

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 для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії.
Противірусні засоби для лікування інфекції вірусу гепатиту С (ВГС).

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 уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатора синтезу. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини і не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

Противірусна активність

Значення EC_{50} ледіпасвіру і 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 заміною NS5A 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 заміною NS5B 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, дорослі: генотип 1

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 (BAP), 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 (CBV). З 29 пацієнтів з генотипом 1a, придатних до аналізу резистентності, в 22 з 29 (76 %) пацієнтів був наявний один або більше BAP 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 BAP 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 BAP NS5A у положеннях L31 та Y93 на момент невдачі, причому в 1/8 пацієнтів на момент невдачі не виявлено BAP NS5A. Найбільш розповсюдженим варіантом був Y93H. З 8 пацієнтів, в яких на момент невдачі були відсутні BAP NS5A, 7 пацієнтів пройшли 8-тижневий курс лікування (n = 3 з ледіпасвіром/софосбувіром; n = 4 з ледіпасвіром/софосбувіром рибавирином) і 1 пацієнт пройшов курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром тривалістю 12 тижнів. При аналізі фенотипів встановлено, що ізоляти пацієнтів, в яких виявлено BAP 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).

У пацієнтів після трансплантації з компенсованим захворюванням печінки та пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки до чи після трансплантації (дослідження SOLAR-1 і SOLAR-2) рецидиви пов'язувалися з виявленням одного чи більше з перелічених BAP NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D та Y93H/C у 12 з 14 пацієнтів, інфікованих генотипом 1a, і L31M, Y93H/N у 6 з 6 пацієнтів, інфікованих генотипом 1b.

Заміна NS5B на E237G була виявлена у 3 пацієнтів (1 пацієнта, інфікованого генотипом 1b, та 2 пацієнтів — генотипом 1a) у дослідженнях фази 3 (ION-3, ION-1 і ION-2) та у 3 пацієнтів із вірусом генотипу 1a у дослідженнях SOLAR-1 і SOLAR-2 на момент рецидиву. Заміна на E237G продемонструвала зниження чутливості до софосбувіру в 1,3 раза в аналізі реплікону генотипу 1a. Клінічне значення цієї заміни досі невідоме.

Заміщений фрагмент S282T у NS5B, що визначає резистентність до софосбувіру, не був зареєстрований у жодному ізольаті 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 далі 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 клінічних дослідженнях, дорослі: 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 спостерігалось 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 пацієнта (генотип 4), тоді як ВАР NS5A, присутні на початковому рівні, спостерігалися на момент невдачі у всіх пацієнтів. У дослідженні SOLAR-2 у одного пацієнта, інфікованого генотипом 4d, відбулася заміна NS5B на E237G на момент рецидиву. Клінічне значення цієї заміни досі невідоме.

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

Дорослі: 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 рибавірину 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 %) 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 серед пацієнтів із 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 жодного 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, у 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.

Дорослі: генотипи 2, 3, 4, 5 та 6

З огляду на обмеженість дослідження вплив початкового рівня ВАР NS5A на результат лікування пацієнтів із хронічним гепатитом С 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 спостерігалось.

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 ненуклеозидних 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 середнє геометричне AUC_{0-24} ледіпасвіру (n = 2113),

софосбувіру ($n = 1542$) та GS-331007 ($n = 2113$) становило 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 відповідно на 24 % та 32 % нижчими. 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 лікарський засіб 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 спостерігалось 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 [^{14}C]-ледіпасвіру у дозі 90 мг середнє загальне виведення [^{14}C]-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 [^{14}C]-софосбувіру у дозі 400 мг середнє загальне виведення дози перевищувало 92 %: приблизно 80 %, 14 % та 2,5 % виведення з сечею, калом та видихуванім 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 (UGT) 1A1.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Расова приналежність та стать

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007 залежно від расової приналежності не спостерігалось. Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці софосбувіру або GS-331007 залежно від 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 й експозицією ледіпасвіру не були визнані клінічно значущими.

Пацієнти літнього віку

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 було включено 235 пацієнтів (8,6 % від загальної кількості пацієнтів) віком від 65 років.

