

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,
що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),
а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ГЕПЦИНАТ / НЕРСІНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболочкою, по 400 мг (Міжнародна непатентована назва: софосбувір)			
2. Заявник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited			
3. Виробник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited			
4. Проведене дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічний дослідницький центр Manipal AcuNova КН (в даний час відомий як Euron Acunova Limited) Код дослідження: 024-16			

6. Фаза клінічного дослідження	Фаза дослідження біоеквівалентності, призначена для ANDA
7. Період проведення клінічного випробування	3 06 травня 2016 року до 19 травня 2016 року
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 42 фактично: 42
10. Мета та вторинні завдання клінічного дослідження	Для контролю безпеки та переносимості одноразової дози Гепцинату (софосбувіру), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг, при призначенні у здорових, дорослих людей після прийняття їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, перехресне, однодозоване, з трьома послідовностями, з трьома періодами, референтне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові, дорослі добровольців віком від 18 до 45 років (включаючи обидва віки), які дали письмову інформовану згоду та готові брати участь у дослідженні. Доброволець з індексом маси тіла від 18,50 до 30,00 кг / м ² (обидва включно). Доброволець не мав жодних ознак основного захворювання під час обстеження перед дослідженням, в історії хвороби, під час фізичного обстеження та лабораторних досліджень, проведених за 21 день до початку дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Гепцинат (софосбувір), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг Пероральний Разова доза

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, ефективність	Совальді® (софосбувір), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг Пероральна Разова доза
15. Супутня терапія	Інформація була взята у всіх суб'єктів, пов'язаних з прийомом будь-яких ліків, включаючи ліки без рецепта (включаючи вітаміни та продукти природного походження, наприклад, звіробій) за 10 днів до прийому дози за 1 період і протягом дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Випробований препарат є біоеквівалентним референтному препарату, якщо первинні фармакокінетичні параметри C_{max} та AUC_{0-1} відповідають нижчезазначеним критеріям для софосбувіру: точкові оцінки (середньгеометричні співвідношення T/R) потрапляють у біоеквівалентні межі (80,00-125,00 %) як для C_{max} , так і для AUC_{0-1} ; 90% довірчі інтервали для різниці значень логарифмічно трансформованих AUC_{0-1} знаходяться в межах 80,00-125,00%. 90% довірчі інтервали для різниці значень логарифмічно трансформованих C_{max} мають бути в межах 80,00-125,00%, якщо варіабельність для C_{max} референтного продукту в дослідженні становить < 30% або в межах розширеного діапазону прийнятності, якщо варіабельність для C_{max} референтного препарату в дослідженні становить >30%. Розширення діапазону прийнятності визначається на основі мінливості суб'єкта, отриманої в дослідженні біоеквівалентності, із використанням масштабованої середньої біоеквівалентності згідно $[U, L] = \exp [\pm k \cdot SwR]$, де U - верхня межа діапазону прийнятності, L - нижня межа діапазону прийнятності, k - регуляторна константа, встановлена на 0,760, і SwR - стандартне відхилення, що перетворюється в межах логарифмічно трансформованих C_{max} для референтного препарату. Щоб розширити інтервал прийнятності, слід продемонструвати, що варіабельність C_{max} референтного продукту в досліджуваному дослідженні становить > 30%. Однак слід обґрунтувати, що розрахована мінливість є надійною оцінкою і що вона не є результатом відхилення. Однак критерії прийнятності C_{max} можуть бути розширені до максимум 69,84 - 143,19% на основі клінічного обґрунтування.
17. Критерії оцінки безпеки	Життєві ознаки (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та пероральна температура) вимірювались до та після перевірки, перед дозуванням в день дозування та о 01.00, 02.00, 03.00, 04.00, 06.00, 08.00 та 24.00 години після прийому дози у кожному періоді дослідження.

	<p>Всі ці вимірювання (за винятком обстеження життєвих ознак за день реєстрації та перед дозою) проводилися протягом ± 01.00 години від запланованого часу, щоб не заважати запланованому часу забору крові або прийому їжі.</p> <p>Фактичний час вимірювання реєстрували у CRF.</p> <p>Суб'єктів запитували про їх самопочуття до та після реєстрації, перед дозуванням у день дозування та приблизно о 01.00, 02.00, 03.00, 04.00, 06.00, 08.00 та 24.00 години після дози в кожен період дослідження.</p>
18. Статистичні методи	ANOVA, два однобічні t-тести, 90% довірчі інтервали для різниці між методами лікування, середньоквадратичними засобами були розраховані для трансформованого C_{max} . AUC _{0-t} та AUC _{0-inf} · Аналіз співвідношення Ln-трансформованого C_{max} . AUC _{0-t} та AUC _{0-inf} · розраховували для тестових та еталонних рецептур. Різницю LSM розраховували для Ln-трансформованого C_{max} та AUC _{0-t} Софосбувіру
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Всі добровольці, що взяли участь та закінчили дослідження, були азіатами, а вік випробовуваних становив від 19 до 44 років (обидва віки включно). Середній зріст випробовуваних становив 167,6 см, а середня вага 67,4 кг. ІМТ обстежуваних випробовувався в межах від 18,50 до 29,52 кг / м ² із середнім значенням 23,97 кг / м ² .
20. Результати ефективності	Підсумок параметрів біоеквівалентності Гепцинату (софосбувіру) наведено нижче

