

**Листок-вкладыш
(информация для пациентов)**

СОФОСЛЕД

Торговое название

Софослед

Международное непатентованное название

Sofosbuvir/Ledipasvir

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активные вещества: софосбувир - 400 мг; ледипасвир (в виде твердой дисперсии, содержащей 50 % ледипасвира и 50 % коповидона) – 90 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, лактоза моногидрат, диоксид кремния коллоидный безводный, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, Опадрай II зеленый 85F21504 (поливиниловый спирт, макрогол, алюминиевый лак на основе красителя хинолинового желтого (E104) и индигокармина (E 132) FD&C синий № 2, титана диоксид (171)).

Описание

Таблетки светло-зеленого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, с риской.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные средства прямого действия.

Код АТС: J05AX65

Фармакологические свойства

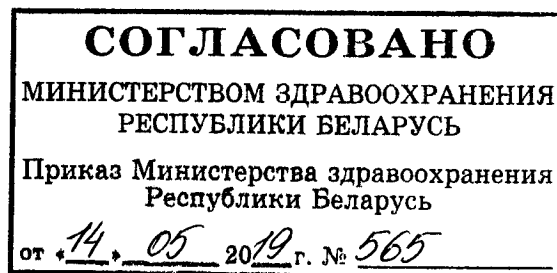
Фармакодинамика

Ледипасвир - это ингибитор ВГС (вируса гепатита С), мишенью которого является белок NS5A, необходимый как для репликации РНК, так и для сборки вирионов ВГС. Подтвердить ингибирование белка NS5A при применении ледипасвира биохимически на данный момент невозможно, так как белок NS5A не имеет ферментативной функции. О том, что нацеленность на NS5A является способом действия ледипасвира, свидетельствуют исследования резистентности к сопротивлению *in vitro* и перекрестной резистентности.

Софосбувир – это пан-генотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы белка NS5B ВГС, которая необходима для репликации вируса. Софосбувир представляет собой нуклеотидное пролекарство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активного уридинового аналога трифосфата (GS-461203), который может быть включен в РНК ВГС посредством NS5B-полимеразы и действовать как терминатор цепи. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ингибитором ДНК человека и РНК-полимераз или ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Фармакокинетика

После перорального приема у пациентов с ВГС максимальная концентрация в плазме крови ледипасвира достигается через 4 часа. Софосбувир всасывается быстро и максимальная концентрация в плазме крови софосбувира достигается через приблизительно 1 час. Лекарственное средство Софослед можно принимать без учета приема пищи. Ледипасвир на > 99,8 % связывается с белками плазмы человека, софосбувир - приблизительно на 61 - 65 % и его связывание не зависит от концентрации лекарственного средства в пределах от



1 до 20 мкг/мл. Неактивный метаболит GS-331007 в минимальной степени связывается с белками плазмы. In vitro не выявлено очевидного метаболизма ледипасвира изоферментами цитохрома CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Наблюдался факт медленного окислительного метаболизма через неизвестный механизм. Софосбувир интенсивно метаболизируется в печени с формированием фармакологически активного нуклеозидного аналога трифосфата GS-461203. Активный метаболит не выявлен. Метаболический путь активации включает последовательный гидролиз группы сложного эфира карбоновой кислоты, катализируемой катепсином А или карбоксилэстеразой 1 и расщепление фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами с последующим фосфорилированием в процессе биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного метаболита GS-331007, который не может быть полностью рефосфорилирован, и не обладает активностью против ВГС in vitro. В составе ледипасвира/софосбувира GS-331007 составляет приблизительно 85 % от общей системной экспозиции. Около 70 % неизмененного ледипасвира (после однократного приема в дозе 90 мг) выводится с желчью, лишь ~ 1 % - с мочой. Средний период полувыведения ледипасвира у здоровых добровольцев после введения ледипасвира/софосбувира натощак составил 47 часов. После однократного перорального приема 400 мг софосбувира средняя величина общего выведения дозы была более 92 %, при этом с мочой, калом и выдыхаемым воздухом выводилось приблизительно 80 %, 14 %, и 2,5 % соответственно. Большую часть дозы, выводимой с мочой, составлял GS-331007 (78 %), и приблизительно 3,5 % выводилось в неизмененном виде. Средний период полувыведения софосбувира и GS-331007 составляет 0,5 и 27 часов соответственно.

Фармакокинетика у особых групп населения

Не установлено клинически значимых различий в параметрах фармакокинетики ледипасвира, софосбувира или GS-331007 в зависимости от расы, пола и возраста.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические данные ледипасвира у пациентов с острой почечной недостаточностью, не инфицированных ВГС, были изучены при приеме однократной дозы ледипасвира 90 мг. Клинически значимые различия в фармакокинетике ледипасвира при приеме здоровыми добровольцами и пациентами с острой почечной недостаточностью не выявлены.

