

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
07.11.2018 № 2032
Реєстраційне посвідчення
№UA/17060/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ 48

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СОФГЕН-Л
(SOFGEN-L)

Склад:

діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry II Brown 85F565007 (спирт полівініловий, поліетиленгліколь, титану діоксид, тальк, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: коричневі, капсулоподібної форми двоопуклі зі скошеними краями таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом «Н» з одного боку і «L18» з протилежного боку.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії.
Код АТХ J05A P51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збірки віріонів ВГС. Оскільки NS5A не має ферментативної активності, біохімічне підтвердження інгібування NS5A під дією ледіпасвіру на даний час неможливе. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу. Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5A ВГС, необхідної для реплікації вірусу.

Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка у результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинааналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатора синтезу. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором РНК-полімери- та РНК-полімераз людини та не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Handwritten signature]

Противірусна активність

Значення EC_{50} ледіпасвіру та софосбувіру стосовно повноланцюгових або химерних репліконів, що кодують послідовності NS5A та NS5B у клінічних культурах, наведені у таблиці 1. Додавання сироватки крові людини у концентрації 40 % не впливало на противірусну активність софосбувіру, проте в 12 разів знижувало противірусну активність ледіпасвіру проти репліконів ВГС генотипу 1a.

Таблиця 1. Активність ледіпасвіру та софосбувіру проти химерних репліконів

Реплікони генотипу	Активність ледіпасвіру (EC_{50} , нмоль)		Активність софосбувіру (EC_{50} , нмоль)	
	Стабільні реплікони	Перехідні реплікони NS5A, медіана (діапазон) ^a	Стабільні реплікони	Перехідні реплікони NS5B, медіана (діапазон) ^a
Генотип 1a	0,031	0,018 (0,009–0,085)	40	62 (29–128)
Генотип 1b	0,004	0,006 (0,004–0,007)	110	102 (45–170)
Генотип 2a	21–249	-	50	29 (14–81)
Генотип 2b	16–530 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 3a	168	-	50	81 (24–181)
Генотип 4a	0,39	-	40	-
Генотип 4d	0,60	-	-	-
Генотип 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Генотип 6e	264 ^b	-	-	-

^a Перехідні реплікони, що містять NS5A або NS5B, виділені у пацієнтів.

^b Химерні реплікони, що несуть гени NS5A з генотипів 2b, 5a, 6a та 6e, використовували при вивченні ледіпасвіру, а химерні реплікони, що несуть гени NS5B з генотипів 2b, 5a або 6a, використовували при вивченні софосбувіру.

Резистентність

У культурах клітин

Реплікони ВГС зі зниженою чутливістю до ледіпасвіру були відібрані в культурах клітин для генотипів 1a і 1b. Знижена чутливість до ледіпасвіру була пов'язана із первинною NS5A заміною Y93H у генотипах 1a і 1b. Крім того, в репліконах у складі генотипу 1a виникло заміщення Q30E. Сайт-специфічний мутагенез RAV NS5A показав, що замінами, які призводять до >100- та ≤1000-кратної зміни чутливості до ледіпасвіру, є заміни Q30H/R, L31I/M/V, P32L та Y93T у генотипі 1a та P58D і Y93S у генотипі 1b; і замінами, що призводять до >1000-кратної зміни, є M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S у генотипі 1a та A92K і Y93H у генотипі 1b.

Реплікони ВГС зі зниженою чутливістю до софосбувіру відібрані у культурах клітин для різних генотипів, у тому числі 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру була пов'язана із первинною NS5B заміною S282T у репліконах усіх вивчених генотипів. Сайт-специфічний мутагенез заміщеного фрагменту S282T у репліконах 8 генотипів призвів до зниження чутливості до софосбувіру у 2-18 разів, та зниження здатності до вірусної реплікації на 89-99 % порівняно з відповідним диким типом.

У клінічних дослідженнях, генотип 1

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Handwritten signature

Результати сукупного аналізу пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір у дослідженнях 3 фази (ION-3, ION-1 та ION-2), показали, що 37 пацієнтів (29 з генотипом 1a та 8 з генотипом 1b) підходили для аналізу резистентності через вірусологічну невдачу або передчасне завершення прийому досліджуваного препарату, при вмісті РНК ВГС > 1000 МО/мл. Дані поглибленого секвенування NS5A та NS5B після початкового рівня (граничне значення аналізу 1%) були отримані для 37/37 та 36/37 пацієнтів відповідно.

Варіанти NS5A, асоційовані з резистентністю (ВАР), встановлені після початкового рівня в ізолятах від 29/37 пацієнтів (22/29 – генотипу 1a та 7/8 – генотипу 1b), які не досягли стабільної вірусологічної відповіді (СВВ). З 29 пацієнтів з генотипом 1a, придатних до аналізу резистентності, в 22 з 29 (76%) пацієнтів був наявний один або більше ВАР NS5A за координатами K24, M28, Q30, L31, S38 та Y93 на момент невдачі, причому в решти 7/29 пацієнтів на момент невдачі не виявлено жодного ВАР NS5A. Найбільш розповсюдженими варіантами були Q30R, Y93H та L31M. З 8 пацієнтів з генотипом 1b, придатних до аналізу резистентності, в 7/8 (88%) пацієнтів був наявний один або більше ВАР NS5A у положеннях L31 та Y93 на момент невдачі, причому в 1/8 пацієнтів на момент невдачі не виявлено ВАР NS5A. Найбільш розповсюдженим варіантом був Y93H. З 8 пацієнтів, в яких на момент невдачі були відсутні ВАР NS5A, 7 пацієнтів пройшли 8-тижневий курс лікування (n=3 з ледіпасвіром/софосбувіром; n=4 з ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином) і 1 пацієнт пройшов курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром тривалістю 12 тижнів. При аналізі фенотипів встановлено, що ізоляти пацієнтів, в яких виявлено ВАР NS5A на момент невдачі, після початкового рівня характеризуються зниженою чутливістю до ледіпасвіру від 20 до щонайменше 243 разів (найвища вивчена доза). Сайт-специфічний мутагенез заміщених фрагментів Y93H обох генотипів 1a та 1b, а також заміщених фрагментів Q30R та L31M генотипу 1a призвів до зниженої чутливості до ледіпасвіру (кратність змін EC₅₀ від 544 до 1677 разів).

Заміщений фрагмент S282T у NS5B, що визначає резистентність до софосбувіру, не був зареєстрований у жодному ізоляті при вірусологічній невдачі у дослідженнях 3 фази. Проте заміну NS5B S282T у сукупності з замінами NS5A L31M, Y93H та Q30L встановлено в одного пацієнта з невдачею через 8 тижнів лікування ледіпасвіром/софосбувіром у дослідженні 2 фази (LONESTAR). Цей пацієнт у подальшому пройшов повторний курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином протягом 24 тижнів та досяг СВВ після завершення лікування.

У дослідженні SIRIUS у 5 пацієнтів з вірусом генотипу 1 відзначений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром з одночасним використанням рибавірину або без нього. ВАР NS5A під час рецидиву були наявні у 5/5 пацієнтів (при генотипі 1a: Q30R/H + L31M/V [n=1] та Q30R [n=1]; при генотипі 1b: Y93H [n=3]).

У дослідженні SOLAR-1 у 13 пацієнтів з вірусом генотипу 1 відзначений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром, з одночасним застосуванням рибавірину. ВАР NS5A під час рецидиву були наявні в 11/13 пацієнтів (при генотипі 1a: лише Q30R [n=2], Y93C [n=1], Y93H/C [n=2], Q30R+H58D [n=1], M28T+Q30H [n=1]; при генотипі 1b: Y93H [n=3], Y93H/C [n=1]).

У клінічних дослідженнях, генотип 2, 3, 4, 5 та 6

ВАР NS5A: жоден пацієнт, інфікований генотипом 2, не мав рецидиву протягом клінічного дослідження, таким чином, дані щодо ВАР NS5A на момент невдачі відсутні.