Короткий зміст параметрів біоеквівалентності C_{max} Гепцинату (софосбувіру) (нг / год / мл) та AUC_{0-t} (нг / год / мл)

Параметр	Середнє значення геометричної найменшої площі (GLSM)				Коефіцієнт	90% CI
	N	Тестовий продукт (A)	N	Довідковий продукт (B)		
C_{max} (нг / мл)	41	761.548	82	792.565	96.09	(81.01,113.96)
AUC_{0-t} (нг / год / мл)	41	1397.943	82	1387.699	100.74	(94.15,107.79)

21. Результати безпеки

Суб'єкти під час дослідження контролювались щодо побічних реакцій. Наприкінці дослідження було проведено оцінку безпеки після дослідження, яка включала гематологію та клінічну біохімію. Всього було зареєстровано три побічні реакції. Повідомлялося про три несприятливі побічні реакції у 3 (7,1%) суб'єктів серед 42 учасників дослідження. Жодні із повідомлених несприятливих побічних реакцій, про які повідомлялося в дослідженні, не були серйозними побічними реакціями.

22. Висновок (заключення)

Досліджуваний препарат Гепцинат (софосбувір), таблетки, вкриті плівковою, 400 мг, виробництва NATCO Pharma Limited, Індія є біоеквівалентним препаратом порівняння Sovaldi® (софосбувір), таблетки вкриті плівковою оболонкою, 400 мг, виробництва Gilead Sciences, Inc., США, у здорових, дорослих людей після прийняття їжі.

Заявник (Натко
Фарма Лімітед)

(підпис)

Санджів Кумар Бхагат
(П. І. Б.)



до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ГЕПЦИНАТ / НЕРСІНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболочкою, по 400 мг (Міжнародна непатентована назва: софосбувір)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	○	так	●	ні	<p>Препарат ГЕПЦИНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболочкою, по 400 мг (Міжнародна непатентована назва: софосбувір), генеричний лікарський засіб, виробництва Натко Фарма Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб. Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного</p>

					<p>досьє на генеричні лікарські засоби. Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості діючої речовини софосбувір є добре відомими. Заявник не надає ніяких додаткових доклінічних досліджень, окрім огляду фармакологічних та токсикологічних властивостей, описаних у наукових літературних джерелах.</p>
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	<p>Софосбувір є нуклеотидними проліками 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридинового монофосфату, який внутрішньоклітинно перетворюється на активний трифосфат уридину в тканинах. Софосбувір є специфічним інгібітором неструктурного білка 5B (NS5B) вірусу гепатиту С (ВГС), який виявляє потужне інгібування реплікації ВГС-реплікатону рибонуклеїнової кислоти (РНК) <i>in vitro</i>.</p>				
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Софосбувір та його метаболіт мають низький потенціал цитотоксичності, пов'язаної з мітохондріями, оскільки вони не впливали на синтез мітохондріальної дезоксирибонуклеїнової кислоти (мтДНК) або виснажували цитохром с оксидазу в лініях клітин людини при найвищих тестованих концентраціях. Крім того, активний метаболіт трифосфату не пригнічував ДНК-полімерази людини α, β та γ, або РНК-полімеразу II ($IC_{50} > 200$</p>				

мкМ). Метаболіт також був слабким субстратом для мітохондріальної РНК-полімерази порівняно з іншими інгібіторами нуклеотидів ВГС. Софосбувір також не демонстрував потенціал індукції чи інгібування щодо панелі з 171 рецепторів, ферментів та іонних каналів при 10 мкМ (5,3 мкг / мл).

3) фармакологія безпеки

In Vitro дослідження hERG із Софосбувіром:

оцінювали при тестових концентраціях приблизно 5,3 і 159 мкг / мл (10 і 300 мкМ відповідно) на його здатність інгібувати опосередкований hERG-калієвий струм у клітинах HEK293, що експресують клоновані канали hERG. Софосбувір не інгібував струм hERG при 5,3 мкг / мл, але інгібував струм hERG приблизно на 13% при 159 мкг / мл. Виходячи з цих результатів, вважалось, що препарат не має значущого впливу на hERG-опосередкований струм.

In Vitro дослідження hERG із PSI-352707:

Оцінювали при тестових концентраціях приблизно 4,1, 41 та 123 мкг / мл (10, 100 та 300 мкМ відповідно) за його здатність інгібувати опосередкований hERG-калієвий струм у клітинах HEK293, що експресують клоновані канали hERG. Препарат інгібував струм hERG приблизно на 5% при 123 мкг / мл.