Фармакокинетические данные софосбувира изучались у пациентов, не инфицированных ВГС, с легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м²), средней (eGFR ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) тяжелой степенью почечной недостаточности (eGFR < 30 мл/мин/1,73 м²), а также с терминальной стадией почечной недостаточности, которым рекомендовано проведение гемодиализа после однократного приема дозы 400 мг софосбувира. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, значения AUC_{0-inf} софосбувира были выше на 61 %, 107 % и 171 % при легкой, средней и тяжелой степени почечной недостаточности, в то время как значения AUC_{0-inf} GS-331007 были выше на 55 %, 88 % и 451 % соответственно. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек значения AUC_{0-inf} софосбувира были на 28 % выше, если софосбувир принимался за 1 час до гемодиализа, и на 60 % выше, если софосбувир принимался через час после гемодиализа. Значения AUC_{0-inf} GS-331007 у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при приеме софосбувира за 1 час до или 1 час после гемодиализа были больше в 10 и 20 раз, соответственно. GS-331007 эффективно выводится при помощи гемодиализа с коэффициентом экстракции около 53 %. 4-часовой сеанс гемодиализа выводит примерно 18 % от принятой дозы 400 мг софосбувира. Безопасность и эффективность софосбувира для пациентов с тяжелой степенью и терминальной стадией почечной недостаточности не была установлена.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические данные ледипасвира у пациентов, инфицированных ВГС, с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Child-Pugh-Turcotte), были изучены при приеме однократной дозы 90 мг. Значения AUC₀₋₂₄ ледипасвира были схожими у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и лиц с нормальной функцией печени. По результатам популяционного анализа фармакокинетических данных у пациентов с ВГС, установлено, что наличие цирроза печени (включая декомпенсированный цирроз) не имеет клинически значимого влияния на экспозицию ледипасвира.

Фармакокинетические данные софосбувира изучались у пациентов, инфицированных ВГС, со средней и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В и С по классификации Child-Pugh-Turcotte), при приеме 400 мг софосбувира на протяжении 7 дней. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, значения AUC₀₋₂₄ софосбувира были выше на 126 % и 143 % у пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью, в то время как значения AUC₀₋₂₄ GS-331007 были выше на 18 % и 9 %, соответственно. Также установлено, что наличие цирроза печени (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и GS-331007.

Вес тела

Вес тела не оказывает значительного влияния на экспозицию софосбувира. Экспозиция ледипасвира снижается при увеличении массы тела, но этот эффект не считается клинически значимым.

Дети

Фармакокинетика ледипасвира, софосбувира и GS-331007 у детей не исследовалась.

Показания к применению

Лекарственное средство применяется для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов.

Способ применения и дозировка

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: риск реактивации вируса гепатита В у пациентов, ко-инфицированных HCV и HBV (см. полную информацию о мерах предосторожности и рекомендациях в разделе «Меры предосторожности»).

Имеются сообщения о реактивации вируса гепатита В (HBV), что в некоторых случаях приводило к фульминантному гепатиту, печеночной недостаточности и смерти.

Лечение должно быть начато и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с хроническим гепатитом С.

В случае, если возникла рвота и прошло менее 5 часов после приема таблетки Софослед, необходимо принять еще одну таблетку. Если рвота произошла спустя более чем 5 часов после приема дозы, принимать дополнительную таблетку не требуется.

Важно не пропускать прием лекарственного средства. Если пропущен прием дозы и с момента последнего приема прошло менее 18 часов, пациент должен принять таблетку как можно скорее, а затем принять следующую дозу в обычное время. Если прошло более 18 часов, то пациент должен подождать и принять следующую дозу в обычное время. Пациент должен быть информирован о недопустимости прекращения приема лекарственного средства без консультации с врачом.

Нельзя принимать двойную дозу для восполнения забытой.

Рекомендуемая дозировка (взрослые)

Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки перорально, независимо от приема пищи, в одно и то же время. Риска не предназначена для деления на дозы. Таблетку проглатывают целиком, не рекомендуется жевать, дробить или рассасывать ее.

Продолжительность курса лечения

В таблице 1 представлены рекомендации по продолжительности приема лекарственного средства пациентам с ХГС в зависимости от генотипа вируса и наличия/отсутствия цирроза печени.