У пацієнтів, інфікованих генотипом 3, у яких спостерігалася вірусологічна невдача, продукування ВАР NS5A (у тому числі збільшення кількості ВАР, присутніх на початковому рівні) в основному не спостерігалася на момент невдачі (n=17).

При інфікуванні генотипом 4, 5 та 6 тільки мала кількість пацієнтів пройшла оцінювання (всього 5 пацієнтів з невдачею). Заміна NS5A Y93C виникла при ВГС у 1 пацієнтами

(генотип 4), тоді як ВАР NS5A, присутні на початковому рівні, спостерігалися на момент невдачі у всіх пацієнтів.

ВАР NS5B: заміна NS5B S282T виникла при ВГС у 1/17 випадків невдачі при генотипі 3, а також при ВГС у 1/3, 1/1 та 1/1 випадків невдачі при генотипах 4, 5 та 6 відповідно.

Вплив варіантів, асоційованих із резистентністю ВГС на початковому рівні, на наслідки лікування

Генотип 1

Проведено аналіз для вивчення зв'язку між ВАР NS5A на початковому рівні та наслідками лікування. Результати сукупного аналізу у дослідженнях 3 фази показали, що в 16 % пацієнтів на початковому рівні встановлена наявність ВАР NS5A за популяцію або глибокою послідовністю незалежно від підтипу. ВАР NS5A на початковому рівні були більш вираженими у пацієнтів, у яких зареєстровано рецидив у дослідженнях 3 фази.

Після 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром без рибавіріну пацієнтів, які проходили терапію (група 1 дослідження ION-2), в 4/4 пацієнтів з ВАР NS5A на початковому рівні, у яких кратність змін при застосуванні ледіпасвіру становила ≤ 100 , досягли СВВ. У тій самій групі лікування усі пацієнти з ВАР NS5A, у яких кратність змін складала >100 , рецидив був у 4/13 (31 %) у порівняно з 3/95 (3 %) в пацієнтів без ВАР на початковому рівні або ВАР, який містив кратність змін ≤ 100 .

Після 12-тижневого курсу лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином у пацієнтів, з компенсованим цирозом (SIRIUS, n=77), які проходили терапію, 8/8 пацієнтів з ВАР NS5A на початковому рівні, які призвели до >100 -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру, досягли СВВ12.

Група ВАР NS5A, які призвели до >100 -кратного зсуву та спостерігалися у пацієнтів, були наступними заміщеннями у генотипі 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) або у генотипі 1b (Y93H). Частка таких ВАР NS5A на початковому рівні, встановлених шляхом поглибленого секвенування, коливалася від дуже низької (граничне значення для аналізу дорівнює 1 %) до високої (основна частина популяції з відібраними зразками плазми).

Заміщення S282T, асоційоване із резистентністю до софосбувіру, не було знайдено у послідовності NS5B на початковому рівні у будь-якого пацієнта у дослідженнях 3 фази, за популяцією або поглибленим секвенуванням. СВВ досягнуто у 24 пацієнтів (n=20 у випадку L159F+C316N; n=1 у випадку L159F та n=3 у випадку N142T), в яких на початковому рівні були наявні варіанти, асоційовані з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів NS5B.

Після 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином пацієнтів після трансплантації печінки з компенсованим захворюванням печінки (SOLAR-1) в жодного (n = 8) з пацієнтів, в яких на початковому рівні були наявні ВАР NS5A, що призводили до кратності змін при застосуванні ледіпасвіру у >100 , не було рецидивів. Після проведеного лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином протягом 12 тижнів серед пацієнтів з декомпенсованим захворюванням (незалежно від того, чи було проведено трансплантацію печінки) в 3/7 пацієнтів з ВАР NS5A, що призводили до >100 -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру, відзначено рецидив порівняно з 4/68 пацієнтів без ВАР на початковому рівні або з ВАР, що призводили до ≤ 100 -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру.

Генотипи 2, 3, 4, 5 та 6

З огляду на обмеженість дослідження, вплив початкового рівня ВАР NS5A на результат лікування пацієнтів із ХГС генотипу 2, 3, 4, 5 або 6 не був оцінений повною мірою. Жодних значних відмінностей між результатами лікування у разі присутності або відсутності ВАР NS5A на початковому рівні не спостерігалося.

Перехресна резистентність

Ледіпасвір був повною мірою активним стосовно асоційованого з резистентністю заміщення S282T у NS5B, причому усі асоційовані з резистентністю до ледіпасвіру заміщення у NS5A повною мірою підлягали дії софосбувіру. Як софосбувір, так і ледіпасвір були повною мірою активними стосовно заміщень, асоційованих із резистентністю до інших класів протівірусних препаратів прямої дії з відмінними механізмами дії, наприклад, нуклеозидних інгібіторів NS5B та протеазних інгібіторів NS3. Заміщення NS5A, що визначали резистентність до ледіпасвіру, можуть пригнічувати протівірусну активність інших інгібіторів NS5A.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому ледіпасвіру/софосбувіру ВГС-інфікованими пацієнтами медіана максимальної концентрації ледіпасвіру у плазмі крові спостерігалася через 4,0 години після введення. Поглинання софосбувіру відбувалося швидко, медіана максимальної концентрації у плазмі крові спостерігалася приблизно через 1 годину після прийому. Медіана максимальної концентрації GS-331007 у плазмі крові спостерігалася через 4 години після прийому.

За результатами аналізу популяційної фармакокінетики у ВГС-інфікованих пацієнтів встановлено, що у стаціонарному стані геометрично середня AUC_{0-24} ледіпасвіру ($n=2113$), софосбувіру ($n=1542$) та GS-331007 ($n=2113$) становили 7290, 1320 та 12 000 нг•год/мл відповідно. C_{max} ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 у стаціонарному стані становили 323, 618 та 707 нг/мл відповідно. AUC_{0-24} та C_{max} GS-331007 були подібними у здорових дорослих добровольців та ВГС-інфікованих пацієнтів. Порівняно зі здоровими добровольцями ($n=191$), у ВГС-інфікованих пацієнтів AUC_{0-24} та C_{max} ледіпасвіру були на 24 % та 32 % нижчими, відповідно. У діапазоні доз від 3 до 100 мг AUC ледіпасвіру зберігала пропорційність до дози. У діапазоні доз від 200 до 400 мг AUC софосбувіру та GS-331007 були майже пропорційні до дози.

Вплив прийому їжі

Порівняно зі станом натще, разовий прийом ледіпасвіру/софосбувіру разом з їжею з помірним або високим вмістом жирів призводив до підвищення AUC_{0-inf} софосбувіру приблизно у 2 рази, проте незначно впливав на C_{max} софосбувіру. Показники концентрації GS-331007 та ледіпасвіру не змінювались у присутності їжі будь-якого типу. Приймати препарат Софген-Л можна незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Ледіпасвір зв'язується білками плазми крові людини на >99,8 %. Після разового прийому здоровими добровольцями 90 мг [^{14}C]-ледіпасвіру співвідношення концентрації [^{14}C]-ледіпасвіру у крові та плазмі становило від 0,51 до 0,66.

Софосбувір зв'язується білками плазми крові людини приблизно на 61-65 %, і зв'язування не залежить від концентрації препарату у межах від 1 до 20 мкг/мл. Зв'язування GS-331007 у плазмі крові людини було мінімальним. Після разового прийому здоровими добровольцями 400 мг [^{14}C]-софосбувіру співвідношення концентрації [^{14}C]-софосбувіру у крові та плазмі становило приблизно 0,7.

Біотрансформація

In vitro не спостерігалася очевидного метаболізму ледіпасвіру ферментами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4 людини. Був наявний повільний оксидативний метаболізм, механізм якого не з'ясований. Після разового прийому [^{14}C]-ледіпасвіру у дозі 90 мг системна експозиція визначалася практично повністю початковим препаратом (> 98 %). Незмінений ледіпасвір також є основною сполукою, що виділяється з калом.