Дослідження фармакології безпеки одноразового перорального CV у собак, що контролюються телеметрією:

Метою цього дослідження було оцінити вплив перорально введеного софосбувіру на функцію CV у собак породи Бігль. Для цього одній групі з 6 собак (3/стать) вводили порожні желатинові капсули або Софосбувір при 100, 300 та 1000 мг / кг у латинському квадраті схрещеного дизайну з приблизно 7 днями між дозами. Собак спостерігали за клінічними ознаками токсичності двічі на день та через 4 та 24

години після кожної дози. Частота серцевих скорочень, артеріальний тиск (систоличний, діастолічний та середній), пульсовий тиск, ЕКГ-хвилі та температура тіла реєструвались протягом 30-секундних інтервалів кожні 10 хвилин приблизно від 1 години до приблизно 24 години після кожної дози. Єдиною клінічною ознакою, пов'язаною з ліками, було блювання при ≥ 300 мг / кг. Софосбувір не впливав негативно на серцевий ритм, артеріальний тиск (систоличний, діастолічний і середній), пульсовий тиск, температуру тіла або параметри ЕКГ (QT та частоти серцевих скорочень, скоригованих QT) на будь-якому рівні дози. Виходячи з цих результатів, NOAEL вважався 1000 мг / кг, що є найвищою дозою.

Дослідження фармакології безпеки одноразової пероральної респіраторної дози у щурів:

Завданням цього дослідження було оцінити вплив перорально введеного софосбувіру на дихальну функцію щурів. Для цього групи з 10 щурів (5/стать) отримували разові пероральні дози носіїв 100, 300 та 1000 мг / кг. Щурів спостерігали двічі на день щодо смертності та захворюваності, зафіксували клінічні ознаки. Для вимірювання параметрів дихальної функції кожного щура поміщали в плетизмограф з відкритою головою та закритою шиєю, де частоту дихання та приплив вимірювали протягом принаймні 5 годин після дозування, і ці дані були використані для обчислення хвилинного обсягу. Софосбувір не виявляв клінічних ознак, які вважаються несприятливими або впливають на частоту дихання, дихальний об'єм або хвилинний обсяг при будь-якому рівні дози. Виходячи з цих результатів, NOAEL вважався 1000 мг / кг, що є найвищою введеною дозою.

4) фармакодинамічні взаємодії

Внутрішньоклітинна активація софосбувіру опосередковується низькою спорідненістю та гідролазою високої

ємності (наприклад, CES1, CatA, HINT-1) та фосфорилуванням нуклеотидів (наприклад, кіназа UMP-CMP, кіназа NDP), які, як вважають, не піддаються інгібуванню препаратами які можуть застосовуватися одночасно пацієнтам із ВГС. Софосбувір не є значущим субстратом, інгібітором або індуктором ферментів CYP450, але є субстратом (але не інгібітором) Pgp та BCRP. Таким чином, на абсорбцію софосбувіру може впливати спільне застосування індукторів або інгібіторів цих транспортерів. Переважаючий циркулюючий метаболіт, не був інгібітором або субстратом метаболізуючих ферментів та транспортерів.

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації

Дані недоступні.

2) всмоктування

Пероральна біодоступність та частка абсорбованого софосбувіру оцінювались відповідно до ~10 та 40% відповідно у собак чоловічої статі після введення в організм [5% етанолу, 55% PEG400 та 40% цитратного буфера (pH 3,5)]. Ця різниця між біодоступністю та поглиненою фракцією обумовлена високою печінковою екстракцією софосбувіру (~ 75%). Хоча абсолютна пероральна біодоступність не була визначена для інших видів (внутрішньовенне дозування не проводилось), системна експозиція софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів була надійною, що свідчить про те, що абсорбція софосбувіру була достатньою для досягнення адекватних рівнів циркулюючої експозиції в дослідженнях токсикології, представлених на цих видах. Пероральні значення T_{max} для софосбувіру у собаки варіювали приблизно від 0,3 до 3 годин (залежно від носія / рецептури та рівня дози), але їх не можна було виміряти у мишей та щурів через нестабільність у

	<p>крові софосбувіру.</p>
<p>3) розподіл</p>	<p>Тканинний розподіл софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів було досліджено за допомогою кількісної авторадіографії всього тіла у пігментованих самців (Long-Evans) та непігментованих щурів (Sprague-Dawley) після одноразової дози ^{14}C-софосбувіру в 20 мг / кг. Не виявлено помітних відмінностей між пігментованими та не пігментованими щурами. У щурів Sprague-Dawley (вимірювались в 1, 8, 24, 48 і 144 години) концентрація софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів у печінці становила ~13 і 15 разів більше, ніж у плазмі через 1 та 8 годин після дози, за 24 години було менше 3%, ніж за 1 годину, і було нижче рівня виявлення на 144 години. Концентрація софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів у серці (міокард) була в ~3 та 4 рази більша від плазми через 1 та 8 годин після дози і була нижчою за рівень виявлення на 24 години. Окрім печінки, найвищі концентрації вимірювали в аліментарному каналі, лімфатичній та видільній системах.</p> <p>Концентрація софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів становила менше 50% плазми (у всі моменти часу) лише у кісткових, очних кришталиках та насінних пухирцях. Через 48 годин після дози софосбувір та пов'язані з ним метаболіти були майже повністю відсутні у тканинах, і їх можна було виявити лише у значних кількостях в харчовому каналі та сечовому міхурі.</p> <p>Перенесення плаценти та розподіл тканин софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів оцінювали за допомогою кількісної авторадіографії всього тіла вагітним та / або невагітним щурам Sprague-Dawley, яким вводили певну пероральну дозу 20 мг / кг ^{14}C-софосбувіру та жертвували різними післядозовими дозами моменти часу. Єдиною суттєвою різницею розподілу тканин серед материнської вагітності,</p>

