидив ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Інше ^c	3 % (3/103)	0/98

^a Аналіз ефективності включає 6 пацієнтів з рекомбінантним генотипом 2/1 HCV інфекції.

^b Показник наявності рецидиву визначається, як кількість пацієнтів з РНК HCV < LLOQ під час їх останнього обстеження на тлі лікування.

^c Інше включає пацієнтів, які не досягли SVR12 та не відповідають критеріям вірологічної недостатності (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Аналіз підгруп за генотипом для пацієнтів з цирозом та відповіддю до застосування лікування HCV наведено у таблиці 12.

Таблиця 12: Частота SVR12 для відібраних підгруп за генотипом у дослідженні FUSION

	Генотип 2		Генотип 3	
	SOF+RBV 12 тижнів (n = 39)	SOF+RBV 16 тижнів (n = 35)	SOF+RBV 12 тижнів (n = 64)	SOF+RBV 16 тижнів (n = 63)
Цироз				
Ні	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Так	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Відповідь до застосування лікування HCV				
Пацієнти з рецидивом	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата: 05.05.18 Петрушанко М.М.

Пацієнти клінічної відповіді	без	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)
------------------------------	-----	-------------	------------	-------------	-------------

Дорослі пацієнти, які попередньо отримували та не отримували терапію - VALENCE (дослідження I33)

VALENCE – це дослідження фази III, в якому оцінювали лікування софосбувіром у комбінації з рибавірином (розрахованим на основі маси тіла) для лікування інфекції HCV генотипу 2 або 3 у пацієнтів, які не отримували терапію або пацієнтів, які не досягли SVR при попередньому застосуванні терапії на основі інтерферону, включаючи пацієнтів з компенсованим цирозом. Дослідження було розроблено як пряме порівняння софосбувіру та рибавіріну проти плацебо впродовж 12 тижнів. Однак, на підставі даних, що з'явилися під час спостереження, дослідження було розкрито, і всі пацієнти з HCV генотипу 2 продовжували отримувати софосбувір та рибавірин впродовж 12 тижнів, тоді як лікування для пацієнтів з HCV генотипу 3 було продовжено до 24 тижнів. Одинадцять пацієнтів з HCV генотипу 3 на момент внесення поправки вже закінчили курс лікування софосбувіром та рибавірином впродовж 12 тижнів.

Пацієнти, що отримували лікування (n = 419) мали середній вік 51 рік (діапазон: від 19 до 74 років); 60 % становили пацієнти чоловічої статі; середній індекс маси тіла становив 25 кг/м² (діапазон: від 17 до 44 кг/м²); середній базовий рівень РНК HCV – 6,4 log₁₀ МО/мл; 21 % мали цироз; 78 % мали HCV генотипу 3; 65 % становили пацієнти з рецидивами в анамнезі. У таблиці 13 наведено показники клінічної відповіді за групами лікування софосбувір + рибавірин впродовж 12 тижнів і 24 тижнів.

Пацієнти, що одержували плацебо не включені в таблицю, оскільки жоден з них не досяг SVR12.

Таблиця 13: Клінічна відповідь у дослідженні VALENCE

	Генотип 2 SOF+RBV 12 тижнів (n = 73)	Генотип 3 SOF+RBV 12 тижнів (n = 11)	Генотип 3 SOF+RBV 24 тижні (n = 250)
В цілому SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Результати для пацієнтів без SVR12			
Вірологічна недостатність на тлі лікування	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Рецидив ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Інше ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

^a Показник наявності рецидиву визначається, як кількість пацієнтів з РНК HCV < LLOQ під час їх останнього обстеження на тлі лікування.

^b Інше включає пацієнтів, які не досягли SVR12 та не відповідають критеріям вірологічної недостатності (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Аналіз підгруп за генотипом для пацієнтів з цирозом та відповіддю до застосування лікування HCV наведено у таблиці 14.