Ниркова недостатність

Вплив ниркової недостатності (НН) різних ступенів тяжкості на експозицію компонентів лікарського засобу Софген-Л порівняно з відповідною експозицією у пацієнтів з нормальною

функцією нирок відображено в таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив ниркової недостатності різних ступенів тяжкості на експозицію (AUC) софосбувіру, GS-331007 і ледіпасвіру порівняно з відповідною експозицією у пацієнтів з нормальною функцією нирок

	ВГС-негативні пацієнти					ВГС-інфіковані пацієнти	
	Легка НН (рШКФ ≥ 50 та < 80 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$)	Помірна НН (рШКФ ≥ 30 та < 50 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$)	Тяжка НН (рШКФ < 30 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$)	ТСНН, що вимагає діалізу		Тяжка НН (рШКФ < 30 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$)	ТСНН, що вимагає діалізу
				Прийом за 1 год до діалізу	Прийом через 1 год після діалізу		
Софо-сбувір	у 1,6 рази ↑	у 2,1 рази ↑	у 2,7 рази ↑	у 1,3 рази ↑	у 1,6 рази ↑	у ~2 рази ↑	у 1,9 рази ↑
GS-331007	у 1,6 рази ↑	у 1,9 рази ↑	у 5,5 рази ↑	у ≥ 10 разів ↑	у ≥ 20 разів ↑	у ~6 разів ↑	у 23 рази ↑
Леді-пасвір	-	-	↔	-	-	-	у 1,6 рази ↑

↔ Відсутність клінічно значущих змін в експозиції ледіпасвіру.

рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

ТСНН — термінальна стадія ниркової недостатності.

Фармакокінетику ледіпасвіру вивчали за умови разового введення ледіпасвіру у дозі 90 мг ВГС-негативним пацієнтам з гострою нирковою недостатністю (рШКФ [розрахункова швидкість клубочкової фільтрації] < 30 мл/хв за формулою Кокрофта — Голта, медіана [діапазон] КК [кліренс креатиніну] 22 [17-29] мл/хв).

Фармакокінетику софосбувіру вивчали в ВГС-негативних пацієнтів з легкою (рШКФ ≥ 50 та < 80 мл / хв / $1,73 \text{ м}^2$), помірною (рШКФ ≥ 30 та < 50 мл / хв / $1,73 \text{ м}^2$), тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл / хв / $1,73 \text{ м}^2$) і пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), що вимагає гемодіалізу, після разового введення у дозі 400 мг, у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ > 80 мл / хв / $1,73 \text{ м}^2$). GS-331007 ефективно виводиться під час гемодіалізу, причому коефіцієнт виведення становить приблизно 53 %. Після разового застосування софосбувіру у дозі 400 мг протягом 4-годинного гемодіалізу виведено 18 % введеної дози.

У ВГС-інфікованих пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які отримували лікування ледіпасвіром/софосбувіром протягом 12 тижнів (n = 18), фармакокінетика ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 відповідала фармакокінетиці, що спостерігалась у ВГС-негативних пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.

Фармакокінетика ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 досліджувалась у ВГС-інфікованих пацієнтів із ТСНН, що вимагає діалізу, які отримували лікування ледіпасвіром/софосбувіром

(n = 94) протягом 8, 12 або 24 тижнів, і в порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок у дослідженнях ледіпасвіру/софосбувіру 2/3 фази.

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 Чайлда — П'ю — Туркотта). Експозиція ледіпасвіру у плазмі крові (AUC_{∞}) 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 Чайлда — П'ю — Туркотта). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, AUC_{0-24} софосбувіру була на 126 % та 143 % вищою у разі помірної та важкої печінкової недостатності, причому AUC_{0-24} 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

Ступінь впливу ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 у дітей віком від 12 до 18 років був аналогічний такому у дорослих у дослідженнях фази 2/3 після застосування ледіпасвіру/софосбувіру (90 мг / 400 мг). Фармакокінетика ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 у педіатричних пацієнтів віком до 12 років не встановлена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Софген-Л показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих пацієнтів та дітей віком від 12 до 18 років (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Фармакодинаміка»).

Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливості застосування» 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

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

Особливі заходи безпеки.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Цей лікарський засіб може становити небезпеку для довкілля.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Здатність лікарського засобу Софген-Л впливати на дію інших препаратів

Ледіпасвір *in vitro* виступає інгібітором переносника препаратів Р-гр та білка, що визначає резистентність до раку молочної залози (BCRP), та може посилювати поглинання у кишечнику одночасно застосовуваних субстратів цих переносників.

Здатність інших препаратів впливати на дію лікарського засобу Софген-Л

Ледіпасвір та софосбувір є субстратами переносників препаратів Р-гр та BCRP, на відміну від GS-331007.

Препарати, які є сильними індукторами Р-гр (рифампіцин, рифабутин, препарати звіробою, карбамазепін, фенobarбітал та фенітоїн), можуть значно зменшити концентрації ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, з відповідним зниженням терапевтичної ефективності ледіпасвіру/софосбувіру, таким чином, протипоказане їх застосування з лікарським засобом Софген-Л (див. розділ «Протипоказання»). Препарати, 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 лікарського засобу Софген-Л. Супутнє застосування таких препаратів разом з лікарським засобом Софген-Л не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Супутнє застосування з препаратами, які інгібують Р-гр та/або BCRP, може призвести до підвищення концентрації ледіпасвіру та софосбувіру без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі крові; супутнє застосування лікарського засобу Софген-Л з інгібіторами Р-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).