виявленої у невагітних проти вагітних, був розподіл у матці у невагітних жінок (відношення тканини до плазми ~16). Однак не було виявлено помітних відмінностей розподілу тканин у жіночій статі порівняно з самцями щурів. У вагітних жінок (вимірювались через 1, 4, 8, 24, 48, 72, 96 та 120 годин) концентрація софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів у печінці становила ~13-51 рази, ніж у плазмі крові від 1 до 8 годин після дози та через 24 години після дози було менше 5%, ніж за 1 годину після дози. Концентрації софосбувіру та споріднених з ними метаболітів у серці були менше, ніж у плазмі крові в усі моменти часу, тоді як концентрації в жіночих репродуктивних органах були подібними або меншими, ніж у плазмі. Подібно до самців щурів, найвищі концентрації вимірювали в аліментарному каналі, лімфатичній та видільній системах з найнижчими концентраціями, які спостерігаються у ЦНС, кістках, очниці та жировій (білій) тканині. Радіоактивність походження софосбувіру була виявлена в навколоплідних водах, плаценті, крові плода, мозку та печінки з максимальними концентраціями, що спостерігалися через 4 години після дози. Рівень крові та мозку у плоді був вищим, ніж у вагітних, тоді як рівень тканини печінки плода був лише ~1/10-й, ніж спостерігається у печінці.

4) метаболізм

Софосбувір був стабільним у симуляції шлункової та кишкової рідини, цільної крові собак та мавп, цільної крові та плазми у людини, але був нестабільним ($t^{1/2} < 0,25$ год) у крові щурів та мишей та у фракціях S9 печінки людини ($t^{1/2} < 0,4$ год). Вважається, що нестабільність крові у гризунів пояснюється високою естеразною активністю, яка також виникає в умовах *in vivo*, враховуючи низьку системну експозицію гризунів порівняно з собаками. Важливо, що у

плазмі та сечі щурів, собак, людини та людини не виявлено ізомерної конверсії між софосбувіром та метаболітом. Софосбувір метаболізується за допомогою послідовних гідролітичних стадій [розщеплення ефіру карбоксилестеразою (CES)1 або катепсином А (Cat-A) та розщепленням фосфорамідату шляхом гістидинового триад-нуклеотидного зв'язуючого білка 1 (HINT1)] з подальшими послідовними етапами фосфорилування через біоцитоподібний шлях піримідину кінази UMP-CMP і NDP).

Дефосфорилування Софосбувіру в тканинах (може також виникати в крові, оскільки незначна кількість лікарського засобу, виявленого в плазмі та / або сечі у людини, собак та щурів) призводить до отримання похідного нуклеозиду, яке може бути випущено в обіг. Хоча вважається, що фосфорилування похідного нуклеозиду є неефективним, оскільки нуклеозидне похідне не має активності (EC₉₀ > 78 мкМ) в аналізах *in vitro* на реплікон ВГС. Схоже, що поглинання тканиною похідного нуклеозиду може відбутися принаймні певною мірою *in vivo*, на підставі досліджень розподілу плода, але наявність фосфорильованих метаболітів не досліджувалося.

Щури, миші, собаки та мавпи циномольгуса досягли вимірної експозиції печінки до софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів, виявлені також у плазмі. Хоча первинні гепатоцити людини є більш ефективними при продукуванні активної трифосфорильованої форми, ніж види, що використовуються для досліджень з токсикології. Щури та собаки досягли сильного опромінення печінки при призначенні одноразової дози препарату 50 мг / кг. При такому рівні дозування миші та мавпи циномольгуса не змогли виробляти вимірюваних кількостей трифосфорильованої форми, незважаючи на адекватну системну та печінкову

обробку софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів, що дозволяє припустити, що метаболічна конверсія у активний метаболіт не є ефективною у цих видів *in vivo*. Ці дослідження давали трифосфорильовану форму в печінці концентрації ~4 та 20 мкМ у щурів та собак відповідно, але <0,1 мкМ у мишей та мавп. Хоча набагато менш ефективні, ніж щури, миші виробляли трифосфорильовану форму при введенні більш високих рівнів дози софосбувіру (≥ 500 мг / кг). *in vitro* IC₅₀ трифосфорильованої форми становить ~0,7-2,6 мкМ.