Софосбувір підлягає інтенсивному метаболізму у печінці з утворенням фармакологічно активного трифосфату нуклеозидного аналогу GS-461203. Активного метаболіту не

виявлено. Шлях метаболічної активації включає послідовний гідроліз карбоксильно-ефірного компонента, який піддається перетворенню під дією катепсину А або карбоксилестерази 1 людини та фосфорамідатному розщепленню нуклеотидзв'язуючим білком 1 з гістидиновими тріадами з подальшим фосфорилуванням шляхом біосинтезу піримідинових нуклеотидів. Результатом дефосфорилування є утворення нуклеозидного метаболіту GS-331007, який неможливо ефективно фосфорилувати, зі зниженою активністю до ВГС *in vitro*. У складі ледіпасвіру/софосбувіру GS-331007 визначає приблизно 85 % загальної системної експозиції.

Виведення

Після разового перорального прийому [¹⁴C]-ледіпасвіру у дозі 90 мг середнє загальне виведення [¹⁴C]-радіоактивних сполук з калом та сечею становило 87 %, причому основна частина радіоактивних речовин виводилася з калом (86 %). Незмінений ледіпасвір у складі калу становив у середньому 70 % введеної дози, окислений метаболіт M19 становив 2,2 % дози. На підставі цих даних можна стверджувати, що виділення незміненого ледіпасвіру з жовчю є основним шляхом виведення, а виділення нирками – другорядним шляхом (приблизно 1 %). Медіана термінального періоду напіввиведення ледіпасвіру у здорових добровольців після прийому ледіпасвіру/софосбувіру у стані натще становила 47 годин.

Після разового перорального прийому [¹⁴C]-софосбувіру у дозі 400 мг середнє загальне виведення дози перевищувало 92 %: приблизно 80 %, 14 % та 2,5 % виведення з сечею, калом та видихуванним повітрям відповідно. Основна частина дози софосбувіру, що виводилася з сечею, була у формі GS-331007 (78 %), тоді як 3,5 % виводилося у вигляді софосбувіру. Ці дані вказують на те, що нирковий кліренс є основним шляхом виведення GS-331007, причому більша частина виводилася шляхом активної секреції. Медіана термінального періоду напіввиведення софосбувіру та GS-331007 після прийому ледіпасвіру/софосбувіру становила 0,5 та 27 годин відповідно.

Ані ледіпасвір, ані софосбувір не є субстратами печінкових переносників-поглиначів, переносника органічних катіонів (OCT) 1, поліпептиду-переносника органічних аніонів (OATP) 1B1 або OATP1B3. GS-331007 не є субстратом ниркових переносників, у тому числі переносника органічних аніонів (OAT) 1, OAT3 або OCT2.

Потенціал ледіпасвіру/софосбувіру щодо впливу на інші лікарські препарати *in vitro*

При концентраціях, які досягалися в умовах клініки, ледіпасвір не виступав інгібітором клітинного транспортування у печінці, у тому числі стосовно OATP 1B1 або 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, переносника-екструзора лікарських препаратів та токсинів (MATE) 1, білка множинної медикаментозної резистентності (MRP) 2 або MRP4. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами переносників лікарських препаратів P-гр, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, і GS-331007 не є інгібітором OAT1, OCT2 та MATE1.

Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами або індукторами ферментів CYP або уридиндифосфатглюкуронозилтрансферази (УГТ) 1A1.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Расова приналежність та стать

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007 на підставі расової приналежності не спостерігалось. Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці софосбувіру або GS-331007 на підставі статі не спостерігалось. AUC і C_{max} ледіпасвіру були відповідно на 77 % та 58 % вищими у жінок, ніж у чоловіків, проте зв'язки між статтю та експозицією ледіпасвіру не були визнані клінічно значущими.

Пацієнти літнього віку

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доось
Узгоджено з матеріалами реєстраційного доось

Handwritten signature

Аналіз популяційної фармакокінетики, проведений серед ВГС-інфікованих пацієнтів, показав, що у межах проаналізованого вікового діапазону (від 18 до 80 років) вік не мав клінічно значущого впливу на експозицію ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007. У клінічні дослідження ледіпасвіру/софосбувіру включено 235 пацієнтів (8,6 % від загальної кількості пацієнтів) віком від 65 років.

Ниркова недостатність

Фармакокінетику ледіпасвіру вивчали за умови разового введення ледіпасвіру у дозі 90 мг ВГС-негативним пацієнтам з гострою нирковою недостатністю (рШКФ <30 мл/хв за формулою Кокрофта-Голта, медіана [діапазон] CrCl 22 [17-29] мл/хв). Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру між здоровими добровольцями та пацієнтами з гострою нирковою недостатністю.

Фармакокінетику софосбувіру вивчали у ВГС-негативних пацієнтів з легкою (рШКФ ≥ 50 та <80 мл/хв/1,73 м²), помірною (рШКФ ≥ 30 та <50 мл/хв/1,73 м²), важкою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) та пацієнтів із ТСНН, що вимагало гемодіалізу після разового введення софосбувіру у дозі 400 мг. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ >80 мл/хв/1,73 м²), AUC_{0-inf} софосбувіру була на 61 %, 107 % та 171 % вищою у разі легкої, помірної та важкої ниркової недостатності, причому AUC_{0-inf} GS-331007 була на 55 %, 88 % та 451 % вищою відповідно. У пацієнтів із ТСНН, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, AUC_{0-inf} софосбувіру була на 28 % вищою у разі прийому софосбувіру за 1 годину до гемодіалізу та на 60 % вищою у разі прийому софосбувіру через 1 годину після гемодіалізу. AUC_{0-inf} GS-331007 в пацієнтів із ТСНН, які приймали софосбувір за 1 годину до гемодіалізу і через 1 годину після нього, була щонайменше у 10 разів та у 20 разів вищою відповідно. GS-331007 ефективно виводиться під час гемодіалізу, причому коефіцієнт виведення становить приблизно 53 %. Після разового введення софосбувіру у дозі 400 мг протягом 4-годинного гемодіалізу виведено 18 % введеної дози софосбувіру. Безпечність та ефективність застосування софосбувіру пацієнтам із гострою нирковою недостатністю та ТСНН не встановлена.

Печінкова недостатність

Фармакокінетику ледіпасвіру вивчали за умови разового прийому ледіпасвіру у дозі 90 мг ВГС-негативними пацієнтами з гострою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією СРТ). Експозиція ледіпасвіру у плазмі крові (AUC_{inf}) була подібною у пацієнтів із гострою печінковою недостатністю та пацієнтів контрольної групи з нормальною функцією печінки. Аналіз популяційної фармакокінетики в ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що цироз не мав клінічно значущого впливу на дію ледіпасвіру.

Фармакокінетику софосбувіру вивчали після 7-денного прийому софосбувіру у дозі 400 мг ВГС-інфікованими пацієнтами з помірною та важкою нирковою недостатністю (клас В та С за класифікацією СРТ). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, AUC₀₋₂₄ софосбувіру була на 126 % та 143 % вищою у разі помірної та важкої печінкової недостатності, причому AUC₀₋₂₄ GS-331007 була на 18 % та 9 % вищою відповідно. Аналіз популяційної фармакокінетики у ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що цироз не мав клінічно значущого впливу на дію софосбувіру та GS-331007.

Маса тіла

Маса тіла не демонструвала значного впливу на експозицію софосбувіру згідно з результатами аналізу популяційної фармакокінетики. Експозиція ледіпасвіру знижується з підвищенням маси тіла, проте така залежність не визнана клінічно значущою.

Пацієнти дитячого віку

Фармакокінетика ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 у пацієнтів дитячого віку не встановлена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Препарат Софген-Л показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка»).

Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка».

Протипоказання.

Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини.

Сумісне застосування із розувастатином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування з сильними індукторами Р-глікопротеїну

Лікарські препарати, які є сильними індукторами Р-глікопротеїну (Р-gp) у кишечнику (рифампіцин, рифабутин, звіробій [*Hypericum perforatum*], карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн). Супутнє застосування значно зменшить концентрацію ледіпасвіру і софосбувіру у плазмі крові і може призвести до зниження ефективності препарату Софген-Л (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Препарат Софген-Л не слід застосовувати разом з іншими лікарськими засобами, які містять софосбувір.