Вплив лікування протівірусними препаратами прямої дії на препарати, що метаболізуються в печінці

На фармакокінетику препаратів, які метаболізуються в печінці (наприклад, імунодепресивні засоби, такі як інгібітори кальциневрину), можуть впливати зміни функції печінки під час лікування протівірусними препаратами прямої дії, пов'язані із кліренсом вірусу ВГС.

Взаємодія між лікарським засобом Софген-Л і іншими препаратами

У таблиці 3 наведений перелік встановлених або можливих клінічно значущих взаємодій між препаратами (де 90 % довірчий інтервал [ДІ] межі середнього геометричного відношення знаходився у межах «↔», збільшувався «↑» або зменшувався «↓» 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 3 не є вичерпними.

Таблиця 3. Взаємодія між лікарським засобом Софген-Л і іншими препаратами

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
ЗАСОБИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КИСЛОТНОСТІ		
Антациди		
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 і Софген-Л окремо, інтервал між прийомами повинен становити 4 години.
Антагоністи H₂-рецепторів		

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Фамотидин (разовий прийом 40 мг) / ледіпасвір (разовий прийом 90 мг) ^c / софосбувір (разовий прийом 400 мг) ^{c, d} Одночасний прийом фамотидину та препарату Софген-Л ^d Циметидин ^e Нізатидин ^e Ранітидин ^e	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,80 (0,69, 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76, 1,06) Софосбувір ↑ C _{max} 1,15 (0,88, 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00, 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97, 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11) (підвищення рН шлункового соку)	Антагоністи H ₂ -рецепторів можна застосовувати одночасно або незалежно від прийому препарату Софген-Л у дозах, які не перевищують порівнянні з 40 мг фамотидину при прийомі двічі на добу.
Фамотидин (разовий прийом 40 мг) / ледіпасвір (разовий прийом 90 мг) ^c / софосбувір (разовий прийом 400 мг) ^{c, d} Прийом фамотидину за 12 годин до прийому Софген-Л ^d	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,83 (0,69, 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20) Софосбувір ↔ C _{max} 1,00 (0,76, 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07, 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,12) (підвищення рН шлункового соку)	
Інгібітори протонної помпи		
Омепразол (20 мг 1 раз на добу) / ледіпасвір (90 мг разовий прийом) ^c / софосбувір (400 мг разовий прийом) ^c Омепразол у разі одночасного прийому з препаратом Софген-Л Ланзопразол ^e Рабепразол ^e Пантопразол ^e Езомепразол ^e	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,89 (0,61, 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66, 1,39) Софосбувір ↔ C _{max} 1,12 (0,88, 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80, 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01, 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96, 1,12) (підвищення рН шлункового соку)	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 препарату Софген-Л.
ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Аміодарон	Вплив на концентрації аміодарону, софосбувіру та ледіпасвіру невідомий	Одночасне застосування аміодарону із препаратами, що містять софосбувір, може призвести до серйозної симптоматичної брадикардії. Призначати лише у разі відсутності альтернатив. У разі застосування цього препарату разом з лікарським засобом Софген-Л рекомендований моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).
Дигоксин	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дигоксин ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (Інгібування P-gp)	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-gp)	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		
Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-gp)	Застосування препарату Софген-Л з фенобарбіталом і фенітоїном протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Карбамазепін	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір Фактично: софосбувір ↓ C_{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C_{min} (НЗ) GS 331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C_{min} (НЗ) (індукція Р-гр)	Застосування препарату Софген-Л з карбамазепіном протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Окскарбазепін	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція Р-гр)	Одночасне застосування препарату Софген-Л і окскарбазепіну може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що є причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Софген-Л. Таке одночасне застосування не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).
ПРОТИМІКОБАКТЕРІЙНІ ЗАСОБИ		

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) / ледіпасвір (90 мг разовий прийом) ^d	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> Рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Фактично:</i> Ледіпасвір ↓ C_{max} 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48) (індукція Р-гр)	Застосування препарату Софген-Л з рифампіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) / софосбувір (400 мг разовий прийом) ^d	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> Рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Фактично:</i> Софосбувір ↓ C_{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) (індукція Р-гр)	
Рифабутин	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір <i>Фактично:</i> софосбувір ↓ C_{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C_{min} (НЗ) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C_{min} (НЗ) (індукція Р-гр)	Застосування препарату Софген-Л з рифабутином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Рифапентин	Взаємодія не вивчена. Прогнозується: ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-гр)	Одночасне застосування препарату Софген-Л і рифабутину або рифапентину може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Софген-Л. Таке одночасне застосування не рекомендується.
СЕДАТИВНІ/СНОДІЙНІ ЗАСОБИ		
Мідазолам (разовий прийом 2,5 мг) / ледіпасвір (разовий прийом 90 мг) Ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)	Фактично: Мідазолам ↔ C _{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (інгібування CYP3A) Мідазолам ↔ C _{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (індукція CYP3A) Прогнозується: ↔ Софосбувір ↔ GS-331007	Корекція дози препарату Софген-Л або мідазоламу не потрібна.
ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВГС		
Симепревір (150 мг 1 раз на добу) / ледіпасвір (30 мг 1 раз на добу)	Симепревір ↑ C _{max} 2,61 (2,39, 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44, 2,96) Ледіпасвір ↑ C _{max} 1,81 (1,69, 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77, 2,07)	Концентрації ледіпасвіру, софосбувіру та симепревіру підвищуються при одночасному застосуванні симепревіру і препарату Софген-Л. Одночасне 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		