Таблиця 14: Частота SVR12 для відібраних підгруп за генотипом у дослідженні VALENCE

	Генотип 2 SOF+RBV 12 тижнів	Генотип 3 SOF+RBV 24 тижні
--	-----------------------------------	----------------------------------

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко-М.М.

	(n = 73)	(n = 250)
Пацієнти, які не отримували терапію	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Без цирозу	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Цироз	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Пацієнти, які отримували терапію	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Без цирозу	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Цироз	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Відповідність SVR12 до SVR24

Відповідність SVR12 та SVR24 (SVR впродовж 24 тижнів після закінчення лікування) після лікування софосбувіром у комбінації з рибавірином або рибавірином та пегілірованим інтерфероном демонструє позитивне прогностичне значення до 99 % та негативне прогностичне значення до 99 %.

Клінічна ефективність та безпека в особливих популяціях

HCV/ВІЛ-інфіковані пацієнти - PHOTON-1 (дослідження 123)

Софосбувір вивчали у відкритому клінічному дослідженні, в якому оцінювали безпечність та ефективність лікування софосбувіром та рибавірином впродовж 12 або 24 тижнів у пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1, 2 або 3 з коінфекцією ВІЛ-1. Пацієнти з генотипами 2 та 3 були пацієнтами, які отримували чи не отримували терапію, тоді як пацієнти з генотипом 1 були пацієнтами, які не отримували попередню терапію. Тривалість лікування становила 12 тижнів у пацієнтів, які не отримували терапію, з інфекцією HCV генотипу 2 або 3, і 24 тижні у пацієнтів, які отримували терапію з інфекцією HCV генотипу 3, а також у пацієнтів з інфекцією HCV генотипу 1. Пацієнти отримували 400 мг софосбувіру і відкоригований з урахуванням маси тіла рибавірин (1000 мг для пацієнтів з масою тіла < 75 кг або 1200 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 75 кг). Пацієнти були без застосування антиретровірусної терапії з кількістю клітин CD4 >+ 500 клітин/мм³ або були вірусологічно пригнічені ВІЛ-1 з кількістю клітин CD4 >+ 200 клітин/мм³. 95 % пацієнтів отримували антиретровірусну терапію під час зарахування у дослідження. Попередні дані SVR12 доступні для 210 пацієнтів.

Аналіз підгруп за генотипом для пацієнтів з цирозом та відповідю до застосування лікування HCV наведено у таблиці 15.

Таблиця 15: Клінічна відповідь у дослідженні PHOTON-1

	Генотип 2/3 Пацієнти, які не отримували терапію SOF+RBV 12 тижнів (n = 68)	Генотип 2/3 Пацієнти, які отримували терапію SOF+RBV 24 тижня (n = 28)	Генотип 1 Пацієнти, які не отримували терапію SOF+RBV 24 тижня (n = 114)
В цілому SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Результати для пацієнтів без SVR12			
Вірологічна недостатність на тлі лікування	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Рецидив ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Інше ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

^a Показник наявності рецидиву визначається, як кількість пацієнтів з РНК HCV < LLOQ під час їх останнього обстеження на тлі лікування.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

^b Інше включає пацієнтів, які не досягли SVR12 та не відповідають критеріям вірологічної недостатності (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Аналіз підгруп за генотипом для пацієнтів з цирозом представлена у таблиці 16.

Таблиця 16: Частота SVR12 для відібраних підгруп за генотипом у дослідженні PHOTON-1

	Генотип 2 HCV		Генотип 3 HCV	
	SOF+RBV 12 тижнів TN (n = 26)	SOF+RBV 24 тижні TE (n = 15)	SOF+RBV 12 тижнів TN (n = 42)	SOF+RBV 24 тижні TE (n = 13)
В цілому	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Без цирозу	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Цироз	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

TN = пацієнти, які не отримували терапію; TE = пацієнти, які отримували терапію.