Генотип-специфічна активність

Рекомендовані для різних генотипів ВГС схеми лікування наведені у розділі «Спосіб застосування та дози». Інформація з генотип-специфічної вірусологічної та клінічної активності наведена у розділі «Фармакодинаміка».

Клінічні дані на підтримку застосування препарату Софген-Л для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»). Відносна ефективність 12-тижневого курсу лікування, представленого ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином, порівняно з 24-тижневим курсом лікування софосбувіром + рибавірином не досліджена. Для усіх пацієнтів з генотипом 3, які пройшли курс терапії, а також для хворих на цироз печінки пацієнтів з генотипом 3, які не проходили попередньої терапії, рекомендований 24-тижневий курс консервативного лікування (див. розділ «Шлях введення і дози»).

Клінічні дані на підтримку застосування препарату Софген-Л для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2 та 6, обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Важка брадикардія та блокада серцевої провідності

У разі супутнього застосування Софген-Л та аміодарону разом з іншими препаратами, які сповільнюють серцевий ритм, або без таких препаратів, зареєстровані випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності. Механізм цього явища не з'ясований.

Сумісне застосування з аміодароном протягом періоду клінічної розробки софосбувіру з противірусними препаратами прямої дії (ППД) було обмеженим. Такі випадки несуть загрозу для життя, тому аміодарон слід призначати пацієнтам, які проходять курс лікування препаратом Софген-Л, лише за умови, що інші альтернативні протиаритмічні засоби лікування погано переносяться або протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону буде визнано необхідним, після призначення препарату Софген-Л рекомендовано проводити постійний моніторинг стану пацієнта. Якщо буде встановлено, що пацієнт входить до групи високого ризику розвитку брадикардії, необхідно забезпечити безперервний моніторинг протягом 48 годин у належних умовах лікувального закладу.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Через тривалий період напіввиведення аміодарону слід забезпечити належний моніторинг пацієнтів, які припинили курс прийому аміодарону протягом останніх кількох місяців та розпочинають курс прийому препарату Софген-Л.

Усі пацієнти, які приймають препарат Софген-Л у комбінації з аміодароном або з іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без таких, повинні відрізняти симптоми брадикардії та блокади серцевої провідності та звертатися по медичну допомогу одразу після виникнення таких симптомів.

Застосування пацієнтам, які раніше приймали противірусні препарати прямої дії для лікування ВГС-інфекції

У пацієнтів, у яких лікування ледіпасвіром/софосбувіром не дало ефекту, у більшості випадків спостерігається наявність мутацій резистентності NS5A, які знижують чутливість до ледіпасвіру (див. розділ «Фармакодинаміка»). Деякі дані вказують, що такі мутації NS5A не проявляють себе повторно протягом тривалого подальшого спостереження. На даний час немає даних, які б підтвердили ефективність повторного лікування з використанням інгібітора NS5A пацієнтів, в яких ефективність ледіпасвіру/софосбувіру була відсутня. Аналогічно, на даний час відсутні дані, які б підтвердили ефективність застосування протеїназних інгібіторів NS3/4A пацієнтам, у яких попередній курс терапії з використанням протеїназних інгібіторів NS3/4A виявився неефективним. Відповідно, такі пацієнти можуть бути залежними від інших класів препарату для усунення ВГС інфекції. Отже, слід розглянути можливість подовження періоду лікування пацієнтів з невизначеними варіантами подальшої терапії.

Ниркова недостатність

Корекція дози препарату Софген-Л для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Безпечність застосування препарату Софген-Л пацієнтам із важкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) з необхідністю проведення гемодіалізу не вивчена. У разі застосування препарату Софген-Л з рибавірином пацієнтам, у яких кліренс креатиніну (CrCl) <50 мл/хв, слід також керуватися інформацією, наведеною в інструкції для медичного застосування рибавірину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки та/або пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки

Ефективність застосування ледіпасвіру/софосбувіру пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 5 та генотипу 6, з декомпенсованим цирозом печінки та/або тим, хто очікує на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки, не вивчалася. Лікування препаратом Софген-Л потрібно проводити з урахуванням співвідношення потенційної користі та ризиків для кожного окремого пацієнта.

Використання з помірними індукторами Р-гр

Лікарські засоби, які є помірними індукторами Р-гр у кишечнику (наприклад, окскарбазепін), можуть знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту препарату Софген-Л. Супутнє застосування таких лікарських засобів не рекомендоване разом із Софген-Л (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування деяких засобів антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ

Встановлено, що препарат Софген-Л призводить до підвищення експозиції тенофовіру, особливо у разі одночасного застосування з терапією ВІЛ з використанням тенофовіру дизопроксилу фумарату та активатора фармакокінетики (ритонавіру або кобіцистату). Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Софген-Л та активатора фармакокінетики не вивчена. Потенційні ризики та переваги, пов'язані з супутнім застосуванням препарату Софген-Л та комбінованих таблеток ледіпасвіру/софосбувіру

кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату у фіксованій дозі або тенофовіру дизопроксилу фумарату разом із підсиленим протеазним інгібітором ВІЛ (наприклад, атазанавіром або дарунавіром), необхідно враховувати завжди, особливо при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком ниркової дисфункції. За пацієнтами, які приймають препарат Софген-Л разом з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилу фумаратом або з тенофовіру дизопроксилу фумаратом та підсиленим протеїназним інгібітором ВІЛ, необхідний контроль щодо виникнення небажаних реакцій, пов'язаних з дією тенофовіру. Рекомендації з моніторингу функцій нирок викладені в інструкціях для медичного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Застосування з редуктазними інгібіторами HMG-CoA

Супутнє застосування препарату Софген-Л та редуктазних інгібіторів HMG-CoA (статинів) може спричинити суттєве підвищення концентрації статинів, що призведе до підвищеної вірогідності розвитку міопатії та рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутнє інфікування ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В)

Було повідомлено про випадки реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ), деякі з них летальні, під час або після лікування протівірусними препаратами прямої дії. Слід проводити ВГВ скринінг для всіх пацієнтів перед початком лікування. У пацієнтів із супутнім інфікуванням ВГС/ВГВ є ризик реактивації ВГВ, тому вони мають проходити моніторинг та отримувати лікування згідно з поточними клінічними рекомендаціями.

Застосування у пацієнтів з цукровим діабетом

Після початку лікування вірусного гепатиту С протівірусними засобами прямої дії, пацієнти з цукровим діабетом можуть відчувати поліпшення регулювання рівня глюкози у крові, що може призвести до симптоматичної гіпоглікемії. У пацієнтів з цукровим діабетом, які починають прийом ПЗПД, необхідно ретельніше контролювати рівень вмісту глюкози у крові, особливо протягом перших 3 місяців, а також у разі потреби відкоригувати лікування діабету. Лікаря, який призначає терапію пацієнту з цукровим діабетом, необхідно проінформувати про призначення препарату Софген-Л.

Пацієнти дитячого віку

Препарат Софген-Л не рекомендовано призначати дітям та підліткам віком до 18 років, оскільки безпечність та ефективність для такої популяції пацієнтів не встановлені.

Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу. Отже, цей лікарський препарат не слід призначати пацієнтам з такими спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, лактазна недостатність або синдром глюкозно-галактозної мальабсорбції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки до складу препарату Софген-Л входить ледіпасвір та софосбувір, будь-які види взаємодій, встановлені для цих компонентів, можуть виникати у разі лікування препаратом Софген-Л.

Здатність Софген-Л впливати на дію інших лікарських засобів

Ледіпасвір *in vitro* виступає інгібітором переносника лікарських засобів P-gp та білка, що визначає резистентність до раку молочної залози (BCRP), та може посилювати поглинання у кишечнику одночасно застосовуваних субстратів цих переносників. Дані *in vitro* свідчать про те, що ледіпасвір може виступати слабким індуктором метаболізуючих ферментів, наприклад CYP3A4, CYP2C та UGT1A1. При застосуванні речовин, що є субстратами таких ферментів, одночасно з ледіпасвіром/софосбувіром їх концентрація у плазмі крові може знижуватися. Ледіпасвір *in vitro* призводить до

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє
[Handwritten signature]

інгібування CYP3A4 та UGT1A1 кишечника. Лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном, а також ті, що метаболізуються цими ферментами, слід призначати з обережністю та вести постійний моніторинг.