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Ефавіренц / емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат (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 фумарату не потрібна.

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Емтрицитабін / рилпівірин / тенофовіру дизопроксилу фумарат (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}	Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02, 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97, 1,15) Рилпівірин ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94, 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03, 1,21) Тенофовір ↔ C_{max} 1,32 (1,25, 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31, 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74, 2,10) Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,01 (0,95, 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08, 1,25) Софосбувір ↔ C_{max} 1,05 (0,93, 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01, 1,21) 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)	Корекція дози препарату Софген-Л або емтрицитабіну / рилпівіріну / тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.
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}	Абакавір ↔ C_{max} 0,92 (0,87, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94) Ламівудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87, 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05, 1,20) Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,10 (1,01, 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17, 1,36) Софосбувір ↔ C_{max} 1,08 (0,85, 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35) 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)	Корекція дози препарату Софген-Л або абакавіру/ламівудину не потрібна.

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом 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}	Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58, 1,93) Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,98 (1,78, 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89, 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08, 2,67) Софосбувір ↔ C_{max} 0,96 (0,88, 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) 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)	Корекція дози препарату Софген-Л або атазанавіру (активованого ритонавіром) не потрібна. Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін атазанавір/ритонавір наведені нижче.

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг / 100 мг 1 раз на добу) емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг / 300 мг раз на добу) / ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^c / софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^{c, d} Одночасний прийом ^f	Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18, 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45, 1,84) Ритонавір ↔ C_{max} 0,86 (0,79, 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89, 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27, 1,64) Емтрицитабін ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97, 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96, 1,12) Тенофовір ↑ C_{max} 1,47 (1,37, 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29, 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38, 1,57) Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,68 (1,54, 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74, 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91, 2,50) Софосбувір ↔ C_{max} 1,01 (0,88, 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02, 1,21) 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)	У разі призначення разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом у сукупності з атазанавіром/ритонавіром Софген-Л підвищує концентрацію тенофовіру. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на фоні 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 альтернатива відсутня (див. розділ «Особливості застосування»). Концентрації атазанавіру також зростають з ризиком зростання рівнів білірубину / виникнення жовтяниці. Цей ризик ще вищий, якщо рибавірин застосовувати у комплексі лікування ВГС.

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
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)	

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг / 100 мг 1 раз на добу) емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат (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) ↔ C_{min} 1,17 (1,04, 1,31) Софосбувір ↓ C_{max} 0,63 (0,52, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65, 0,82) 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)	При застосуванні з дарунавіром/ритонавіром разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом Софген-Л спричиняв 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 «Особливості застосування»).
Лопінавір, активований ритонавіром емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ лопінавір ↑ ритонавір ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір ↑ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007	При застосуванні з лопінавіром/ритонавіром разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом Софген-Л може спричинити 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 інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Типранавір, активований ритонавіром	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-гр)	Одночасне застосування препарату Софген-Л і типранавіру (активованого ритонавіром) може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Софген-Л. Одночасне застосування не рекомендується.
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір (400 мг двічі на добу) / ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^d	Ралтегравір ↓ C _{max} 0,82 (0,66, 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90, 1,46) Ледіпасвір ↔ C _{max} 0,92 (0,85, 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81, 0,98)	Корекція дози препарату Софген-Л або ралтегравіру не потрібна.
Ралтегравір (400 мг двічі на добу) / софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	Ралтегравір ↓ C _{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81, 1,12) Софосбувір ↔ C _{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99, 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)	

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
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) ^c / софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^c	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір <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) Кобіцистат ↔ C _{max} 1,25 (1,18, 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49, 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47, 5,22) Ледіпасвір ↑ C _{max} 1,63 (1,51, 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76, 2,08) Софосбувір ↑ C _{max} 1,33 (1,14, 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21, 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22, 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41, 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47, 1,59)	Софген-Л у разі одночасного застосування з елвітегравіром / кобіцистатом / емтрицитабіном / тенофовіру дизопроксилу фумаратом може спричинити 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 інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).
Долутегравір	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ долутегравір ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007	Корекція дози не потрібна.
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-гр)	Застосування препарату Софген-Л з препаратами звіробою, сильними індукторами P-гр у кишечнику, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
ІНГІБІТОРИ РЕДУКТАЗИ ГМГ-КоА		