Таблица 1. Рекомендуемые схемы и продолжительность лечения

Популяция пациентов (включая ко-инфицированных ВИЧ)	Рекомендованное лечение
<i>Пациенты с ХГС генотипа 1, 4, 5 или 6</i>	
Пациенты без цирроза	12 недель Может быть рассмотрено 8 недель у первичных пациентов с ХГС с вирусемией (вирусной нагрузкой) менее чем 6 миллионов ед/мл
Пациенты с компенсированным циррозом печени	Софослед + рибавирин ^А 12 недель или Софослед (без рибавирина) 24 недели Применение лекарственного средства Софослед (без рибавирина) в течение 12 недель может быть рекомендовано для пациентов с низким риском прогрессирования заболевания и для которых определены дальнейшие варианты лечения (см. раздел «Меры предосторожности»)
Пациенты после трансплантации печени без цирроза или с компенсированным циррозом	Софослед + рибавирин ^А 12 недель Софослед (без рибавирина) в течение 12 недель (у пациентов без цирроза) или 24 недель (у пациентов с циррозом) может быть рекомендован для пациентов, которым противопоказан прием рибавирина или с непереносимостью рибавирина
Пациенты с декомпенсированным циррозом печени, независимо от наличия или отсутствия трансплантации печени	Софослед + рибавирин ^В 12 недель Прием ледипасвира/софосбувира без рибавирина может быть рекомендован для пациентов, которым противопоказан прием рибавирина или с непереносимостью рибавирина
<i>Пациенты с генотипом 3 ХГС</i>	
Пациенты с компенсированным циррозом печени и/или неэффективностью предшествующего лечения	Софослед + рибавирин ^А 24 недели (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства»)

^АДоза рибавирина зависит от массы тела пациента (<75 кг = 1000 мг и ≥5 кг = 1200 мг), и вводится перорально в два приема с пищей.

^ВРекомендации по дозировке рибавирина у пациентов с декомпенсированным циррозом представлены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по дозировке рибавирина при одновременном введении с лекарственным средством Софослед пациентам с декомпенсированным циррозом печени

Популяция пациентов	Доза рибавирина*
Пациенты с циррозом печени, класс В по Child-Pugh-Turcotte (CPT) без трансплантации печени	100 мг ежедневно для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг если масса тела превышает ≥5 кг
Пациенты с циррозом печени, класс С по Child-Pugh-Turcotte (CPT) без трансплантации печени Пациенты с циррозом печени, CPT класс В или С после трансплантации печени	Начальная доза 600 мг, которую можно титровать до максимума 1000/1200 мг (1000 мг при массе тела <75 кг и 1200 мг при массе тела ≥5 кг), если они хорошо переносятся. Если начальная доза плохо переносится, дозу следует уменьшить с учетом уровня гемоглобина

* Если более нормализованная доза рибавирина (в соответствии с массой тела и функцией почек) не может быть достигнута по причине переносимости, рекомендуется рассмотреть назначение схемы Софослед+рибавирин в течение 24 недель, чтобы свести к минимуму риск рецидива.

При использовании рибавирина следует обратиться к инструкции по медицинскому применению этого лекарственного средства.

Коррекция дозы рибавирина у пациентов, принимающих 1000-1200 мг в сутки

Если при совместном применении с рибавирином у пациента развиваются серьезные неблагоприятные реакции, потенциально связанные с его приемом, дозу рибавирина нужно корректировать или, при необходимости, отменить его прием до исчезновения нежелательной реакции или уменьшения выраженности проявлений. В таблице 3 приведены рекомендации по коррекции дозы и прекращению лечения в зависимости от концентрации гемоглобина и кардиологического статуса.

Таблица 3. Коррекция дозы рибавирина при совместном назначении с ЛС Софослед

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

После отмены рибавирина из-за отклонения лабораторных показателей или развития клинических проявлений, может быть предпринята попытка возобновить прием рибавирина в дозе 600 мг в сутки с последующим повышением дозы до 800 мг/сут. Не рекомендуется увеличивать дозу рибавирина до первоначальной (1000 - 1200 мг в сут).

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы для пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекция дозы для пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности. Безопасность применения комбинации ледипасвир/софосбувир не оценивалась у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл/мин/1,73м²) или в терминальной стадии почечной недостаточности, требующий гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы для пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной (класс А, В или С по Child-Pugh-Turcotte). Безопасность и эффективность комбинации ледипасвир/софосбувир была установлена у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Детская популяция

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Софослед у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Побочное действие

Опыт клинических исследований

Самыми распространенными побочными реакциями, которые встречались в ходе клинических исследований у пациентов, принимавших ледипасвир/софосбувир по сравнению с принимавшими плацебо, были общая усталость и головные боли.

Побочные реакции, наиболее часто возникавшие в ответ на комбинированную терапию ледипасвир/софосбувир+рибавирин согласуются с известным профилем безопасности рибавирина, без увеличения их частоты или тяжести.