Здатність інших препаратів впливати на дію Софген-Л

Ледіпасвір та софосбувір є субстратами переносників лікарських засобів P-гр та BCRP, на відміну від GS-331007.

Препарати, які є сильними індукторами P-гр (рифампіцин, рифабутин, препарати звіробоя, карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), можуть значно зменшити концентрації ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, з відповідним зниженням терапевтичної ефективності ледіпасвіру/софосбувіру, і, таким чином, протипоказане їх застосування з препаратом Софген-Л (див. розділ «Протипоказання»). Лікарські засоби, які є помірними індукторами P-гр у кишечнику (наприклад, окскарбазепін), можуть знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту препарату Софген-Л. Супутнє застосування таких лікарських засобів разом з препаратом Софген-Л не рекомендується (див. розділ «Особливі заходи безпеки»). Супутнє застосування з лікарськими засобами, які інгібують P-гр та/або BCRP, може призвести до підвищення концентрації ледіпасвіру та софосбувіру без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі крові; супутнє застосування препарату Софген-Л з інгібіторами P-гр та/або BCRP не виключене. Клінічно значущі види медикаментозної взаємодії з ледіпасвіром/софосбувіром, опосередковані ферментами CYP450 або UGT1A1, малоймовірні.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Через те, що функція печінки може змінитися під час лікування препаратом Софген-Л, для таких пацієнтів рекомендується вести щільний моніторинг значень Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Взаємодія між препаратом Софген-Л та іншими лікарськими засобами

У таблиці 2 наведений перелік встановлених або можливих клінічно значущих взаємодій між препаратами (де 90 % довірчий інтервал [ДІ] межі геометричного середнього [МГС] відношення знаходився у межах « \leftrightarrow », збільшувався « \uparrow » або зменшувався « \downarrow » відносно попередньо встановлених меж еквівалентності). Описані види медикаментозної взаємодії базуються на дослідженнях, проведених або з використанням ледіпасвіру/софосбувіру, або ледіпасвіру та софосбувіру як незалежних лікарських засобів, або являють собою імовірні види медикаментозної взаємодії, можливі у разі застосування ледіпасвіру/софосбувіру. Дані у таблиці не є вичерпними.

Таблиця 2. Взаємодія між препаратом Софген-Л та іншими лікарськими засобами

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
ЗАСОБИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КИСЛОТНОСТІ		
<i>Антациди</i>		
Наприклад, гідроксид алюмінію або магнію; карбонат кальцію	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (підвищення рН шлункового соку)	Розчинність ледіпасвіру знижується з підвищенням рН. Передбачається, що лікарські препарати, які знижують рН шлункового соку, призводять до зниження концентрації ледіпасвіру. Рекомендується приймати антациди та Софген-Л окремо.

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
		інтервал між прийомами повинен становити 4 години
<i>Антагоністи H₂-рецепторів</i>		
<p>Фамотидин (разовий прийом 40 мг)/ ледіпасвір (разовий прийом 90 мг)^c/ софосбувір (разовий прийом 400 мг)^{c, d}</p> <p>Одночасний прийому фамотидину та Софген-Л^d</p> <p>Циметидин^e Низатидин^e Ранітидин^e</p>	<p>Ледіпасвір ↓ C_{max} 0,80 (0,69, 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76, 1,06)</p> <p>Софосбувір ↑ C_{max} 1,15 (0,88, 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00, 1,24)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97, 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11)</p> <p>(підвищення рН шлункового соку)</p>	Антагоністи H ₂ -рецепторів можна застосовувати одночасно або незалежно від препарату Софген-Л у дозах, які не перевищують порівняні з 40 мг фамтидину при прийомі двічі на добу.
<p>Фамотидин (разовий прийом 40 мг)/ ледіпасвір (разовий прийом 90 мг)^c/ софосбувір (разовий прийом 400 мг)^{c, d}</p> <p>Прийом фамотидину за 12 годин до прийому Софген-Л^d</p>	<p>Ледіпасвір ↓ C_{max} 0,83 (0,69, 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,00 (0,76, 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07, 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,12)</p> <p>(підвищення рН шлункового соку)</p>	
<i>Інгібітори протонної помпи</i>		
<p>Омепразол (20 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг разовий прийом)^c/ софосбувір (400 мг разовий прийом)^c</p> <p>Омепразол у разі одночасного прийому з препаратом Софген-Л</p> <p>Ланзопразол^e Рабепразол^e Пантопразол^e Езомепразол^e</p>	<p>Ледіпасвір ↓ C_{max} 0,89 (0,61, 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66, 1,39)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,12 (0,88, 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80, 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01, 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96, 1,12)</p> <p>(підвищення рН шлункового соку)</p>	Інгібітори протонної помпи у дозах, порівнянних із 20 мг омепразолу, можна приймати разом з препаратом Софген-Л. Інгібітори протонної помпи не слід приймати до прийому Софген-Л.
ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Взаємодія не вивчена.	Призначати лише у разі відсутності альтернатив. Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосьє

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
		цього лікарського засобу разом з Софген-Л рекомендований безперервний моніторинг (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Побічні реакції»).
Дигоксин	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дигоксин ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (Інгібування P-гр)	Одночасне застосування препарату Софген-Л з дигоксином може призвести до підвищення концентрації дигоксину. У разі одночасного застосування з препаратом Софген-Л слід бути обережними та вести моніторинг терапевтичних концентрацій дигоксину.
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Дабігатрану етексилат	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дабігатран ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (інгібування P-гр)	У разі одночасного застосування дабігатрану етексилату з препаратом Софген-Л рекомендований клінічний моніторинг, контроль ознак кровотечі та анемії. Коагулограма дає змогу виявити пацієнтів групи підвищеного ризику кровотечі через підвищення експозиції дабігатрану.
Антагоністи вітаміну К	Взаємодія не вивчена.	Рекомендується вести моніторинг для всіх антагоністів вітаміну К, через те, що функція печінки змінюється під час лікування препаратом Софген-Л.
ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ		
Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-гр)	Застосування Софген-Л з карбамазепіном, фенобарбіталом та фенітоїном, сильними індукторами P-гр у кишечнику, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Оскарбазепін	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-гр)	Одночасне застосування препарату Софген-Л та оскарбазепіну може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що є причиною зниження терапевтичної ефективності Софген-Л. Таке одночасне застосування не рекомендується (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
ПРОТИМІКОБАКТЕРІЙНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг разовий прийом) ^d	<p>Взаємодія не вивчена.</p> <p><i>Прогнозується:</i></p> <p>Рифампіцин</p> <p>↔ C_{max}</p> <p>↔ AUC</p> <p>↔ C_{min}</p> <p><i>Фактично:</i></p> <p>Ледіпасвір</p> <p>↓ C_{max} 0,65 (0,56, 0,76)</p> <p>↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48)</p> <p>(індукція P-гр)</p>	Застосування Софген-Л з рифампіцином, сильним індуктором P-гр в кишечнику, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу)/ софосбувір (400 мг разовий прийом) ^d	<p>Взаємодія не вивчена.</p> <p><i>Прогнозується:</i></p> <p>Рифампіцин</p> <p>↔ C_{max}</p> <p>↔ AUC</p> <p>↔ C_{min}</p> <p><i>Фактично:</i></p> <p>Софосбувір</p> <p>↓ C_{max} 0,23 (0,19, 0,29)</p> <p>↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,23 (1,14, 1,34)</p> <p>↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>(індукція P-гр)</p>	
Рифабутин Рифапентин	<p>Взаємодія не вивчена.</p> <p><i>Прогнозується:</i></p> <p>↓ ледіпасвір</p> <p>↓ софосбувір</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>(індукція P-гр)</p>	<p>Застосування Софген-Л з рифабутином, потенційним індуктором P-гр протипоказане (див. розділ «Протипоказання»)</p> <p>Одночасне застосування препарату Софген-Л та рифабутину або рифапентину може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності Софген-Л. Таке одночасне застосування не рекомендується.</p>
ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВГС		
Симепревір (150 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (30 мг 1 раз на добу)	<p>Симепревір</p> <p>↑ C_{max} 2,61 (2,39, 2,86)</p> <p>↑ AUC 2,69 (2,44, 2,96)</p> <p>Ледіпасвір</p>	Концентрації ледіпасвіру, софосбувіру та симепревіру підвищуються при одночасному застосуванні симепревіру та ледіпасвіру. Одночасне застосування Софген-Л та симепревіру не рекомендується.