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Розувастатин ^g	↑ розувастатин (інгібування переносників лікарських препаратів OATP та BCRP)	Одночасне застосування препарату Софген-Л і розувастатину може спричинити суттєве підвищення концентрації розувастатину (збільшення AUC у декілька разів), що підвищує ризик міопатії, у тому числі рабдоміолізу. Одночасне застосування препарату Софген-Л з розувастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Правастатин ^g	↑ правастатин	Одночасне застосування препарату Софген-Л з правастатином може спричинити суттєве підвищення концентрації правастатину, що підвищує ризик міопатії. Таким пацієнтам рекомендований клінічний та біохімічний контроль, і може виникнути необхідність у корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»).
Інші статини	Прогнозується: ↑ статини	Не можна виключати вірогідність взаємодії з іншими інгібіторами редуктази ГМГ-КоА. При одночасному застосуванні з препаратом Софген-Л рекомендоване зниження дози статинів та ретельний моніторинг щодо небажаних реакцій на статини (див. розділ «Особливості застосування»).

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Метадон	Взаємодія не вивчена. Прогнозується: ↔ ледіпасвір	Корекція дози препарату Софген-Л 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

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
Циклоспорин ^g	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ ледіпасвір ↔ циклоспорин	Корекція дози препарату Софген-Л або циклоспорину не потрібна. Протягом спільного застосування може бути потрібний ретельний моніторинг і потенційно – корекція дози циклоспорину.
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-Л або такролімусу не потрібна. Протягом спільного застосування може бути потрібний ретельний моніторинг і потенційно – корекція дози такролімусу.
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 ↓ 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		

Препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сумісного застосування з лікарським засобом Софген-Л
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 фумарату або дарунавіру/ритонавіру емтрицитабіну / тенофовіру дизопроксилу фумарату та препарату Софген-Л дав подібні результати.

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

^h Межі біоеквівалентності/еквівалентності 80–125 %.

Особливості застосування.

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

Генотип-специфічна активність

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

Клінічні дані на користь застосування препарату Софген-Л для лікування дорослих 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, що пройшли курс терапії, а також хворих на цироз печінки пацієнтів з генотипом 3, які не проходили попередньої терапії, рекомендований 24-тижневий курс консервативного лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі інфекції з генотипом 3 застосування препарату Софген-Л (завжди у комбінації з рибавірином) може бути доцільним для пацієнтів, які належать до групи високого ризику клінічного прогресування захворювання і не мають альтернативних варіантів лікування.

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

Тяжка брадикардія та блокада серцевої провідності

У разі застосування схем лікування, що містять софосбувір, разом із аміодароном зареєстровано випадки тяжкої брадикардії та блокади серцевої провідності, що становили загрозу для життя. Брадикардія зазвичай розвивалася протягом періоду від кількох годин до кількох днів, але спостерігалися й випадки тривалішого періоду до початку брадикардії, переважно до 2 тижнів після початку лікування ВГС.

Аміодарон слід призначати пацієнтам, які проходять курс лікування препаратом Софген-Л, лише за умови, що альтернативні протиаритмічні засоби лікування погано переносяться або протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону буде визнано необхідним, рекомендовано проводити кардіологічний моніторинг пацієнтів у стаціонарних умовах протягом перших 48 годин такого застосування, після чого потрібен щоденний амбулаторний або самостійний контроль частоти серцевих скорочень принаймні протягом перших 2 тижнів лікування.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону слід забезпечити кардіологічний моніторинг (як описано вище) стану пацієнтів, які припинили курс прийому аміодарону протягом останніх кількох місяців та розпочинають курс прийому препарату Софген-Л.

Усі пацієнти, які одночасно приймають або нещодавно приймали аміодарон, повинні знати симптоми брадикардії та блокади серцевої провідності і звертатись по медичну допомогу відразу після виникнення таких симптомів.

Застосування пацієнтам із цукровим діабетом

У пацієнтів із цукровим діабетом лікування ВГС противірусними препаратами прямої дії може вплинути на контроль рівня глюкози і призвести до симптоматичної гіпоглікемії. Рівень глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом, які почали отримувати лікування противірусними препаратами прямої дії, слід ретельно контролювати, особливо протягом перших 3 місяців, і, якщо потрібно, вносити зміни у схему прийому протидіабетичних препаратів. Лікар, який відповідає за лікування цукрового діабету в пацієнта, повинен бути поінформований про початок лікування противірусними препаратами прямої дії.