5) виведення

Екскрецію оцінювали на мишах-самцях, щурах, собак та канюльованих жовчних протоках самців щурів, які вводили певну пероральну дозу 20 мг / кг ¹⁴C-софосбувіру. Загальне відновлення радіоактивності становило від ~85% у мишей до 97% у собак. Елімінація метаболітів, пов'язаних з софосбувіром, відбувається насамперед за рахунок ниркової екскреції похідного нуклеозиду з сечею із середнім відновленням сечі ~72, 63, 66 та 81% у неушкоджених та канюльованих щурів, мишей та собак відповідно. Крім того, ~18, 14 та 2% матеріалу, пов'язаного з софосбувіром, було вилучено у калі щурів, мишей та собак відповідно, з канюльованими щурами, що виключали 6% загальної дози софосбувіру в жовчі.

Перенесення софосбувіру та пов'язаних з ним метаболітів у молоці оцінювали у годуючих щурів Sprague-Dawley, які вводили разову 20 мг / кг пероральної дози ¹⁴C-софосбувіру в післяпологовий день 2 (вимірювались через 1, 6, 24 та 72 години). Співвідношення молока та плазми для матеріалу, пов'язаного з софосбувіром було 0,1 та 0,8 через 1 та 24 години після дози відповідно. Концентрація матеріалу, пов'язаного з софосбувіром, у молоці досягала максимальної концентрації через 1 годину після дози, через 24 години становила ~6%, ніж за 1 годину і була нижчою для

	<p>виявлення на 72 години. Матеріал пов'язаний із софосбувіром, оцінювався у цуценят 24 години після дози в печінці (відношення тканини до материнської плазми ~0,3) та від 6 до 96 годин після дози в ШКТ (співвідношення тканини до материнської плазми ~4,5 за 24 години), але не в нирках чи легенях. Максимальна концентрація матеріалу, пов'язаного з софосбувіром, в шлунково-кишковому тракті (48 годин після дози) була приблизно еквівалентна максимальному рівню плазми у матері. Більшість матеріалів, пов'язаних з софосбувіром, що вводяться малятам у молоці, є похідними нуклеозидів.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Внутрішньоклітинна активація софосбувіру опосередковується низькою спорідненістю та гідролазою високої ємності (наприклад, CES1, CatA, HINT-1) та фосфорилуванням нуклеотидів (наприклад, кіназа UMP-CMP, кіназа NDP), які, як вважають, не піддаються інгібуванню препаратами які можуть застосовуватися одночасно пацієнтам із ВГС. Софосбувір не є значущим субстратом, інгібітором або індуктором ферментів CYP450, але є субстратом (але не інгібітором) Pgp та BCRP. Таким чином, на абсорбцію софосбувіру може впливати спільне застосування індукторів або інгібіторів цих транспортерів. Переважаючий циркулюючий метаболіт, не був інгібітором або субстратом метаболізуючих ферментів та транспортерів.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Дані недоступні.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Пілотне дослідження одноразової токсичності (не-GLP) для пероральної токсичності проводилось у щурів, яким вводили препарат у дозах 50, 300 або 1800 мг / кг або контрольних засобів (30% PEG 400, 30% Tween 20, 20% кукурудзяної олії та 20% води) (3/стать/група) і</p>

	<p>спостерігалось протягом 14 днів. Софосбувір не призводив до смертності, клінічних ознак токсичності, зміни набору маси тіла, макроскопічних патологічних знахідок або змін маси органів (печінки, нирок) при будь-якому рівні дози. Виходячи з цих обмежених кінцевих показників, NOAEL вважався 1800 мг / кг. Системну та печінкову ефективність софосбувіру та його метаболітів оцінювали у тварин із ТК (10/стать/група), у той час як у головних досліджуваних тварин визначали лише опромінення печінки.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>У 28-денному дослідженні пероральної токсичності з 14-денним періодом відновлення (5/стать/група) було проведено у щурів (10/стать/група), які отримували добові дози засобу (95% ПЕГ 400, 5% між 80) або Софосбувіру при 20, 100 або 500 мг / кг. NOAEL вважався 500мг / кг / доба. Несприятливі ефекти, пов'язані з софосбувіром, обмежувались клінічними ознаками (підвищена частота фарбування навколо рота та носа, м'який кал та водяниста діарея у однієї або обох статей), що вирішили періоди дозування. При 500 мг / кг / доба у жіночої статі спостерігалось значне збільшення активності CYP3A1 / 2, що було пов'язано з дещо більшою середньою масою печінки. У чоловічої статі активність CYP2A1 збільшувалася до 90%, в той час як зниження NADPH-цитохрому С та активність CYP2C11 були дещо нижчими порівняно з контролями.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p><i>Застосування разом з Рибавірином та / або Пег-інтерфероном альфа:</i></p> <p>Показано, що рибавірин був генотоксичним у кількох дослідженнях <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. Рибавірин не був онкогенним в 6-місячному трансгенному дослідженні на мишах p53+/- або дворічному дослідженні канцерогенності на щурах. Дивіться монографію продукту щодо рибавірину. Софосбувір, який вводився як діастереомерна суміш, не був</p>