Матеріалом
застосовано
реєстраційного досьє

Y. May

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
	↑ C _{max} 1,81 (1,69, 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77, 2,07)	застосування не рекомендується.
Симепревір^h	Симепревір ↔ C _{max} 0,96 (0,71, 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67, 1,33) Софосбувір ↑ C _{max} 1,91 (1,26, 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25, 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52, 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87, 1,37)	
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРотної ТРАНСКРИПТАЗИ		
Ефавіренц/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу fumarату (600 мг/ 200 мг/ 300 мг/ 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^c /софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Ефавіренц ↔ C _{max} 0,87 (0,79, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84, 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83, 0,99) Емтрицитабін ↔ C _{max} 1,08 (0,97, 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98, 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98, 1,11) Тенофовір ↑ C _{max} 1,79 (1,56, 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77, 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32, 2,97) Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,66 (0,59, 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59, 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57, 0,76) Софосбувір ↔ C _{max} 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81, 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76, 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83, 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02, 1,13)	Корекція дози препарату Софген-Л або ефавіренцу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу fumarату не потрібна.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дося

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дося

Handwritten signature

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
<p>Емтрицитабін/рилпівірін/тонофовіру дизопроксилу фумарату (200 мг/ 25 мг/ 300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^c/софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02, 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97, 1,15)</p> <p>Рилпівірін ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94, 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03, 1,21)</p> <p>Тенофовір ↔ C_{max} 1,32 (1,25, 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31, 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74, 2,10)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,01 (0,95, 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08, 1,25)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,05 (0,93, 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01, 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01, 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11, 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13, 1,24)</p>	<p>Корекція дози препарату Софген-Л або емтрицитабіну/рилпівіріну/тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.</p>
<p>Абакавір/ламівудин (600 мг/ 300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^c/софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Абакавір ↔ C_{max} 0,92 (0,87, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94)</p> <p>Ламівудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87, 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05, 1,20)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,10 (1,01, 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17, 1,36)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,08 (0,85, 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94, 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01, 1,14)</p>	<p>Корекція дози препарату Софген-Л або абакавіру/ламівудину не потрібна.</p>

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНАЗИ ВІЛ		
Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/ 100 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^c / софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	<p>Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58, 1,93)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,98 (1,78, 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89, 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08, 2,67)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 0,96 (0,88, 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08, 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18, 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21, 1,36)</p>	<p>Корекція дози препарату Софген-Л або атазанавіру (активованого ритонавіром) не потрібна.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + атазанавір/ритонавір наведені нижче.</p>
<p>Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/ 100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарату (200 мг/ 300 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^c/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p> <p>Одночасний прийом^f</p>	<p>Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18, 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45, 1,84)</p> <p>Ритонавір ↔ C_{max} 0,86 (0,79, 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89, 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27, 1,64)</p> <p>Емтрицитабін ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97, 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96, 1,12)</p> <p>Тенофовір ↑ C_{max} 1,47 (1,37, 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29, 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38, 1,57)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,68 (1,54, 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74, 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91, 2,50)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,01 (0,88, 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02, 1,21)</p>	<p>У разі призначення разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом у сукупності з атазанавіром/ритонавіром препарат Софген-Л підвищує концентрацію тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Софген-Л та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо альтернатива відсутня (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p> <p>Концентрації атазанавіру також зростають з ризиком зростання рівнів білірубину/ виникнення жовтяниці. Цей ризик ще вищий, якщо рибавірин застосовувати у комплексі лікування ВІС.</p>

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
	GS-331007 ↔ C _{max} 1,17 (1,12, 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25, 1,36) ↑ C _{min} 1,42 (1,34, 1,49)	
Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/ 100 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^d	Дарунавір ↔ C _{max} 1,02 (0,88, 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84, 1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86, 1,10) Ледіпасвір ↑ C _{max} 1,45 (1,34, 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29, 1,51)	Корекція дози препарату Софген-Л або дарунавіру (активованого ритонавіром) не потрібна. Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + дарунавір/ритонавір наведені нижче.
Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/ 100 мг 1 раз на добу)/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу)	Дарунавір ↔ C _{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78, 0,96) Софосбувір ↑ C _{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)	
Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/ 100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарату (200 мг/ 300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^{c/} софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^{c, d} Одночасний прийом ^f	Дарунавір ↔ C _{max} 1,01 (0,96, 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99, 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98, 1,20) Ритонавір ↔ C _{max} 1,17 (1,01, 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15, 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34, 1,63) Емтрицитабін ↔ C _{max} 1,02 (0,96, 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00, 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97, 1,10) Тенофовір ↑ C _{max} 1,64 (1,54, 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42, 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49, 1,70) Ледіпасвір ↔ C _{max} 1,11 (0,99, 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00, 1,25)	При застосуванні з дарунавіром/ритонавіром разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом препарат Софген-Л призводив до підвищення концентрації тенофовіру. Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Софген-Л та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
	<p>↔ C_{min} 1,17 (1,04, 1,31)</p> <p>Софосбувір ↓ C_{max} 0,63 (0,52, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65, 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04, 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16, 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20, 1,32)</p>	
Лопінавір, активований ритонавіром + емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилилу фумарат	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ лопінавір ↑ ритонавір</p> <p>↔ емтрицитабін ↑ тенофовір</p> <p>↑ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p>	<p>При застосуванні з лопінавіром/ритонавіром разом з тенофовіру дизопроксилилу фумаратом препарат Софген-Л може призвести до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовіру дизопроксилилу фумарату на тлі застосування препарату Софген-Л та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>
Типранавір, активований ритонавіром	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(індукція P-gp)</p>	<p>Одночасне застосування препарату Софген-Л та типранавіру (активованого ритонавіром) може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності Софген-Л. Одночасне застосування не рекомендується.</p>

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір (400 мг двічі на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^d	<p>Ралтегравір ↓ C_{max} 0,82 (0,66, 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90, 1,46)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C_{max} 0,92 (0,85, 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81, 0,98)</p>	Корекція дози препарату Софген-Л або ралтегравіру не потрібна.
Ралтегравір (400 мг двічі на добу)/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	<p>Ралтегравір ↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)</p>	
Елвітегравір/ кобіцистат/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (150 мг/ 150 мг/ 200 мг/ 300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^e / софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^e	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір</p> <p><i>Фактично:</i> Елвітегравір ↔ C_{max} 0,88 (0,82, 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95, 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23, 1,49)</p> <p>Кобіцистат ↔ C_{max} 1,25 (1,18, 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49, 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47, 5,22)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,63 (1,51, 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76, 2,08)</p> <p>Софосбувір ↑ C_{max} 1,33 (1,14, 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21, 1,52)</p> <p>GS-331007</p>	<p>Препарат Софген-Л у разі одночасного застосування з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/теніфовіру дизопроксилу фумаратом може призвести до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Софген-Л та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

[Handwritten signature]