Супутнє інфікування ВГС / ВГВ (вірус гепатиту В)

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

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

У пацієнтів, у яких лікування ледіпасвіром/софосбувіром не дало ефекту, в 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 сьогодні немає даних, які б підтвердили ефективність повторного лікування з використанням інгібітора NS5A для пацієнтів, у яких ефективність ледіпасвіру/софосбувіру була відсутня. Аналогічно, на сьогодні відсутні дані, які б підтвердили ефективність застосування інгібіторів протеїнази NS3/4A пацієнтам, у яких попередній курс терапії з їх використанням виявився неефективним. Відповідно, такі пацієнти можуть бути залежними від інших класів лікарських препаратів для усунення ВГС-інфекції.

Ниркова недостатність

Щодо пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 30 мл / хв / 1,73 м²) і ТСНН із необхідністю проведення гемодіалізу дані про безпеку обмежені. Софген-Л можна застосовувати для лікування таких пацієнтів без корекції дози, коли інші варіанти лікування недоступні (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). У разі застосування препарату Софген-Л з рибавірином пацієнтам, у яких кліренс креатиніну (КК) < 50 мл/хв, слід також керуватися інструкцією для медичного застосування рибавіріну (див. розділ «Фармакокінетика»).

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

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

Застосування з помірними індукторами P-gp

Препарати, які є помірними індукторами Р-гр в кишечнику (наприклад окскарбазепін), можуть знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Софген-Л. Супутнє застосування таких препаратів із лікарським засобом Софген-Л не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування деяких засобів антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ

Встановлено, що Софген-Л підвищує концентрації тенофовіру, особливо у разі одночасного застосування терапії ВІЛ з використанням тенофовіру дизопроксилу фумарату та активатора фармакокінетики (ритонавіру або кобіцистату). Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на фоні застосування препарату Софген-Л та активатора фармакокінетики не вивчена. Потенційні ризики і переваги, пов'язані із супутнім застосуванням препарату Софген-Л і комбінованих таблеток елвітегравіру / кобіцистату / емтрицитабіну / тенофовіру дизопроксилу фумарату у фіксованій дозі або тенофовіру дизопроксилу фумарату разом із підсиленням протеазним інгібітором ВІЛ (наприклад атазанавіром або дарунавіром), потрібно враховувати завжди, особливо у разі лікування пацієнтів з підвищеним ризиком ниркової дисфункції. Стан пацієнтів, які приймають Софген-Л разом з елвітегравіром / кобіцистатом / емтрицитабіном / тенофовіру дизопроксилу фумаратом або з тенофовіру дизопроксилу фумаратом та підсиленням інгібітором протеїнази ВІЛ, слід контролювати щодо виникнення небажаних реакцій, пов'язаних з дією тенофовіру. Рекомендації з моніторингу функцій нирок викладено в інструкціях для медичного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, емтрицитабіну / тенофовіру дизопроксилу фумарату або елвітегравіру / кобіцистату / емтрицитабіну / тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Застосування з інгібіторами редуктази ГМГ-КоА

Супутнє застосування препарату Софген-Л і інгібіторів редуктази ГМГ-КоА (статинів) може спричинити суттєве підвищення концентрації статинів, що підвищує імовірність розвитку міопатії та рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти дитячого віку

Софген-Л не рекомендовано призначати дітям віком до 12 років, оскільки безпека та ефективність для таких пацієнтів не встановлені.

Допоміжні речовини

Софген-Л містить лактозу. Цей лікарський засіб не слід призначати пацієнтам з такими спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, повна лактазна недостатність або синдром глюкозно-галактозної мальабсорбції.

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 пацієнок та партнерок чоловіків-пацієнтів. У тварин, яким вводили рибавірин, зареєстровані суттєві тератогенні та/або ембріональні ефекти. Жінки репродуктивного віку або їхні партнери повинні використовувати ефективні методи

контрацепції у період лікування та після завершення лікування, згідно з рекомендаціями, наведеними в інструкції для медичного застосування рибавіріну. За додатковою інформацією слід звернутися до інструкції для медичного застосування рибавіріну.

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 проникають у грудне молоко.

Ризик для новонароджених/немовлят не виключений. Відповідно, протягом годування груддю 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 рибавіріну і препарату Софген-Л потрібно враховувати також протипоказання до призначення рибавіріну у період вагітності або годування груддю (див. також інструкцію для медичного застосування рибавіріну).

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

Софген-Л (у разі застосування окремо 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 тих, хто проходив лікування ледіпасвіром/софосбувіром, втомлюваність спостерігалася частіше, ніж у групі плацебо.

Спосіб застосування та дози.

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

Дозування

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

Таблиця 4. Рекомендована тривалість лікування препаратом Софген-Л та рекомендовані методи застосування супутньо призначеного рибавіріну для певних підгруп пацієнтів

Популяція пацієнтів (включно з пацієнтами, коінфікованими ВІЛ)	Лікування та тривалість
<i>Дорослі та діти з 12-річного віку з ХГС генотипу 1, 4, 5 або 6</i>	
Пацієнти без цирозу	Софген-Л протягом 12 тижнів. - Софген-Л протягом 8 тижнів рекомендується для пацієнтів, інфікованих збудником з генотипом 1, які не проходили лікування.
Пацієнти з компенсованим цирозом	Софген-Л рибавірін ^А протягом 12 тижнів або Софген-Л (без рибавіріну) протягом 24 тижнів. - Софген-Л (без рибавіріну) протягом 12 тижнів рекомендується пацієнтам, які входять до групи низького ризику клінічного прогресування захворювання та для яких визначено подальші варіанти терапії.
Пацієнти після трансплантації печінки з цирозом або компенсованим цирозом	Софген-Л рибавірін ^А протягом 12 тижнів. - Софген-Л (без рибавіріну) протягом 12 тижнів (для пацієнтів без цирозу) або 24 тижнів (для пацієнтів із цирозом) рекомендується пацієнтам, яким протипоказаний рибавірін або які не переносять рибавірін.
Пацієнти з декомпенсованим цирозом, незалежно від наявності чи відсутності трансплантації	Софген-Л рибавірін ^В протягом 12 тижнів. - Софген-Л (без рибавіріну) протягом 24 тижнів рекомендується пацієнтам, яким протипоказаний рибавірін або які не переносять рибавірін.
<i>Дорослі та діти з 12-річного віку з ХГС генотипу 3</i>	
Пацієнти з компенсованим цирозом та пацієнти, для яких попереднє лікування не було ефективним	Софген-Л рибавірін ^А протягом 24 тижнів.

^А Дорослі: дозу рибавіріну визначають відповідно до маси тіла (< 75 кг — 1000 мг, ≥ 75 кг — 1200 мг), застосовують перорально під час їди, розділяючи на два прийоми. Діти: див. таблицю 6 нижче.

^В Див. таблицю 5 нижче стосовно дозування рибавіріну для пацієнтів з декомпенсованим цирозом.

Таблиця 5. Рекомендації щодо дозування рибавіріну за одночасного застосування з лікарським засобом Софген-Л для пацієнтів із декомпенсованим цирозом

Стан пацієнта	Доза рибавіріну*
---------------	------------------

Цироз класу В за класифікацією Чайлда — П'ю — Туркотта до трансплантації	1000 мг на добу для пацієнтів з масою < 75 кг і 1200 мг для пацієнтів з масою ≥ 75 кг
Цироз класу С за класифікацією Чайлда — П'ю — Туркотта до трансплантації	Початкова доза 600 мг, яку можна титрувати максимум до 1000/1200 мг (1000 мг для пацієнтів із масою < 75 кг і 1200 мг для пацієнтів із масою ≥ 75 кг), якщо вона переноситься. Якщо початкова доза переноситься не дуже добре, її треба знизити згідно з клінічними показаннями відповідно до рівнів гемоглобіну
Цироз класу В чи С за класифікацією Чайлда — П'ю — Туркотта після трансплантації	

* Якщо неможливо досягти більш нормалізованої дози рибавіріну (за масою тіла та функцією нирок) у зв'язку з непереносимістю, слід розглянути доцільність лікування комбінацією Софген-ЛІ рибавірін упродовж 24 тижнів для зменшення ризику рецидиву.

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

Нижче наведені рекомендовані добові дози рибавіріну для дітей віком від 12 до 18 років. Добову дозу потрібно розділити на два прийоми та приймати з їжею.

Таблиця 6. Рекомендації щодо дозування рибавіріну за одночасного застосування з лікарським засобом Софген-ЛІ для дітей віком від 12 до 18 років

Маса тіла, кг	Добова доза рибавіріну*
< 47	15 мг/кг
47-49	600 мг
50-65	800 мг
66-74	1000 мг
≥ 75	1200 мг

* Рибавірін застосовувати перорально, розділивши на два прийоми, під час їди.

Корекція дози рибавіріну для дорослих пацієнтів, які приймають 1000-1200 мг на добу. У разі застосування препарату Софген-ЛІ у комбінації з рибавірином та за наявності в пацієнта серйозної небажаної реакції, потенційно пов'язаної з рибавірином, потрібно провести корекцію дози рибавіріну або відмінити його у разі необхідності, доки небажану реакцію не буде усунено або доки не зменшиться її ступінь тяжкості. У таблиці 7 наведено рекомендації з корекції дози та відміни лікування залежно від рівня гемоглобіну та кардіологічного статусу пацієнта.

Таблиця 7. Рекомендації щодо корекції дози рибавіріну за одночасного застосування з лікарським засобом Софген-ЛІ для дорослих.