Побочные реакции, которые были идентифицированы с приемом ледипасвир/софосбувир, классифицированы по системно-органным классам и частоте, указанной как: очень

частые - 1/10 назначений ($\geq 10\%$), частые - 1/100 ($\geq 1\%$, но $< 10\%$), нечастые - 1/1000 ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$), редкие - 1/10000 ($\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$), очень редкие - менее 1/10000 ($< 0,01\%$), неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто головная боль, неизвестно – частота неизвестна.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто зуд, неизвестно – частота неизвестна, ангионевротический отек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто боль в месте введения, неизвестно – частота неизвестна.

Пациенты с декомпенсированным циррозом и/или пациенты, которые ожидали трансплантацию печени или находились в состоянии после трансплантации печени

Профиль безопасности ледипасвира/софосбувира, принимаемого совместно с рибавирином в течение 12 или 24 недель у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени и/или пациентов после трансплантации печени изучался в открытых исследованиях (SOLAR-1 и SOLAR-2). Никаких новых неблагоприятных реакционных реакций у данных категорий пациентов отмечено не было, хотя побочные явления, включая серьезные, отмечались в этом исследовании чаще по сравнению с исследованиями, которые исключали декомпенсированных пациентов и/или пациентов, которые были после трансплантации печени. Наблюдаемые неблагоприятные явления были ожидаемы как клинические последствия запущенного заболевания печени и/или трансплантации и согласовались с известным профилем безопасности рибавирина.

Снижение гемоглобина до < 10 г/дл и $< 8,5$ г/дл во время лечения наблюдалось у 39 % и 13 % пациентов, принимавших ледипасвир/софосбувир соответственно.

Прием рибавирина был прекращен у 15 % пациентов.

У 7 % реципиентов трансплантата печени была произведена замена иммуносупрессанта.

Пациенты детского возраста

Безопасность применения ледипасвира/софосбувира у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучена, данные отсутствуют.

Описание отдельных побочных реакций

Нарушения со стороны сердца

Наблюдались случаи тяжелой брадикардии и нарушения сердечной проводимости (блокады сердца) при совместном применении ледипасвира/софосбувира и амиодарона и/или других лекарственных средств, которые снижают частоту сердечных сокращений (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Меры предосторожности»)

В случае возникновения побочных реакций, в том числе, не указанных в данной инструкции, необходимо обратиться к врачу.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

Совместное применение с розувастатином.

Одновременное назначение с мощными индукторами Р-гликопротеина (P-gp) в кишечнике, к которым относятся: рифампицин, рифабутин, зверобой (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Их совместное применение значительно снижает концентрацию ледипасвира и софосбувира в плазме и может привести к потере эффективности лекарственного средства Софослед.

Передозировка

Не существует специального антидота при передозировке. В случае передозировки следует убедиться в отсутствии признаков интоксикации. Лечение при передозировке состоит в проведении поддерживающих мер, включающих в себя мониторинг основных показателей состояния организма, а также наблюдение за клиническим состоянием пациента. Маловероятно, что гемодиализ приведет к существенному выводу ледипасвира, поскольку ледипасвир в значительной степени связывается с белками плазмы. Гемодиализ способствует эффективному выводу основного циркулирующего метаболита

софосбувира, GS-331007, причем степень экстракции составляет 53 %.

Меры предосторожности

Софослед не следует применять вместе с другими лекарственными средствами, которые содержат софосбувир.

Генотип-специфическая активность

Рекомендованные для различных генотипов ВГС схемы лечения приведены в разделе «Способ применения и дозировка». Информация о генотип-специфической вирусологической и клинической активности приведена в разделе «Фармакологические свойства».

Клинические данные в поддержку применения комбинации ледипасвир/софосбувир для лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, ограничены (см. раздел «Фармакологические свойства»). Относительная эффективность 12-недельного курса лечения, представленного схемой ледипасвир/софосбувир + рибавирин, по сравнению с 24-недельным курсом лечения комбинацией ледипасвир/софосбувир не исследована. Для всех пациентов с генотипом 3, прошедших курс терапии, а также пациентов с циррозом печени с генотипом 3 ВГС, которые не имели предшествующей терапии, рекомендуется 24-недельный курс консервативного лечения (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Клинические данные в поддержку применения фиксированной комбинации ледипасвир/софосбувир для лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 2 и 6, ограничены (см. раздел «Фармакологические свойства»).

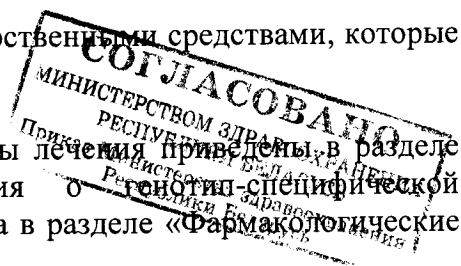
Тяжелая форма брадикардии с клиническими проявлениями совместно с приемом амиодарона

Случаи симптоматической брадикардии и блокады сердца возникали при совместном приеме ледипасвира/софосбувира и амиодарона или других лекарственных средств, которые снижают частоту сердечных сокращений. Механизм этого явления не установлен. Такие случаи потенциально опасны для жизни, поэтому у пациентов, принимающих ледипасвир/софосбувир, амиодарон должен назначаться только в тех случаях, когда другие альтернативные антиаритмические средства не переносятся или противопоказаны.