	<p>генотоксичним у аналізі на бактеріальну мутагенність, в тесті на аберацію хромосом <i>in vitro</i> з використанням лімфоцитів периферичної крові людини та в аналізі на мікронуклеус <i>in vivo</i>.</p> <p>Діастереомерна суміш SOF виявилася негативною <i>in vitro</i> в аналізі зворотної мутації <i>Salmonella typhimurium</i> та в тесті на аберацію хромосоми ссавців, проведеному в первинних лімфоцитах людини.</p>
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Аналіз <i>in vivo</i> хромосомної аберації у миші також був негативним.
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності на мишах і щурах не вказують на будь-який потенціал канцерогенності софосбувіру, що вводиться у дозах до 600 мг / кг / доба мишам та 750 мг / кг / доба у щурів. Опромінення трифосфорильованої форми в цих дослідженнях було в 30 разів (миша) та в 15 разів (щур) вищим, ніж клінічне опромінення при 400 мг софосбувіру.
довгострокові дослідження	Дані недоступні.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані недоступні.
додаткові дослідження	У 28-денному дослідженні токсичності та токсикокінетичного перорального дослідження на щурах (10 мг / стать / група) шляхом введення добових доз 100, 500 мг / кг / добу (дві різні партії). Метою цього дослідження було визначити потенційні домішки в софосбувірі шляхом порівняння результатів токсичності та ТК безпосередньо з тими, що використовують іншу партію. Стандартні кінцеві показники токсичності оцінювали, включаючи клінічні ознаки, офтальмологічний огляд, масу тіла, споживання їжі, гематологію, згортання крові, клінічну хімію, вибрану вагу органів та загальну гістопатологію.

	<p>Вважається, що NOAEL становить 500 мг/кг (AUC_{last} 58 мкг/мл для трифосфорильованого метаболіту) для обох партій.</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Софосбувір не впливав на життєздатність ембріональних плодів або на фертильність при оцінці щурів. Не виявлено тератогенних ефектів у дослідженнях токсичності розвитку щурів та кроликів із застосуванням софосбувіру. Софосбувір не мав несприятливих наслідків для поведінки, розмноження чи розвитку нащадків у дослідженні перед та післяпологового розвитку щурів. При найвищій випробуваній дозі вплив переважаючого циркулюючого метаболіту був принаймні у 8 разів більшим, ніж у людини, у рекомендованій клінічній дозі.</p> <p>Вважається, що NOAEL для раннього ембріонального розвитку становить 500 мг / кг / доба, оскільки суттєвих наслідків не спостерігалось. Відмічалася підвищена частота різних клінічних ознак, включаючи м'який кал / діарею та вологі та / або плями у роті, ніздрях, поверхні тіла та / або аногенітальній ділянці у чоловічої та жіночої статей на всіх або більшості рівнях дози. Крім того, у жінок було описано підвищену частоту неохайного та зневодненого вигляду при дозі 500 мг / кг / доба.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p><i>Ембріонально-плодові дослідження</i> проводили за допомогою SOF у щурів та кроликів. У щурів SOF не впливав на внутрішньоутробний ріст та виживання (середня кількість та / або пропорцію посліду життєздатних плодів, втрату після імплантації та маса тіла плоду). Ефектів на зовнішню, вісцеральну та скелетну морфологію плода не спостерігалось при рівнях дози до 500 мг / кг / доба. Тому NOAEL для матері та плода вважався 500 мг / кг. При цій дозі материнська AUC_{0-24} для трифосфорильованої форми</p>

метаболіту в день гестації (GD) 18 становила 72 мкг / год / мл, а GD6 34 мкг / год / мл. У порівнянні з середньою AUC при рекомендованій клінічній дозі (400 мг), межа впливу трифосфорильованої форми NOAEL у цьому дослідженні становить 10. Вагітні кролики переносили добові дози перорального прийому SOF до 300 мг / кг у період основного органогенезу без будь-якого несприятливого впливу на вагітних чи плодів, що розвиваються. NOAEL для токсичності для розвитку вважався 300 мг / кг / добу, що спричинило системну експозицію 8,66 та 200 мкг · год / мл для SOF та його метаболіту трифосфорильованої форми відповідно, що відповідає межі впливу для SOF та метаболіту 10 і 28, відповідно, порівняно із середнім значенням AUC при рекомендованій клінічній дозі (400 мг).

пренатальна і постнатальна токсичність

У дослідженні пренатального та постнатального розвитку, проведеного на щурах, не було відзначено побічних ефектів, пов'язаних із SOF, у жіночої статі F0 при будь-якому рівні дозування під час гестації та лактації та післяпологової виживаності F1, ваги тіла, орієнтирів розвитку, реакції стресу, рухової активності, навчання та пам'яті та репродуктивні показники не впливали. Внутрішньоутробний ріст та виживання плодів F2 також не були під впливом. Жодних зовнішніх вад розвитку або змін розвитку, пов'язаних з SOF, не було відзначено у плодів F2. Тварини не піддавалися значному рівню SOF, тоді як вплив метаболіту було в 12 разів більше очікуваного максимального клінічного опромінення в дамбах F0 після впливу 500 мг / кг / доба в день лактації (ЛД) 10 (AUC₀₋₂₄ 83 мкг / год / мл) і ~6 разів при GD6 (AUC₀₋₂₄ 40 мкг · год / мл). Було виявлено, що F1 цуценят піддаються значному, але приблизно в 50 разів нижчому рівню метаболіту (AUC₀₋₂₄ 1,5 мкг · год / мл у групі 500 мг / кг / доба) післяпологового дня (PND) 10, але не піддавалися впливу спорідненого