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
	↑ C _{max} 1,33 (1,22, 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41, 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47, 1,59)	
Долутеґравір	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ долутеґравір ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007	Корекція дози не потрібна.
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-gp)	Застосування препарату Софген-Л з препаратами звіробією, сильними індукторами P-gp у кишечнику, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
ІНГІБІТОРИ РЕДУКТАЗИ НMG-CoA		
Розувастатин [®]	↑ розувастатин (інгібування переносників лікарських препаратів OATP та BCRP)	Одночасне застосування препарату Софген-Л та розувастатину може спричинити суттєве підвищення концентрації розувастатину (збільшення AUC у декілька разів), що призведе до підвищення ризику міопатії, у тому числі рабдоміолізу. Одночасне застосування препарату Софген-Л з розувастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Правастатин [®]	↑ правастатин	Одночасне застосування препарату Софген-Л з правастатином може спричинити суттєве підвищення концентрації правастатину, що призведе до підвищення ризику міопатії. Таким пацієнтам рекомендований клінічний та біохімічний контроль, і може виникнути необхідність у корекції дози (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Інші статини	<i>Прогнозується:</i> ↑ статини	Не можна виключати вірогідність взаємодії з іншими інгібіторами редуктази НMG-CoA. При одночасному застосуванні з препаратом Софген-Л рекомендоване зниження дози статинів та ретельний моніторинг щодо небажаних реакцій на

Handwritten signature and initials

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-ЛІ
		статины (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ ледіпасвір	Корекція дози препарату Софген-ЛІ або метадону не потрібна.
Метадон (Метадон як підтримуюча терапія [від 30 до 130 мг/добу])/софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	R-метадон ↔ C _{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77, 1,14) S-метадон ↔ C _{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74, 1,22) Софосбувір ↓ C _{max} 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)	
ІМУНОСУПРЕСАНТИ		
Циклоспорин ^g	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ ледіпасвір ↔ циклоспорин	Корекція дози препарату Софген-ЛІ або циклоспорину не потрібна.
Циклоспорин (600 мг разовий прийом)/софосбувір (400 мг разовий прийом) ^h	Циклоспорин ↔ C _{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) Софосбувір ↑ C _{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)	
Такролімус	Такролімус Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ ледіпасвір	Корекція дози препарату Софген-ЛІ або такролімусу не потрібна.
Такролімус (5 мг разовий прийом)/софосбувір (400 мг разовий прийом) ^h	Такролімус ↓ C _{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40) Софосбувір	

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Handwritten signature

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Софген-Л
	↓ C _{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13)	
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/ етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/ етинілестрадіол 0,025 мг)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^d	Норелгестромін ↔ C _{max} 1,02 (0,89, 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90, 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91, 1,31) Норгестрел ↔ C _{max} 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82, 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81, 1,23) Етинілестрадіол ↑ C _{max} 1,40 (1,18, 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79, 1,22)	Корекція дози пероральних контрацептивів не потрібна.
Норгестимат/ етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/ етинілестрадіол 0,025 мг)/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	Норелгестромін ↔ C _{max} 1,07 (0,94, 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89, 1,28) Норгестрел ↔ C _{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98, 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00, 1,51) Етинілестрадіол ↔ C _{max} 1,15 (0,97, 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80, 1,23)	

^a Середнє відношення (90 % ДІ) фармакокінетики супутнього лікарського засобу, призначеного разом з досліджуваними медичними препаратами, незалежно або у комбінації. Відсутність ефекту = 1,00.

^b Усі дослідження з вивчення взаємодії проведені з участю здорових добровольців.

^c Прийом у вигляді препарату Софген-Л.

^d Межі відсутності фармакокінетичної взаємодії 70-143 %.

^e Ці препарати входять до класу препаратів, де неможливо прогнозувати подібні види взаємодії.

^f Поетапний прийом (1 раз на 12 годин) атазанавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу fumarату або дарунавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу fumarату та препарату Софген-Л дав подібні результати.

^g Дослідження проведено у присутності двох інших протівірусних препаратів прямої дії.

^h Межі біоеквівалентності/еквівалентності 80-125 %.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок

У разі застосування препарату Софген-Л з рибавірином необхідно докладати максимальних зусиль для попередження вагітності пацієнток та партнерок чоловіків-пацієнтів. У тварин, яким вводили рибавірин, зареєстровані суттєві тератогенні та/або ембріоцидальні ефекти. Жінки репродуктивного віку або їх партнери повинні використовувати ефективні методи контрацепції у період лікування та після завершення лікування, згідно з рекомендаціями, наведеними в інструкції для медичного застосування рибавірину. Для отримання додаткової інформації див. інструкцію для медичного застосування рибавірину.

Вагітність

Дані щодо застосування ледіпасвіру, софосбувіру або препарату Софген-Л вагітним жінкам відсутні або таких даних вкрай мало (менше 300 наслідків вагітності).

У дослідженнях на тваринах не спостерігалось ознак репродуктивної токсичності. У щурів та кролів не відзначено суттєвого впливу на розвиток плода у разі застосування ледіпасвіру або софосбувіру. Не було можливості повністю встановити межі експозиції софосбувіру у щурів відносно експозиції у людини за рекомендованої клінічної дози.

Як профілактичний захід рекомендовано уникати застосування препарату Софген-Л у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи ледіпасвір або софосбувір та його метаболіти проникають у грудне молоко.

Наявні дані фармакокінетики у тварин показали, що ледіпасвір та метаболіти софосбувіру наявні у грудному молоці.

Ризик для новонароджених/немовлят не виключений. Відповідно, протягом годування груддю препарат Софген-Л застосовувати не слід.

Фертильність

Дані щодо впливу препарату Софген-Л на фертильність людини відсутні. Результати досліджень на тваринах не показали негативного впливу ледіпасвіру або софосбувіру на фертильність.

У разі одночасного застосування рибавірину та препарату Софген-Л накладаються протипоказання стосовно призначення рибавірину у період вагітності або годування груддю (див. також інструкцію для медичного застосування рибавірину).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Софген-Л (у разі незалежного застосування або у комбінації з рибавірином) не проявляє негативного впливу на здатність керувати транспортним засобом та працювати з іншими механізмами. Однак пацієнтам слід наголосити, що серед пацієнтів, які проходили лікування ледіпасвіром/софосбувіром, втомлюваність спостерігалася частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо.

Спосіб застосування та дози.

Призначення препарату Софген-Л та моніторинг його прийому повинен здійснювати лікар, який має досвід лікування пацієнтів з ХГС.

Дозування

Рекомендована доза Софген-Л становить 1 таблетку 1 раз на добу, під час їди, незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Таблиця 3. Рекомендована тривалість лікування препаратом Софген-Л та рекомендовані методи застосування супутньо призначеного рибавіріну для певних підгруп пацієнтів

Популяція пацієнтів*	Лікування та тривалість
<i>Пацієнти із ХГС генотипу 1, 4, 5 або 6</i>	
Пацієнти цирозу без	Софген-Л протягом 12 тижнів. – Софген-Л протягом 8 тижнів можна рекомендувати для популяції пацієнтів, інфікованих збудником з генотипом 1, які не проходили лікування (див. розділ «Фармакодинаміка», дослідження ION-3). – Софген-Л + рибавірін протягом 12 тижнів або Софген-Л (без рибавіріну) протягом 24 тижнів слід призначати пацієнтам, які проходили лікування, з невизначеними шляхами подальшого лікування (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Пацієнти компенсованим цирозом з	Софген-Л + рибавірін протягом 12 тижнів або Софген-Л (без рибавіріну) протягом 24 тижнів. – Софген-Л (без рибавіріну) протягом 12 тижнів можна рекомендувати пацієнтам, які входять до групи низького ризику клінічного прогресування захворювання та в яких визначено подальші варіанти терапії (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Пацієнти після трансплантації печінки з цирозом або компенсованим цирозом	Софген-Л + рибавірін протягом 12 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка») – Софген-Л (без рибавіріну) протягом 12 тижнів (пацієнтам без цирозу) або 24 тижнів (пацієнтам з цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірін або в яких непереносимість рибавіріну.
Пацієнти з декомпенсованим цирозом, незалежно від наявності або відсутності трансплантації з	Софген-Л + рибавірін протягом 12 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка») – Софген-Л (без рибавіріну) протягом 24 тижнів (пацієнтам з цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірін або в яких є непереносимість рибавіріну.
<i>Пацієнти із ХГС генотипу 3</i>	
Пацієнти з компенсованим цирозом та/або неефективністю попереднього лікування	Софген-Л + рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка»).

* У тому числі пацієнти, коінфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

У разі застосування у комбінації з рибавіріном див. також інструкцію для застосування рибавіріну.