Лабораторні показники	Знизити дозу рибавіріну до 600 мг/добу, якщо:	Припинити лікування рибавірином, якщо:
-----------------------	---	--

Рівень гемоглобіну, за відсутності у пацієнта кардіологічної патології	< 100 г/л	< 85 г/л
Рівень гемоглобіну, за наявності в анамнезі пацієнта стабільного серцевого захворювання	зниження рівня гемоглобіну ≥ 20 г/л протягом будь-якого 4-тижневого періоду лікування	< 120 г/л, 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 на 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).

Діти віком до 12 років. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Софген-Л дітям віком до 12 років не досліджувалися. Даних немає.

Пропущений прийом. 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 призначеного 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. Пацієнтам заборонено приймати препарат у подвійній дозі.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози для пацієнтів літнього віку не проводиться.

Ниркова недостатність. Корекція дози препарату Софген-Л для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Дані про безпеку для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 30 мл / хв / 1,73 м²) і термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) з необхідністю проведення діалізу обмежені. Софген-Л можна застосовувати таким пацієнтам без корекції дози, коли інші варіанти лікування недоступні (див. розділ «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність. Корекція дози препарату Софген-Л для пацієнтів з легкою, помірною або тяжкою печінковою недостатністю (клас А, В або С за класифікацією Чайлда — П'ю — Туркотта) не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпека та ефективність ледіпасвіру/софосбувіру встановлені для пацієнтів з декомпенсованим цирозом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Шлях введення

Для перорального прийому.

Пацієнтам необхідно ковтати таблетку цілою. Таблетку приймають 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

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Софген-Л дітям віком до 12 років не досліджувалися. Даних стосовно пацієнтів віком до 12 років немає.

Передозування.

Найвищі дози ледіпасвіру та софосбувіру, випадки прийому яких задокументовані, становили 120 мг двічі на добу протягом 10 днів та 1200 мг одноразово відповідно. У дослідженнях, проведених з участю здорових добровольців, не спостерігалось 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 лікарського засобу Софген-Л не існує. У разі передозування необхідно вести моніторинг стану пацієнта щодо токсичності. Лікування передозування лікарського засобу Софген-Л 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, найчастіші побічні реакції відповідали встановленому профілю безпечності рибавіріну без зростання частоти або ступеня важкості реакцій.

Небажані реакції, що спостерігалися при застосуванні ледіпасвіру/софосбувіру, наведені за системами органів та частотою (див. таблицю 8). 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 8. Побічні медикаментозні реакції, виявлені у період застосування ледіпасвіру/софосбувіру

Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль
З боку шкіри та підшкірної тканини	
Часто	Висип
Частота невідома	Набряк Квінке

Розлади загального характеру	
Дуже часто	Втомлюваність

Пацієнти з декомпенсованим цирозом та/або пацієнти, які очікували на трансплантацію печінки, чи пацієнти 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 двох відкритих дослідженнях (SOLAR-1 та SOLAR-2). 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 < 100 г/л та < 85 г/л протягом лікування спостерігалось в 39 % та 13 % пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, відповідно. Рибавірин було відмінено 15 % пацієнтів. 7 % реципієнтам печінкового трансплантата замінено імуносупресивні засоби.

Пацієнти з порушенням функції нирок

18 пацієнтів із генотипом 1 СНС і тяжкою нирковою недостатністю протягом 12 тижнів приймали ледіпасвір/софосбувір у відкритому дослідженні. Обмежені дані про клінічну безпеку демонструють, що частота небажаних явищ не була явно підвищеною порівняно з очікуваною в пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.

Безпеку препарату ледіпасвір/софосбувір оцінювали в 12-тижневому неконтрольованому дослідженні за участю 95 пацієнтів із ТСНН, що вимагає діалізу. За цих умов експозиція метаболіту софосбувіру GS-331007 була збільшена у 20 разів, що перевищує рівні, за яких спостерігалися побічні реакції в доклінічних дослідженнях. Обмежені дані про клінічну безпеку демонструють, що частота небажаних явищ і летальних випадків не була явно підвищеною порівняно з очікуваною в пацієнтів із ТСНН.

Пацієнти дитячого віку

Профіль безпеки препарату ледіпасвір/софосбувір для дітей віком від 12 до 18 років вивчали у відкритому клінічному дослідженні фази 2, що включало 100 пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, які отримували ледіпасвір/софосбувір упродовж 12 тижнів. Небажані реакції, що спостерігалися, відповідали реакціям у клінічних дослідженнях ледіпасвіру/софосбувіру за участю дорослих (див. таблицю 8).

Окремі побічні реакції

Серцева аритмія. Випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у разі застосування 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» і «Особливості застосування»).

Порушення з боку шкіри. Відомо про випадки виникнення синдрому Стівенса — Джонсона. Частота невідома.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

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