Пацієнти, які чекають на трансплантацію печінки - Дослідження 2025

Застосування софосбувіру вивчалось у відкритому клінічному дослідженні за участю пацієнтів інфікованих HCV перед проведенням трансплантації печінки, в якому оцінювали безпечність та ефективність застосування софосбувіру та рибавіріну перед трансплантацією, для запобігання реінфекції HCV після трансплантації. Основною кінцевою точкою дослідження була посттрансплантаційна вірусологічна відповідь (pTVR, РНК HCV < LLOQ через 12 тижнів після трансплантації). ВІЛ-інфіковані пацієнти, незалежно від генотипу, з гепатоцелюлярною карциномою (НСС), які відповідали критеріям MILAN отримували 400 мг софосбувіру та 1000 - 1200 мг рибавіріну щодня впродовж максимум 24 тижнів та згодом подовжили до 48 тижнів або до часу трансплантації печінки, залежно від того, що сталося раніше. Проміжний аналіз проводився для 61 пацієнта, які отримували софосбувір та рибавірін; більшість пацієнтів мали HCV генотипу 1, 44 пацієнта – належали до класу А та 17 пацієнтів – до класу В за класифікацією Чайлд-Туркот-П'ю (CPT). З цих 61 пацієнта, 44 пройшли трансплантацію печінки після 48 тижнів лікування софосбувіром та рибавірином; 41 пацієнта під час трансплантації мали РНК HCV < LLOQ. Рівень вірусологічної відповіді у 41 пацієнта з трансплантацією з РНК HCV < LLOQ, наведено в таблиці 17. Тривалість супресії вірусу до трансплантації була найбільш прогнозованим чинником для pTVR у тих, хто мав РНК HCV < LLOQ під час трансплантації.

Таблиця 17: Вірусологічна відповідь після трансплантації у добровольців з HCV RNA < LLOQ при хірургічних втручаннях з приводу пересадки печінки

	12 тижнів після трансплантації (pTVR) ^b
Вірусологічна відповідь у досліджуваних пацієнтів ^a	23/37 (62 %)

^a Досліджуваними пацієнти, визначаються як такі, що досягли визначеного контрольного моменту часу до моменту проміжного аналізу.

^b pTVR: вірусологічна відповідь після трансплантації (РНК HCV < LLOQ через 12 тижнів після процедури).

У пацієнтів, які припинили терапію через 24 тижні, відповідно до протоколу, частота рецидивів становила 11/15.

Огляд результатів терапевтичного режиму та тривалості терапії, порівняння між дослідженнями

У наступних таблицях (Таблиця 18 до Таблиці 21) наведено дані досліджень фази II та фази III, що стосуються дозування, щоб допомогти клініцистам визначити найкращий режим для окремих пацієнтів.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника Петрушанко М.М.
Дата: 05.03.18

Таблиця 18: Результати схеми та тривалості терапії у порівняльних перехресних дослідженнях HCV генотипу 1

Популяція пацієнтів (номер дослідження/назва)	Схема/тривалість	Підгрупа	Частота SVR12 % (n/N)
Пацієнти, які не отримували терапію ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 тижнів	В цілому	90 % (262/292)
		Генотип 1a	92 % (206/225)
		Генотип 1b	83 % (55/66)
		Без цирозу	93 % (253/273)
		Цироз	80 % (43/54)
Пацієнти, які не отримували терапію з коінфекцією ВІЛ (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 тижні	В цілому	76 % (87/114)
		Генотип 1a	82 % (74/90)
		Генотип 1b	54 % (13/24)
		Без цирозу	77 % (84/109)
		Цироз	60 % (3/5)
Пацієнти, які не отримували терапію (QUANTUM ^b та 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 тижні	В цілому ^c	65 % (104/159)
		Генотип 1a ^c	69 % (84/121)
		Генотип 1b ^c	53 % (20/38)
		Без цирозу ^c	68 % (100/148)
		Цироз ^c	36 % (4/11)

n = кількість пацієнтів з SVR12 відповіддю; N = загальна кількість пацієнтів в групі.

^a Для пацієнтів з інфекцією HCV генотипу 1, які отримували терапію попередньо не існує даних щодо застосування комбінації софосбувіру, пегінтерферону альфа та рибавіріну. Необхідно враховувати лікування цих пацієнтів і, можливо, продовження тривалості терапії софосбувіром, пегінтерфероном альфа та рибавірином більш ніж впродовж 12 тижнів та в межах до 24 тижнів; особливо для тих підгруп, у яких один чи більше факторів історично пов'язаний з нижчим рівнем відповіді на терапію на основі інтерферону (попередня нульова відповідь на лікування пегінтерферону альфа та рибавіріну, прогресуючий фіброз/цироз, високі вихідні концентрації вірусів, негроїдна раса, генотип IL-28B, не CC).

^b Це діагностика або дослідження фази II. Результати слід тлумачити з обережністю, оскільки кількість пацієнтів незначна, і частота SVR може впливати на вибір пацієнтів.

^c Короткі дані обох досліджень.

Таблиця 19: Результати схеми та тривалості терапії у порівняльних перехресних дослідженнях HCV генотипу 2

Популяція пацієнтів (номер дослідження/назва)	Схема/тривалість	Підгрупа	Частота SVR12 % (n/N)
Пацієнти, які не отримували терапію (FISSION)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	95 % (69/73)
		Без цирозу	97 % (59/61)
		Цироз	83 % (10/12)
Пацієнти з непереносимістю інтерферону, або у яких застосування інтерферону непридатне, або які не бажали його застосовувати (POSITRON)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	93 % (101/109)
		Без цирозу	92 % (85/92)
		Цироз	94 % (16/17)
Пацієнти, які отримували терапію (FUSION)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	82 % (32/39)
		Без цирозу	90 % (26/29)
		Цироз	60 % (6/10)
Пацієнти, які не отримували терапію (VALENCE)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	97 % (31/32)
		Без цирозу	97 % (29/30)
		Цироз	100 % (2/2)
Пацієнти, які отримували терапію (VALENCE)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	90 % (37/41)
		Без цирозу	91 % (30/33)
		Цироз	88 % (7/8)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

Пацієнти, які отримували терапію (FUSION)	SOF+RBV 16 тижнів	В цілому	89 % (31/35)
		Без цирозу	92 % (24/26)
		Цироз	78 % (7/9)
Пацієнти, які не отримували терапію з коінфекцією ВІЛ (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	88 % (23/26)
		Без цирозу	88 % (22/25)
		Цироз	100 % (1/1)
Пацієнти, які отримували терапію з коінфекцією ВІЛ (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 тижнів	В цілому ^a	93 % (14/15)
		Без цирозу ^a	92 % (12/13)
		Цироз ^a	100 % (2/2)
Пацієнти, які не отримували терапію (ELECTRON ^b та PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 тижнів	В цілому ^c	96 % (25/26)
Пацієнти, які отримували терапію (LONESTAR-2 ^b)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	96 % (22/23)
		Без цирозу	100 % (9/9)
		Цироз	93 % (13/14)

n = кількість пацієнтів з SVR12 відповідно; N = загальна кількість пацієнтів в групі.

^a Ці дані є попередніми.

^b Це діагностика або дослідження фази II. Результати слід тлумачити з обережністю, оскільки кількість пацієнтів незначна, і частота SVR може впливати на вибір пацієнтів. У дослідженні ELECTRON (N=11) тривалість застосування пегінтерферону альфа коливалася від 4-12 тижнів у поєднанні з софосбувір + рибавірин.

^c Всі пацієнти у цих двох дослідженнях не хворіли на цироз.

Таблиця 20: Результати схеми та тривалості терапії у порівняльних перехресних дослідженнях HCV генотипу 3

Популяція пацієнтів (номер дослідження/назва)	Схема/тривалість	Підгрупа	Частота SVR12 % (n/N)
Пацієнти, які не отримували терапію (FISSION)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	56 % (102/183)
		Без цирозу	61 % (89/145)
		Цироз	34 % (13/38)
Пацієнти з непереносимістю інтерферону, або у яких застосування інтерферону непридатне, або які не бажали його застосовувати (POSITRON)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	61 % (60/98)
		Без цирозу	68 % (57/84)
		Цироз	21 % (3/14)
Пацієнти, які отримували терапію (FUSION)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	30 % (19/64)
		Без цирозу	37 % (14/38)
		Цироз	19 % (5/26)
Пацієнти, які отримували терапію (FUSION)	SOF+RBV 16 тижнів	В цілому	62 % (39/63)
		Без цирозу	63 % (25/40)
		Цироз	61 % (14/23)
Пацієнти, які не отримували терапію (VALENCE)	SOF+RBV 24 тижні	В цілому	93 % (98/105)
		Без цирозу	94 % (86/92)
		Цироз	92 % (12/13)
Пацієнти, які отримували терапію (VALENCE)	SOF+RBV 24 тижнів	В цілому	77 % (112/145)
		Без цирозу	85 % (85/100)
		Цироз	60 % (27/45)
Пацієнти, які не отримували терапію з коінфекцією ВІЛ (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	67 % (28/42)
		Без цирозу	67 % (24/36)
		Цироз	67 % (4/6)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.05.18 Петрупанко М.М.

Пацієнти, які отримували терапію з коінфекцією ВІЛ (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 тижнів	В цілому ^a	92 % (12/13)	-
		Без цирозу ^a	100 % (8/8)	
		Цироз ^a	80 % (4/5)	
Пацієнти, які не отримували терапію (ELECTRON ^b та PROTON ^b)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому ^c	97 % (38/39)	
Пацієнти, які отримували терапію (LONESTAR-2 ^b)	SOF+RBV 12 тижнів	В цілому	83 % (20/24)	
		Без цирозу	83 % (10/12)	
		Цироз	83 % (10/12)	

n = кількість пацієнтів з SVR12 відповіддю; N = загальна кількість пацієнтів в групі.

^a Ці дані є попередніми.

^b Це діагностика або дослідження фази II. Результати слід тлумачити з обережністю, оскільки кількість пацієнтів незначна, і частота SVR може впливати на вибір пацієнтів. У дослідженні ELECTRON (N=11) тривалість пегінтерферону альфа коливалася від 4-12 тижнів у поєднанні з софосбувір + рибавірин.

^c Всі пацієнти у цих двох дослідженнях не хворіли на цироз.

Таблиця 21: Результати схеми та тривалості терапії, порівняння досліджень інфекції HCV генотипу 4, 5 та 6

Популяція пацієнтів (номер дослідження/назва)	Схема/тривалість	Підгрупа	Частота SVR12 % (n/N)
Пацієнти, які не отримували терапію (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 тижнів	В цілому	97 % (34/35)
		Без цирозу	100 % (33/33)
		Цироз	50 % (1/2)

n = кількість пацієнтів з SVR12 відповіддю; N = загальна кількість пацієнтів в групі.

Педіатрична популяція

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання представити результати досліджень з софосбувіром в одній або декількох підгрупах педіатричної популяції під час лікування хронічного гепатиту С (див. розділ 4.2 для інформації щодо використання в педіатричній популяції).

5.2 Фармакокінетика

Софосбувір – нуклеотидна депо-форма, яка інтенсивно бере участь в обміні речовин. Активний метаболіт формується в гепатоцитах та не виявляється в плазмі. Головний (>90 %) метаболіт GS-331007 є неактивним. Він формується секвентними та паралельними шляхами, що ведуть до утворення активного метаболіту.

Абсорбція

Фармакокінетичні властивості софосбувіру та головного циркулюючого метаболіту GS-331007 оцінювалися в здорових дорослих пацієнтів та пацієнтів із хронічним гепатитом С. Після перорального прийому софосбувір швидко всмоктувався, а найбільшу концентрацію в плазмі було виявлено через ~0,5-2 год після прийому дози незалежно від її рівня. Найбільшу концентрацію GS-331007 в плазмі було виявлено через 2-4 год після прийому дози. На основі фармакокінетичного аналізу популяції в пацієнтів з генотипами 1-6 інфекція HCV (n = 986), стаціонарна AUC₀₋₂₄ для софосбувіру та GS-331007 була 1010 нг•год/мл і 7200 нг•год/мл відповідно. Щодо здорових пацієнтів (n = 284), то софосбувір і GS-331007 AUC₀₋₂₄ були на 57 % вищим і на 39 % нижчим відповідно ніж у пацієнтів, інфікованих HCV.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрупанко М.М.



Вплив їжі.

Відповідно до умов стану натще, прийом однієї дози софосбувіру зі звичайною, з стандартизованим високим вмістом жирів їжею сповільнив швидкість всмоктування софосбувіру. Об'єм всмоктування софосбувіру був збільшений приблизно в 1,8 рази з незначним впливом на максимальну концентрацію. Дія GS-331007 не змінилася у разі прийому їжі з високим вмістом жирів.

Поширення

Софосбувір не є субстратом для транспортерів всмоктування лікарських засобів, які діють на печінку, поліпептидів, що транспортують органічні аніони (OATP) 1B1 чи 1B3, та транспортерів органічних катіонів (OCT) 1. Щодо активної трубчастої секреції, GS-331007 не є субстратом для ниркових транспортерів, транспортерів органічних аніонів (OAT) 1 чи 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP чи MATE1 включно. Софосбувір і GS-331007 не є інгібіторами транспортерів лікарських засобів P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 та OCT1. GS-331007 не є інгібітором OAT1, OCT2, та MATE1.

Софосбувір приблизно на 85 % зв'язується з протеїнами плазми людини (дані *ex vivo*) і цей зв'язок не залежить від концентрації препарату поза діапазоном 1-20 мкг/мл. Зв'язок GS-331007 з протеїнами плазми людини був мінімальним. Після однієї 400 мг дози [¹⁴C]-софосбувіру у здорових пацієнтів відношення радіоактивності ¹⁴C крові до плазми становило приблизно 0,7.

Біотрансформація

Софосбувір активно метаболізується у печінці з утворенням фармакологічно активного нуклеозидного аналогу, трифосфату GS-461203. До шляху метаболічної активації належить послідовний гідроліз частини ефіру карбонової кислоти, яка каталізується людським катепсином А (CatA) або карбоксилестеразою 1 (CES1), та відщеплення фосфорамідату протеїном, який зв'язує тривалентний гістидиннуклеотид 1 (HINT1), що супроводжується фосфорилуванням шляхом біосинтезу піримідинового нуклеотиду. Дефосфорилування призводить до формування метаболіту нуклеозиду GS-331007, який неможливо ефективно рефосфорилувати та якому бракує активності антитіл до HCV *in vitro*. Софосбувір та GS-331007 не є субстратами чи інгібіторами ензиму UGT1A1 або CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, та CYP2D6.

Після однієї пероральної дози 400 мг [¹⁴C]-софосбувіру, софосбувіру та GS-331007, що відповідають за приблизно 4 та >90 % систематичного впливу матеріалів-похідних препарату (сума AUC софосбувіру та його метаболітів, скоригована на молекулярну масу), відповідно.

Виведення з організму

Після однієї пероральної дози 400 мг [¹⁴C]-софосбувіру середнє виведення дози в середньому складало більше 92 %, що склалися приблизно з 80 %, 14 % і 2,5 %, що виводяться з сечею, калом та повітрям, що видихається. Більшість дози софосбувіру, яка виводилася з сечею у вигляді GS-331007 (78 %), тоді як 3,5 % – у вигляді софосбувіру. Ця інформація вказує на те, що очищення нирками – основний шлях виведення GS-331007 і більша його частина активно виділяється. В середньому період напіврозпаду софосбувіру та GS-331007 тривав 0,4 та 27 год відповідно.

Лінійність/нелінійність

Лінійність дози софосбувіру та його основного метаболіту, GS-331007, було оцінено у здорових пацієнтів, які дотримуються натще. Значення AUC софосбувіру та GS-331007 майже пропорційні дозам при прийомі дозами від 200 до 400 мг.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

Стать та раса

Ніяких клінічно значущих фармакокінетичних відмінностей відповідно до статі чи раси не було виявлено для софосбувіру та GS-331007.

Пацієнти похилого віку

Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів, інфікованих HCV, показав, що в межах проаналізованого вікового діапазону (19-75 років) вік не мав клінічного ефекту на вплив софосбувіру та GS-331007. У клінічних дослідженнях взяло участь 65 пацієнтів віком від 65 років. Швидкість реагування, яку спостерігали у пацієнтів, віком понад 65 років, була такою ж, як і в групах лікування молодших пацієнтів.

Порушення функції нирок

Фармакокінетику софосбувіру було досліджено у пацієнтів, не інфікованих HCV, з легким ($\text{pШКФ} \geq 50$ і < 80 мл/хв/1,73 м²), помірним ($\text{pШКФ} \geq 30$ і < 50 мл/хв/1,73 м²), тяжким порушенням функції нирок ($\text{pШКФ} < 30$ мл/хв/1,73 м²) та пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, яка потребує гемодіалізу, після прийому однієї дози 400 мг софосбувіру. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок ($\text{pШКФ} > 80$ мл/хв/1,73 м²) $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ софосбувіру була на 61 %, 107 % та 171 % більша у разі легкого, помірної та тяжкої порушення, $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ GS-331007 була на 55 %, 88 % і 451 % більша відповідно. У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням нирок $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ софосбувіру була на 28 % більша у разі прийому дози софосбувіру за 1 год до гемодіалізу і більша на 60 %, коли дозу приймали за 1 год. після нього. $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ GS-331007 у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю неможливо достовірно визначити. Хоча дані вказують на вплив GS-331007 як мінімум у 10 і 20 разів більший у разі хронічної ниркової недостатності порівняно зі здоровими пацієнтами, якщо Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою приймали за 1 год до і за 1 год після гемодіалізу відповідно.

Гемодіаліз може ефективно вивести (53 % коефіцієнт очищення) головний циркулюючий метаболіт GS-331007. Під час 4-годинної процедури гемодіалізу було виведено приблизно 18 % прийнятої дози. Для пацієнтів із легким та помірним порушенням нирок не потрібне коригування дози. Безпеку Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою не було оцінено для пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок чи хронічною нирковою недостатністю (див. розділ 4.4).

Печінкова недостатність

Фармакокінетика софосбувіру вивчалась після 7-денного застосування 400 мг дози софосбувіру пацієнтами, інфікованими HCV, із помірною та тяжкою печінковою недостатністю (клас В та С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркота). Порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням печінки AUC_{0-24} софосбувіру була на 126 % та 143 % більша у разі помірної та тяжкої печінкової недостатності, а AUC_{0-24} GS-331007 була на 18 % та 9 % більша відповідно. Популяційний фармакокінетичний аналіз за участю пацієнтів, інфікованих HCV, показав, що цироз не мав клінічного ефекту на вплив софосбувіру та GS-331007. Для пацієнтів із легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки не рекомендовано коригувати дозу (див. розділ 4.2).

Діти

Фармакокінетика софосбувіру та GS 331007 в дітей не досліджувалася (див. розділ 4.2).

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок

Ефективність в плані швидкої вірусної реакції виявилась пов'язаною з впливом софосбувіру та GS-331007. Проте жоден з цих показників не був обраний як загальний сурогатний маркер ефективності (SVR12) за терапевтичної дози 400 мг.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

В ході повторних досліджень токсичності дози на щурах та собаках високі дози діастереоізомерної (1:1) суміші негативно впливали на печінку (собака) та серце (щур) та викликали негативні шлунково-кишкові реакції (собака). Вплив софосбувіру не можна було виявити в ході досліджень на гризунах, ймовірно, через високу активність естераз, хоча доза основного метаболіту GS-331007, яка мала негативний вплив, була в 29 разів (щур) та 123 рази (собака) більшою за 400 мг софосбувіру. Жодних порушень печінки чи серця не було виявлено під час дослідження хронічної токсичності в разі впливу, в 9 разів (щур) та 27 разів (собака) більшому, ніж клінічний вплив.

Софосбувір не був генотоксичним у тестах *in vitro* чи *in vivo*, у т.ч. на бактеріальну мутагенність, хромосомну аберацію, із використанням периферійних лімфоцитів крові людини та мікронуклеарних аналізів мишей *in vivo*.

Дослідження канцерогенності на мишах та щурах не виявили потенціалу канцерогенності софосбувіру в разі застосування в дозах до 600 мг/кг/добу для мишей та 750 мг/кг/добу для щурів. Вплив GS-331007 в цих дослідженнях був до 30 разів (миші) та 15 разів (щурі) більшим, ніж клінічний вплив 400 мг софосбувіру.

Софосбувір не впливав на життєздатність ембріона-плода чи фертильність щурів та не був тератогенним для щурів та кролів згідно з дослідженнями розвитку. Жодних негативних впливів на поведінку, розмноження чи розвиток потомства в щурів не було виявлено. В ході дослідження кролів вплив софосбувіру був в 9 разів більшим, ніж очікуваний клінічний вплив. В ході дослідження щурів не вдалося з'ясувати вплив софосбувіру, але вплив на основі головного людського метаболіту коливався в межах від 8 до 28 разів більших, ніж клінічний вплив 400 мг софосбувіру.

Речовини-похідні софосбувіру проникали через плаценту вагітних щурів та в молоко щурів під час лактації.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Маніт

Целюлоза мікрокристалічна

Натрію кроскармелоза

Кремнію діоксид колоїдний безводний

Магнію стеарат

Плівкове покриття

Спирт полівініловий

Титану діоксид

Макрогол

Тальк

Заліза оксид червоний

Заліза оксид жовтий

Заліза оксид (II, III)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.03.18 Петрушанко М.М.



6.4 Спеціальні застереження при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в оригінальній упаковці.

6.5 Матеріал та вміст упаковки

Софосбувір 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою постачається у таких упаковках:

По 28 таблеток у пляшці з поліетилену високої щільності (HDPE) білого кольору, з кришечкою, що нагвинчується з поліпропілену білого кольору, з осушувачем силікагель.

По 28 таблеток у пляшці з поліетилену високої щільності (HDPE) блакитного кольору, з кришечкою, що нагвинчується з поліпропілену блакитного кольору, з осушувачем силікагель.

6.6 Спеціальні застереження при утилізації та поводженні

Будь-який невикористаний лікарський засіб, або його залишки слід утилізувати відповідно до чинного законодавства.

7. ЗАЯВНИК

Майлан Лабораторізі Лімітед [Mylan Laboratories Limited]

Плот № 564/A/22, Род № 92, Джубілі Хілс

Хайдерабад – 500034, Телангана Індія

[Plot No.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills

Hyderabad - 500034, Telangana, INDIA]

8. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Травень 2017

Виробництво МАЙГЕП 400 мг [MYNEP 400 mg] здійснюється згідно ліцензії від Гілеад Сайєнсиз Айеленд ІОС [Gilead Sciences Ireland UC]

Ref: SmPC of Sovaldi [EMA] (Gilead Sciences Ireland UC)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата: 05.05.18 Петрушанко М.М.