	метаболіту.
дослідження, в яких препарат вводять нащадкам (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	У дослідженні токсичності розвитку ембріофеталу агенезія хребців у 1 з 297 обстежених плодів (HD) та Мікрофтальмія у 1 із 135 обстежених плодів (LD). Основні зміни судин у 2 із 138 (носій) та 1 із 140 (HD) плодів, що обстежуються. 74% коливань скелета спостерігалися при 500 мг / кг.
б) місцева переносимість	Прогнозується, що SOF є не корозійним / несильним подразником очей на основі результатів дослідження <i>in vitro</i> тесту непрозорості та проникності рогової рогатої худоби та класифікується як «не подразник» у дослідженні дерматичного подразнення у кроликів. Крім того, результати місцевого аналізу лімфатичних вузлів свідчать, що SOF не є шкірним сенсibilізатором.
7) додаткові дослідження токсичності:	Фототоксичність Не проводилося дослідження фототоксичності при застосуванні софосбувіру. Це прийнятно, оскільки відомо, що софосбувір не поглинає світло в межах від 290 до 700 нм і оскільки накопичення в шкірі шкіри або очей не виявлено.
антигенність (утворення антитіл)	Дані недоступні.
імунотоксичність	Дані недоступні.
дослідження механізмів дії	Це ненав'язковий аналог ланцюгового закінчення трифосфату уридину (UTP), який інгібує синтез вірусної РНК після її включення в заражену вірусну РНК полімеразою РНК, залежної від ВГС NS5B.
лікарська залежність	Назва дослідження: 90-денне пероральне дослідження токсичності GLP для PSL-7977 у собак породи бігль із 4-тижневим

періодом відновлення.

Ключові результати дослідження: Токсичність PSI-7977 оцінювали у собак породи бігль (4/стать/група), які вводили пероральні дози 20, 100, 500 мг / кг або контрольні (порожня желатинова капсула) протягом 3 місяців з подальшим 4-тижневим періодом «відновлення» без лікування (2/ стать / група). У цьому дослідженні були оцінені всі стандартні кінцеві показники токсичності, включаючи клінічні ознаки, масу тіла, споживання їжі, офтальмологію, параметри ЕКГ, клінічну патологію, брутто та гістопатологію. NOAEL вважався 100 мг / кг / доба ($AUC_{last} \sim 89$ мкг / год для PSI-6206 протягом 90 днів), оскільки несприятливі результати, пов'язані з GI, складаються з чорних вогнищ на слизовій оболонці шлунка, що відповідають крововиливу пластини пілоричного шлунку був відмічений у одного представника чоловічої статі у дозі 500 мг / кг / доба.

Невелике зниження маси циркулюючого еритроциту (зниження на 12% RBC, Hct та Hb), очевидний результат придушення еритропоезу в кістковому мозку (зменшення кількості еритроїдних клітин та попередників, середній показник дозрівання еритроїду та співвідношення еритроїду / міелоїду) та збільшення ваги щитовидної залози (чоловіча стать) також спостерігали при 500 мг / кг / доба. Крім того, спостерігалось *дозозалежне збільшення частоти та захворюваності на блювоту та м'який стілець / діарею*, пов'язані з дуже незначним зниженням приросту маси тіла, при ≥ 100 мг / кг на добу. Ці дані про токсичність були відсутні у тварин, які «одужували».

токсичність метаболітів

Дані недоступні.

токсичність домішок

Домішки

Фенол, GS-566500, GS-606965 і GS-331007 є метаболітами SOF і вважаються

кваліфікованими за пропонованими рівнями лікарського засобу (0,5% при терміні зберігання). Запропоновані рівні специфікації 0,5% (при терміні зберігання), що дорівнює $\sim 0,04$ мг / кг / добу (2 мг / день / 50 кг), для лікарських засобів GS-607699 та GS 607670 у домішках та технологічних домішках GS-491241, GS-615014 і GS-617190, присутні в лікарській речовині, також вважаються прийнятними з токсикологічної точки зору.

Софосбувір та проміжні процеси, що утворюються при виробництві, оцінювали в кремнеземі на предмет потенційної генотоксичності за допомогою двох програм прогнозування токсичності, DEREK для Windows (Lhasa Ltd) та FDA Model Applier (Leadscope). Проміжні продукти синтезу вихідних матеріалів також були досліджені компанією DEREK. Набір генетичної токсичності програмного забезпечення Leadscope Model Applier призвів до позитивних прогнозів генотоксичності щодо софосбувіру та деяких проміжних процесів. Значна більшість цих структурних особливостей у попереджувальних проміжних продуктах були також виявлені в позитивному прогнозі на софосбувір. Однак, оскільки всі хіти структурних особливостей, визначені Leadscope, для проміжних процесів, або відображаються з тими ж ознаками, які були визначені Leadscope щодо софосбувіру або були зроблені висновки, що цілком неправдоподібні при оцінці з використанням обґрунтованих хімічних принципів, програмне забезпечення Leadscope Model Applier було зроблено не для забезпечення надійного прогнозування генетичної токсичності для процесу софосбувіру. Це додатково було підтримано оцінкою DEREK для софосбувіру, проміжних процесів та попередників вихідних матеріалів, які не виявили структурних сповіщень, окрім попередника GS-606978. Таким чином, єдиним з'єднанням, виявленим в результаті скринінгу кремнію, яке може бути потенційною

	<p>генотоксичною домішкою, було визначено хлорид GS-606978. Продувні дослідження та аналіз партії показують, що GS-606978 ефективно продувається та розкладається в процесі виробництва софосбувіру. Піки до 50 000 проміле очищали до менше ніж 0,50 проміле, коли проводили через репрезентативний процес. Отримані результати показують, що навіть якби GS606978 був присутній у вихідному матеріалі на межі для невизначеної домішки (не більше [NMT] 0,15%), він був би очищений набагато нижче межі токсикологічного занепокоєння (ТТС) 1,5 мкг / на день або 3,75 проміле для добової дози 400 мг софосбувіру.</p>
інше	<p>Дозвільні дослідження токсичності</p> <p>14-денні дослідження подолання токсичності, що порівнюють ізомерну суміш (PSI-7851) з одиничним ізомером SOF (PSI-7977), також проводили на щурах та собаках. Ніяких відмінностей не виявлено, і в обох дослідженнях було виявлено, що профілі токсичності та системної дії були подібними для PSI-7851 та PSI-7977. Під час дослідження щурів у одного самця, отриманого PSI-7851, спостерігалось мінімальне переродження міофібри, розташоване на верхівці серця. Оскільки ця знахідка була оцінена як мінімальна і може бути проявом кардіоміопатії, що виникає спонтанно у щурів, це може бути випадковим і не пов'язаним із PSI-7851. Цей висновок додатково підтверджується історичними контрольними даними щодо захворюваності на кардіоміопатію в межах одного штаму щурів з контрактної лабораторії. Відсоток контрольних тварин чоловічої статі, що мали кардіоміопатію, в рамках дослідження коливався від 0% до 33%, тоді як у 14-денному дослідженні з щурами із застосуванням GS-9851 та SOF одноразова частота кардіоміопатії у групі GS-9851 становила 10%, що знаходиться в межах історичного контролю лабораторії.</p>

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Софосбувір - проліки, які гідролізуються до проміжної форми фосфорильованої внутрішньоклітинно та до активної трифосфатної форми з активністю щодо полімерази ВГС NS5B РНК. Значного пригнічення діючих полімераз активним метаболітом помічено не було.

Софосбувір також не мав помітних ефектів на моніторинг параметрів для дослідження мітохондріальної токсичності в клітинних аналізах. Скринінг на вторинну активність проводили за допомогою ізомерної суміші та метаболіту GS-331007 в концентраціях 10 мкМ. З доклінічної точки зору дані в цілому дали адекватну характеристику первинної фармакології софосбувіру та його основних метаболітів.

Дані РК та токсикокінетики із софосбувіром здаються загалом достатніми. Оцінка потенційної токсичності софосбувіру, як загальної, так і репродуктивної, може бути порушена видовими відмінностями, таким чином, що існує невизначеність щодо ступеня впливу як софосбувіру, так і активного метаболіту трифосфату. На відміну від вихідного лікарського засобу софосбувір не виявляється у плазмі гризунів, ймовірно, через високу естеразу.

Софосбувір здавався загалом добре переносимим у загальних дослідженнях токсичності на щурах та собаках до 9 місяців. У дослідженнях токсичності при високих дозах відзначалися ефекти в шлунково-кишковому тракті, печінці та гематологічній системі. Репродуктивну токсичність досліджували у щурів та кроликів, і хоча не було виявлено відповідного потенціалу для несприятливих репродуктивних ефектів, велика доза, ймовірно, була неоптимальною у цих дослідженнях.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* на генотоксичний потенціал були негативними та відповідали низькому мутагенному потенціалу софосбувіру.

Тривалі дослідження канцерогенності на мишах і щурах не показали канцерогенного потенціалу для софосбувіру. Єдиним з'єднанням, виявленим за допомогою силіконічного скринінгу технологічних проміжних продуктів та попередників, які можуть бути потенційною генотоксичною домішкою, було встановлено, що хлорид GS-606978, який був показаний, очищений набагато нижче межі ТТС, що становить 1,5 мкг / добу, навіть якщо він присутній у вихідному матеріалі на граничному рівні для невизначеної домішки (НМТ 0,15%).

Огляд доклінічних даних, доступних для софосбувіру, дав адекватну характеристику первинних фармакологічних та токсикологічних властивостей сполуки і загалом не вказує на серйозні проблеми, що можуть викликати занепокоєння.

Заявник (Натко
Фарма Лімітед)

(підпис)

Санджів Кумар Бхагат
(П. І. Б.)