Если одновременное применение амиодарона считается необходимым, рекомендуется, чтобы пациенты находились под тщательным наблюдением, особенно в начале лечения лекарственным средством Софослед. Пациенты с высоким риском брадиаритмии должны находиться под наблюдением в соответствующей клинической обстановке в течение 48 часов. Из-за длительного периода полувыведения амиодарона необходим мониторинг для пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать лечение лекарственным средством Софослед. Необходимо консультировать пациентов о возможном риске появления серьезной симптоматической брадикардии и ее проявлениях. При возникновении симптомов брадикардии, которые могут включать в себя предобморочное или обморочное состояние, головокружение или дезориентацию в пространстве, общее недомогание, слабость, чрезмерное переутомление, одышку, боли в груди, пациенту следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Применение у пациентов, которые ранее принимали противовирусные средства прямого действия для лечения ВГС-инфекции

У пациентов, у которых лечение ледипасвиром/софосбувиром не дало эффекта, в большинстве случаев наблюдается наличие мутаций резистентности NS5A, которые снижают чувствительность к ледипасвиру. Некоторые данные указывают, что такие мутации NS5A необратимы в течение длительного последующего наблюдения. На сегодняшний день нет данных, подтверждающих эффективность повторного лечения с использованием ингибитора NS5A у пациентов, у которых эффективность ледипасвир/софосбувир отсутствовала. Также отсутствуют данные, которые бы



подтвердили эффективность применения ингибиторов протеазы NS3/4A пациентам, у которых предыдущий курс терапии с использованием ингибиторов протеазы NS3/4A оказался неэффективным. Соответственно, такие пациенты могут быть зависимыми от других классов лекарственных средств для лечения ВГС-инфекции. Также следует рассмотреть возможность продления периода лечения пациентов с неопределенными вариантами дальнейшей терапии.

Почечная недостаточность

Коррекция дозы Софослед для пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточностью не требуется. Безопасность применения комбинации ледипасвир/софосбувир у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] < 30 мл/мин/1,73м²) или в терминальной стадии почечной недостаточности с необходимостью проведения гемодиализа не изучена. В случае совместного применения рибавирина у пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) < 50мл/мин, следует также руководствоваться информацией, приведенной в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени и/или пациенты, которые ожидают трансплантации печени или перенесли трансплантацию печени

Не изучалась эффективность применения ледипасвира/софосбувира у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 5 и 6 с декомпенсированным циррозом печени и/или у тех, кто ожидает трансплантации печени или перенесших трансплантацию печени. Лечение лекарственным средством Софослед у данных категорий пациентов следует проводить с учетом соотношения потенциальной пользы и рисков для каждого отдельного пациента.

Риск возникновения снижения терапевтической эффективности лекарственного средства в связи с назначением Р-гликопротеин (P-gp) стимуляторов

Совместный прием с сильными индукторами Р-гликопротеина (например, рифампицин, зверобой) могут значительно понизить концентрацию ледипасвира и софосбувира в плазме крови и стать причиной снижения терапевтической эффективности лекарственного средства Софослед. В связи с этим применение лекарственного средства Софослед с сильными индукторами Р-гликопротеина не рекомендовано.

Использование с определенными антиретровирусными средствами для лечения ВИЧ

Было показано, что применение комбинации ледипасвир/софосбувир увеличивает воздействие тенофовира, особенно при совместном использовании тенофовира дизопроксилфумарата и фармакокинетических усилителей (ритонавира или кобицистата). Безопасность применения тенофовира дизопроксил фумарата на фоне приема комбинации ледипасвир/софосбувир и фармакокинетических усилителей не была установлена. Следует всегда оценивать потенциальные риски и выгоды, связанные с совместным применением комбинации ледипасвир/софосбувир с таблеткой, содержащей фиксированную комбинацию элвитегравира/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумаратил и тенофовир дизопроксилфумарат в сочетании с «усиленным» ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или дарунавиром), особенно у пациентов с повышенным риском почечной дисфункции. Пациенты, получающие Софослед одновременно выше указанными комбинациями, должны наблюдаться на предмет своевременного выявления нежелательных реакций, обусловленных тенофовиром (см. также инструкции по медицинскому применению перечисленных лекарственных средств)

Использование с ингибиторами HMG-CoA редуктазы

При совместном применении лекарственного средства Софослед и ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (статинов) может значительно увеличиваться концентрация последних, что увеличивает риск миопатии и рабдомиолиза.

HCV / HBV (вирус гепатита В) ко-инфекция

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В (HBV) во время или после лечения противовирусными средствами прямого действия, некоторые из которых были со смертельным исходом. Следует проводить скрининг HBV-инфекции у всех пациентов до начала лечения. HBV/HCV ко-инфицированные пациенты также подвергаются риску реактивации HBV и поэтому их следует наблюдать и лечить в соответствии с последними клиническими рекомендациями.

Педиатрическая популяция

Софослед не рекомендуется для использования у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность в этой возрастной группе не установлена.

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Так как лекарственное средство содержит софосбувир и ледипасвир, любые взаимодействия, описанные для каждого из этих компонентов, могут иметь место при применении лекарственного средства Софослед.

Потенциально возможное влияние на действие других лекарственных средств

Ледипасвир, являясь ингибитором транспортера лекарственных средств Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы, может вызвать повышенную всасываемость в кишечнике совместно назначаемых субстратов этих транспортеров.

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что ледипасвир может выступать слабым индуктором ферментов, например, CYP3A4, CYP2C и UGT1A1. При одновременном применении ледипасвира/софосбувира и лекарственных средств, являющихся субстратами этих ферментов, концентрация последних в плазме крови может снижаться. Ледипасвир *in vitro* приводил к ингибированию CYP3A4 и UGT1A1 кишечника. Лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном, а также те, которые метаболизируются указанными выше ферментами, следует назначать с осторожностью и вести постоянный мониторинг.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К

Поскольку функция печени может изменяться во время лечения лекарственным средством Софослед, рекомендуется тщательный мониторинг международного нормализованного отношения.

Потенциально возможное влияние других лекарственных средств на действие лекарственного средства Софослед

Компоненты лекарственного средства являются субстратами для транспортеров лекарственных средств Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), в то время как GS-331007 им не является. Лекарственные средства, которые являются мощными индукторами Р-гр (рифампицин, рифабутин, зверобой, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) могут значительно снизить уровень ледипасвира и софосбувира в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта последних. Поэтому данные комбинации противопоказаны.

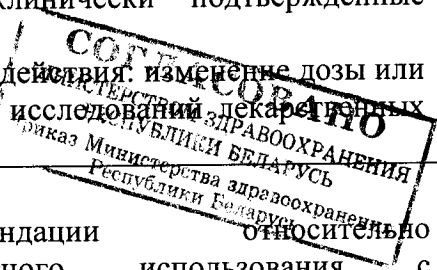
Лекарственные продукты, которые являются умеренными индукторами Р-гр в кишечнике (например, окскарбазепин), могут снижать концентрацию ледипасвира и софосбувира в плазме, что сопровождается снижением терапевтического эффекта лекарственного средства Софослед. Совместное назначение с такими лекарственными средствами не рекомендуется.

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ледипасвира/софосбувира и лекарственных средств, опосредуемых CYP450 или ферментами UGT1A1.

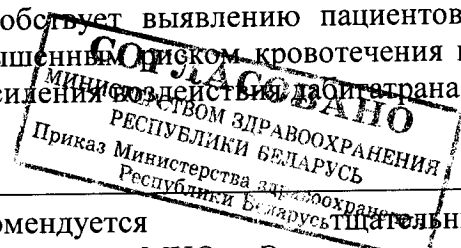
В таблице 5 представлены установленные или клинически подтвержденные взаимодействия лекарственных средств.

Таблица 5. Потенциально значимые лекарственные взаимодействия: изменение дозы или схемы приема может быть рекомендовано на основании исследований лекарственных взаимодействий или прогнозируемого взаимодействия

Класс: наименование лекарственного средства	Воздействие на концентрацию (изучалось на здоровых добровольцах)	Рекомендации совместного использования с ледипасвир/софосбувир (Софослед)
<i>Лекарственные средства, понижающие кислотность:</i>		
		Растворимость ледипасвира возрастает с повышением pH. Ожидается, что лекарственные средства, повышающие pH желудочного сока, снижают концентрацию ледипасвира
Антациды (например, гидроксид алюминия и магния)	Возможно снижение концентрации ледипасвира	Рекомендуется, чтобы между приемом антацида и Софослед лекарственного средства прошло не менее 4 часов.
Антагонисты H ₂ -рецептора, фамотидин (циметидин, ранитидин, низатидин – вероятны подобные взаимодействия)		Антагонисты H ₂ -рецептора могут приниматься параллельно с ЛС Софослед или с 12-часовым перерывом между приемом, в дозе не выше чем сравнимые с приемом 40 мг фамотидина дважды в сутки
Ингибиторы протонной помпы, омепразол (лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол – вероятны подобные взаимодействия)		Дозы ингибитора протонного насоса сравнимые с дозой омепразола ≤20 мг можно назначать параллельно с Софослед натошак.
<i>Антиаритмические средства</i>		
Амиодарон	Взаимодействие не изучено	Назначать лишь при отсутствии альтернатив. В случае применения этого лекарственного средства рекомендован непрерывный мониторинг
Дигоксин	Взаимодействие не изучено, прогнозируется увеличение концентрации дигоксина	Одновременное применение может привести к повышению концентрации дигоксина. В случае необходимости приема дигоксина следует проявлять осторожность и вести мониторинг терапевтических концентраций дигоксина
<i>Антикоагулянты</i>		
Дабигатрана эксилат	Взаимодействие не изучено,	Рекомендован клинический мониторинг, контроль признаков



	прогнозируется увеличение концентрации дабигатрана (ингибирование P-gp)	кровотечения и анемии. Коагулограмма способствует выявлению пациентов с повышенным риском кровотечения из-за усиления действия дабигатрана
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучено	Рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменением функции печени во время лечения ледипасвиром/софосбувиром
<i>Антиконвульсанты</i>		
Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	Взаимодействие не изучено, прогнозируется снижение концентрации ледипасвира и софосбувира	Данная комбинация противопоказана
Окскарбазапин	Взаимодействие не изучено, прогнозируется снижение концентрации ледипасвира и софосбувира	Совместное применение не рекомендуется, ожидается снижение концентрации ледипасвира и софосбувира, что приводит к снижению терапевтического эффекта ЛС Софослед
<i>Антимикобактериальные средства</i>		
Рифампицин (600 мг один раз ежедневно)	Взаимодействие не изучалось	Данная комбинация противопоказана
Рифампицин (600 мг в сутки)/ софосбувир (400 мг разовая доза)	Взаимодействие не изучено. Наблюдалось снижение концентрации софосбувира	
Рифабутин, рифапентин	Взаимодействие не изучалось	Совместное применение с рифабутином противопоказано. Ожидается снижение концентрации ледипасвира и софосбувира при назначении с рифапентином, совместное применение не рекомендуется
<i>Лекарственные средства для лечения вирусного гепатита С</i>		
Симепревив	Повышение концентрации ледипасвира и симепревира	Концентрации ледипасвира и симепревира возрастают, совместный прием не рекомендуется
<i>Лекарственные средства для лечения ВИЧ: ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Эфавиренц/ эмтрицитабин тенофовир DF	Повышение концентрации тенофовира	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин /рилпивирин/	Увеличение C _{min}	Коррекция дозы не требуется



тенофовир DF	и тенофовира	AUC	
Абакавир/ламивудин	Не выявлено изменения концентрации		Коррекция дозы не требуется
СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь			
<i>Лекарственные средства для лечения ВИЧ: ингибиторы протеазы ВИЧ</i>			
Атазанавир, усиленный ритонавиром	Увеличение C_{max} и AUC ледипасвира		Не требуется коррекция дозы
Атазанавир, усиленный ритонавиром+эмтрицитабин /тенофовир DF	Повышение концентрации тенофовира		При совместном применении повышается концентрация тенофовира. Безопасность тенофовира дизопроксил фумарата на фоне применения Софоследа и фармакокинетических усилителей (например, ритонавира или кобицистата) не изучена. Эту комбинацию следует применять с осторожностью, при отсутствии альтернатив, обеспечив регулярный мониторинг за состоянием почек. Концентрация атазанавира также увеличивается вместе с риском повышения уровня билирубина и возникновения желтухи. Этот риск еще выше, при применении рибавирина в комплексном лечении ВГС
Дарунавир, усиленный ритонавиром	Увеличение C_{max} и AUC ледипасвира		Не требуется коррекции дозы
Дарунавир, усиленный ритонавиром + эмтрицитабин /тенофовир DF	Повышение концентрации тенофовира		При совместном применении повышается концентрация тенофовира. Безопасность тенофовира дизопроксил фумарата на фоне применения Софоследа и фармакокинетических усилителей (например, ритонавира или кобицистата) не изучена. Эту комбинацию следует применять с осторожностью, при отсутствии альтернатив, обеспечив регулярный мониторинг за состоянием почек
Лопинавир, усиленный ритонавиром+ эмтрицитабин /тенофовир DF	Взаимодействие не изучалось		Ожидается, что при совместном применении с типранавиром (усиленным ритонавиром), уменьшится концентрация ледипасвира, что приводит к уменьшению терапевтического эффекта ЛС Софослед. Совместное назначение не рекомендуется
Типранавир, усиленный ритонавиром	Взаимодействие не изучалось Ожидается снижение концентрации ледипасвира и софосбувира		

Лекарственные средства для лечения ВИЧ: ингибиторы и нуклеозиды		
Ральтегравир		Коррекция дозы не требуется
Элвитегравир/кобицистат/ эмтрицитабин /тенофовир DF	Взаимодействие не изучалось	При совместном применении повышается концентрация тенофовира. Безопасность тенофовира дизопроксил фумарата на фоне применения Софоследа и фармакокинетических усилителей (например, ритонавира или кобицистата) не изучена. Эту комбинацию следует применять с осторожностью, при отсутствии альтернатив, обеспечив регулярный мониторинг за состоянием почек
Долутегравир	Взаимодействие не изучалось	Коррекция дозы не требуется
<i>Средства растительного происхождения</i>		
Зверобой (Hypericum perforatum)	Взаимодействие не изучалось	Совместный прием противопоказан
<i>Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы</i>		
Розувастатин	Увеличение концентрации розувастатина	Совместное применение с розувастатином может привести к значительному увеличению концентрации розувастатина (увеличение AUC в несколько раз), что связано с повышенным риском миопатии и рабдомиолиза. Совместное применение противопоказано
Правастатин	Увеличение концентрации правастатина	Совместное применение может значительно увеличить концентрацию Правастатина, что связано с повышенным риском миопатии. Рекомендуется клинический и биохимический контроль у этих пациентов, может потребоваться корректировка дозы
Другие статины	Ожидание увеличения концентрации статинов	Нельзя исключить взаимодействие с другими ингибиторами НМГ-СоА-редуктазы. Следует учитывать, что может потребоваться корректировка дозы статинов, необходим тщательный мониторинг для выявления связанных с приемом статинов побочных реакций
<i>Наркотические анальгетики</i>		
Метадон	Взаимодействие не изучалось	Коррекция дозы не требуется
<i>Иммуносупрессанты</i>		

СОГЛАСОВАНО
 РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ
 Министерство здравоохранения
 Республики Беларусь

Циклоспорин, такролимус	Взаимодействи е не изучалось	Коррекция дозы не требуется
СОГЛАСОВАНО Министерством здравоохранения РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь		
Оральные контрацептивы		
Норгестимат/ этинилэстрадиол		Не требуется коррекции дозы оральных контрацептивов

Применение при беременности и кормлении грудью, влияние на фертильность

Женщины репродуктивного возраста и партнерши мужчин, проходящих лечение ВГС

При приеме лекарственного средства Софослед в комбинации с рибавирином необходимо проявлять особую осторожность, чтобы избежать беременности у женщин детородного возраста, а также у женщин-партнерш мужчин, которые проходят указанное лечение. Значительные тератогенные и/или эмбриоцидные эффекты были продемонстрированы у всех видов животных, подвергшихся воздействию рибавирина. Женщины детородного возраста и их партнеры-мужчины должны использовать эффективные формы контрацепции во время лечения и после окончания лечения, в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению рибавирина.

Беременность

Данные о применении ледипасвира, софосбувира или лекарственного средства Софослед ограничены или отсутствуют. В исследованиях на животных не наблюдалось признаков репродуктивной токсичности. У крыс и кроликов не отмечалось значительного влияния на развитие плода. Тем не менее, полностью оценить воздействие софосбувира на плод при приеме рекомендованной клинической дозы у человека не представляется возможным. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать использования лекарственного средства Софослед во время беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выводится ли ледипасвир или софосбувир и его метаболиты из организма с грудным молоком. Имеющиеся фармакокинетические данные у животных продемонстрировали выделение ледипасвира и метаболитов софосбувира с молоком. Так как риск для новорожденных и младенцев не может быть исключен, не следует применять Софослед в период кормления грудью.

Фертильность

Данных о влиянии приема комбинации ледипасвир/софосбувир на фертильность у человека нет.

Если лекарственное средство Софослед назначается совместно с рибавирином, то такое лечение во время беременности и кормления грудью противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Софослед (применяемый отдельно или в сочетании с рибавирином) не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако пациенты должны быть информированы, что у лиц, получавших ледипасвир/софосбувир усталость отмечалась намного чаще, чем у получавших плацебо.

Упаковка

По 28 таблеток, покрытых оболочкой, в банке полимерной с навинчиваемой крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 банке полимерной вместе с листком-вкладышем в пачке из картона коробочного.

Условия хранения и срок годности.

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Информация о производителе.

ОАО «Экзон», Республика Беларусь,
225612, Брестская обл., г. Дрогичин, ул. Ленина, 202.

Владелец регистрационного удостоверения.

ЗАО «Белалек групп», Республика Беларусь,
225612, Брестская обл., г. Дрогичин, ул. Ленина, 202.
тел. +375172408800, факс +375172407700
e-mail: belalek-group@tut.by