У пацієнтів із декомпенсованим цирозом, що вимагає додавання рибавіріну до курсу лікування (див. таблицю 3), добова доза рибавіріну залежить від маси тіла (<75 кг = 1000 мг та ≥75 кг = 1200 мг); дві окремі дози слід приймати перорально під час їди.

Пацієнтам із декомпенсованим цирозом рибавірін слід приймати у початковій дозі 600 мг, наведеній у розділеній добовій дозі. У разі достатньої переносимості препарату у початковій дозі допускається титрування дози до максимуму 1000-1200 мг на добу (1000 мг, якщо маса тіла пацієнта <75 кг, та 1200 мг, якщо маса тіла пацієнта ≥75 кг). При недостатній переносимості препарату у початковій дозі її необхідно зменшити за клінічними показами, виходячи з рівня гемоглобіну.

Корекція дози рибавіріну пацієнтам, які приймають 1000-1200 мг на добу.

У разі застосування препарату Софген-Л у комбінації з рибавірином та у разі наявності в пацієнта серйозної небажаної реакції, потенційно пов'язаної з рибавірином, необхідно провести корекцію дози рибавіріну або відмінити його у разі необхідності, доки небажану реакцію не буде усунено, або доки не зменшиться її ступінь важкості. У таблиці 4 наведено рекомендації з корекції дози та відміни лікування залежно від рівня гемоглобіну та кардіологічного статусу пацієнта.

Таблиця 4. Рекомендації щодо корекції дози рибавіріну у разі одночасного застосування з препаратом Софген-Л

Лабораторні показники	Знизити дозу рибавіріну до 600 мг/добу, якщо:	Припинити лікування рибавірином, якщо:
Гемоглобін у пацієнтів при відсутності кардіологічної патології	<10 г/дл	<8,5 г/дл
Гемоглобін у пацієнтів у разі наявності в анамнезі стабільного серцевого захворювання	≥2 г/дл зниження рівня гемоглобіну протягом будь-якого 4-тижневого періоду лікування	<12 г/дл, незважаючи на прийом у зниженій дозі протягом 4 тижнів

Після відміни рибавіріну через відхилення лабораторних показників або розвиток клінічних проявів слід спробувати поновити прийом рибавіріну у дозі 600 мг добу з подальшим підвищенням дози до 800 мг на добу. Не рекомендується підвищення дози рибавіріну до початково призначеної (від 1000 мг до 1200 мг на добу).

Пацієнтам слід повідомити, що у разі блювання протягом 5 годин з моменту прийому слід прийняти наступну таблетку. Якщо блювання виникло через більше ніж 5 годин після прийому, додатковий прийом не потрібний (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо прийом пропущений і ще не пройшло 18 годин з моменту пропущеного прийому, пацієнтові слід прийняти таблетку якомога швидше і виконати наступний прийом у запланований час. Якщо з моменту прийому пройшло 18 годин, пацієнтові необхідно дочекатися часу наступного планового прийому. Заборонено приймати препарат у подвійній дозі.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не проводиться (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність.

Корекція дози препарату Софген-Л для пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Безпечність ледіпасвіру/софосбувіру для пацієнтів із важкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [CrCl₂] <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНІ) з необхідністю проведення гемодіалізу не вивчена (див. розділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність.

Корекція дози препарату Софген-ЛІ для пацієнтів із легкою, помірною або важкою печінковою недостатністю (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркотта [СРТ]) не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпечність та ефективність ледіпасвіру/софосбувіру встановлені для пацієнтів із декомпенсованим цирозом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Шлях введення

Для перорального прийому.

Пацієнтам необхідно ковтати таблетку цілою. Таблетку приймати під час їди або незалежно від прийому їжі. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають гіркий смак, тому не рекомендується їх розжовувати або розкушувати (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпечність препарату Софген-ЛІ для дітей та підлітків віком до 18 років не вивчена. Дані відсутні.

Передозування.

Найвищі документовані дози ледіпасвіру та софосбувіру становили 120 мг двічі на добу протягом 10 днів, та разовий прийом у дозі 1200 мг відповідно. У дослідженнях, проведених з участю здорових добровольців, не спостерігалося непередбачених ефектів при вищезазначених рівнях доз і частота та важкість небажаних явищ були близькими до таких у групі плацебо. Вплив препарату у більш високих дозах невідомий.

Специфічного антидоту на випадок передозування препарату Софген-ЛІ не існує. У разі передозування необхідно вести моніторинг стану пацієнта щодо токсичності. Лікування передозування препаратом Софген-ЛІ включає загальні підтримуючі заходи, у тому числі моніторинг основних функцій життєдіяльності, а також нагляд за клінічним статусом пацієнта. Ефективне видалення ледіпасвіру за допомогою гемодіалізу малоімовірно, оскільки ледіпасвір зв'язується з білками плазми крові. Гемодіаліз дає змогу ефективно видаляти основний метаболіт софосбувіру у крові, GS-331007, з коефіцієнтом видалення 53 %.

Побічні реакції.

Загальна інформація щодо профілю безпечності

У клінічних дослідженнях втомлюваність та головний біль частіше спостерігалися у пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Коли проводили вивчення дії ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином, найчастішими побічними медикаментозними реакціями на ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії відповідали встановленому профілю безпечності рибавірину без зростання частоти або ступеня важкості передбачуваних побічних медикаментозних реакцій.

Небажані реакції, що спостерігалися при застосуванні препаратів ледіпасвіру/софосбувіру наведені за класом систем органів та частотою (див. таблицю 5). Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 5. Побічні медикаментозні реакції, виявлені у період застосування препаратів ледіпасвіру/софосбувіру

Частота	Побічна реакція на препарат
З боку нервової системи	
Дуже часто	головний біль

<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>	
Часто	висип
Частота невідома	Набряк Квінке
<i>Розлади загального характеру</i>	
Дуже часто	Втомлюваність

Пацієнти з декомпенсованим цирозом та/або пацієнти, які очікували на трансплантацію печінки або перебували після трансплантації печінки

Профіль безпечності ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином у разі прийому протягом 12 або 24 тижнів пацієнтами з декомпенсованим захворюванням печінки та/або пацієнтами після трансплантації печінки вивчали у відкритому дослідженні (SOLAR-1). У пацієнтів із декомпенсованим цирозом та/або пацієнтів після трансплантації печінки, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, не виявлено нових побічних медикаментозних реакцій. Хоча небажані явища, у тому числі серйозні небажані явища, у цьому дослідженні виявлялися частіше, ніж у дослідженнях, в яких не брали участі пацієнти з декомпенсацією та/або пацієнти у період після трансплантації печінки, наявні небажані явища були передбачувані як клінічні наслідки запущеного захворювання печінки та/або трансплантації або відповідали встановленому профілю безпечності рибавірину.

Зниження рівня гемоглобіну до <10 г/дл та <8,5 г/дл протягом лікування спостерігалось у 39 % та 13 % пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином відповідно. Рибавірин відмінено 19 % пацієнтів.

10 % реципієнтам печінкового трансплантату замінено імуносупресивні засоби.

Пацієнти дитячого віку

Безпечність застосування препарату Софген-Л дітям та підлітків віком до 18 років не вивчена. Дані відсутні.

Опис окремих побічних реакцій

Серцева аритмія

Випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у разі застосування препаратів ледіпасвіру/софосбувіру разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливі заходи безпеки»).

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення переваги/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою державної системи інформування.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Гетеро Лабз Лімітед/Hetero Labs Limited

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Юніт-V, Блок V і V-A, ТСПС - Формулейшн СЕЗ, С. №№ 439, 440, 441 і 458, Полепаллі Віледж, Джадчерла Мандал, Телангана Стейт, 509301, Індія/Unit-V, Block V and V-A, TSIC - Formulation SEZ, S. Nos 439, 440, 441 & 458, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Telangana State, 509301, India.

Дата останнього перегляду.

A. Meef

Алекс уродженець

05.09.19 Дз

Сейдінс ДА

Am

heteroworld.com.ua

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє