ЛП-№(006609)-(РГ-RU) от 19.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ледипасоф, 90 мг + 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ледипасвир + софосбувир.

Каждая таблетка содержит 90 мг ледипасвира и 400 мг софосбувира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий, краситель солнечный закат желтый (Е110) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-оранжевого до оранжевого цвета, на поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ледипасоф показан для лечения хронического гепатита С (ХГС) у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение препаратом Ледипасоф должно начинаться и контролировать врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита С.

Рекомендуется принимать по одной таблетке препарата Ледипасоф один раз в сутки.

Таблица 1. Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Ледипасоф и рекомендуемый прием совместно с рибавирином у определенных подгрупп

Популяция пациентов* (включая пациентов с коинфекцией ВИЧ)	Продолжительность лечения
Взрослые пациенты и пациенты подросткового возраста от 12 лет и старше с ХГС гепатитов 1,4, 5 или 6	
Пациенты без цирроза	Ледипасоф в течение 12 недель

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	- Можно рассматривать продолжительность лечения препаратом Ледипасоф в течение 8 недель у пациентов с ВГС генотипа 1, которые ранее не получали лечение.
Пациенты с компенсированным циррозом	Ледипасоф + рибавирин[A] в течение 12 недель или Ледипасоф (без рибавирина) в течение 24 недель - Можно рассматривать продолжительность лечения препаратом Ледипасоф (без рибавирина) в течение 12 недель для пациентов с низким риском прогрессирования заболевания и для тех, у кого есть последующие варианты для повторного лечения (см. раздел 4.4.).
Пациенты после трансплантации печени без цирроза или с компенсированным циррозом	Ледипасоф + рибавирин[A] в течение 12 недель (см. раздел 5) - Можно рассматривать продолжительность лечения препаратом Ледипасоф (без рибавирина) в течение 12 недель (у пациентов без цирроза) или в течение 24 недель (у пациентов с циррозом печени) для пациентов, которые не могут принимать рибавирин или имеют непереносимость рибавирина.
Пациенты с декомпенсированным циррозом независимо от статуса трансплантации печени	Ледипасоф + рибавирин[A] в течение 12 недель (см. раздел 5) - Можно рассматривать продолжительность лечения препаратом Ледипасоф (без рибавирина) в течение 24 недель для пациентов, которые не могут принимать рибавирин или имеют непереносимость рибавирина.
Взрослые пациенты и пациенты подросткового возраста от 12 лет или старше с ХГС генотипа 3	
Пациенты с компенсированным циррозом и/или предыдущей неэффективностью лечения	Ледипасоф+рибавирин[A] в течение 24 недель (см. раздел 4.4 и 5).

[A] Взрослые: доза рибавирина рассчитывается на основании массы тела (< 75 кг = 1000 мг и ≥ 75 кг = 1200 мг), препарат принимают внутрь в два раздельных приема во время еды. Подростки: рекомендации по дозированию рибавирина см. в таблице 3 далее.

[B] Рекомендации по дозированию рибавирина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени см. в таблице 2 далее.

Таблица 2. Рекомендация по изменению дозы рибавирина для совместного приема с препаратом Ледипасоф у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Пациент	Доза рибавирина*
Класс В по классификации Чайлд-Пью-Туркотта (ЧПТ) цирроза печени у пациентов до трансплантации	1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг
Класс С по классификации ЧПТ цирроза печени у пациентов до трансплантации Классы В или С по классификации ЧПТ цирроза печени у пациентов после	Начальная доза составляет 600 мг, но может быть увеличена до 1000 мг/1200 мг (1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг) в случае хорошей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

трансплантации	переносимости. Если начальная доза не является хорошо переносимой, то следует уменьшить дозу в соответствии с клиническими показаниями на основании концентрации гемоглобина.

* Если не удается достичь стандартной дозы рибавирина (по массе тела и по функции почек) по причине переносимости, то следует рассмотреть прием препаратов Ледипасоф + рибавирин в течение 24 недель, чтобы снизить риск рецидива.

При применении рибавирина с препаратом Ледипасоф см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации.

Изменение дозы рибавирина у пациентов, принимающих 1000–1200 мг ежедневно

Если препарат Ледипасоф используется в комбинации с рибавирином и у пациента возникла серьезная нежелательная реакция, потенциально связанная с рибавирином, дозу рибавирина следует изменить или прекратить прием рибавирина полностью, если это возможно, до ослабления нежелательной реакции или снижения ее тяжести. В Таблице 3 представлены рекомендации по изменению дозы и прекращению приема рибавирина на основании концентрации гемоглобина и состояния сердечно-сосудистой системы пациента.

Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы рибавирина при совместном приеме с препаратом Ледипасоф у взрослых пациентов

Данные лабораторных анализов	Уменьшите дозу рибавирина до 600 мг/день, если:	Прекратите прием рибавирина, если:
Концентрация гемоглобина у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний	< 10 г/дл	< 8,5 г/дл
Концентрация гемоглобина у пациентов со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе	снижение содержания гемоглобина на ≥ 2 г/дл в любой 4-недельный период лечения	< 12 г/дл через 4 недели после уменьшения дозы

После того, как прием рибавирина был отменен ввиду отклонения значений лабораторных показателей от нормы или каких-либо клинических проявлений, может быть предпринята попытка повторно начать прием рибавирина в дозе 600 мг в день с увеличением до 800 мг в день. Однако не рекомендуется увеличение дозы рибавирина до первоначально назначенной дозы (1000–1200 мг в день).

Пропуск приема дозы препарата

Пациентам следует знать о том, что в случае рвоты в течение 5 часов с момента приема препарата следует принять дополнительную таблетку. Если рвота возникла более чем через 5 часов после приема препарата, дополнительную таблетку принимать не нужно (см. раздел 5.).

Если пропуск дозы в приеме препарата составил менее 18 часов, пациенту следует принять

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препарат как можно скорее, а затем продолжить обычный прием препарата. Если опоздание в приеме препарата составило более 18 часов, пациенту следует подождать, и принять следующую таблетку в обычное время. Пациенту не следует принимать двойную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы для пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести корректировка дозы препарата Ледипасоф не требуется.

Данные по безопасности применения у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ<30 мл/мин/1,73 м^2) или с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, ограничены. Препарат Ледипасоф можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны (см. разделы 4.4., 4.8., 5.1., 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекция дозы препарата Ледипасоф у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести (классы А, В или С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт). Для пациентов с декомпенсированным циррозом печени подтверждена безопасность применения и эффективность ледипасвира+софосбувира.

Дети

Подростки в возрасте от 12 до 18 лет

Для подростков в возрасте от 12 до 18 лет рекомендуется следующий режим дозирования рибавирина: суточную дозу принимают в два раздельных приема во время еды.

Таблица 4. Руководство по дозированию рибавирина при приеме препарата Ледипасоф подростками в возрасте от 12 до 18 лет

Масса тела, кг	Доза рибавирина*
<47	15 мг/кг/день
47–49	600 мг/день
50–65	800 мг/день
66–74	1000 мг/день
≥75	1200 мг/день

*Рибавирин принимают внутрь в два раздельных приема во время еды.

Дети младше 12 лет

Безопасность и эффективность препарата Ледипасоф у детей в возрасте младше 12 лет не была установлена. Данные отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Способ применения

Для приема внутрь. Рекомендуется принимать препарат независимо от приема пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки не рекомендуется разжевывать или разламывать из-за горького вкуса.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ледипасвиру, совосбувиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Совместное применение с розувастатином (см. раздел 4.5.).
- У пациентов, получающих мощные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный *[Hypericum perforatum]*, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин). Совместное применение может вызывать значительное снижение концентрации ледипасвира и софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие препарата Ледипасоф (см. раздел 4.5.).
- Совместное применение с препаратами, содержащими софосбувир (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Ледипасоф не следует одновременно применять с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир.

Активность по генотипам

Информация касательно режимов лечения при разных генотипах ВГС представлена в разделе 4.2. Информация касательно вирусологической и клинической активности по генотипам представлена в разделе 5.

Клинические данные, поддерживающие применение препарата Ледипасоф у взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, ограничены (см. раздел 5.). Относительная эффективность 12-недельной схемы лечения с использованием ледипасвира+софосбувира + рибавирин по сравнению с 24-недельной схемой лечения с использованием софосбувира + рибавирин не изучалась. Консервативная 24-недельная терапия рекомендуется всем пациентам, которые ранее получали лечение, с генотипом 3 и пациентам, которые ранее не получали лечение, с генотипом 3 и с циррозом (см. раздел 4.2.). При инфекции генотипа 3 прием препарата Ледипасоф (всегда в комбинации с рибавирином) следует рассматривать для пациентов, которые имеют высокий риск клинического прогрессирования заболевания и которые не имеют альтернативных вариантов лечения.

Клинические данные, поддерживающие применение препарата Ледипасоф у взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипа 2 и 6, ограничены (см. раздел 5.).

Тяжелая брадикардия и блокада сердца

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Наблюдались случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца при приеме препарата Ледипасоф в комбинации с амиодароном независимо от приема других препаратов, которые снижают частоту сердечных сокращений. Механизм действия не был установлен.

В рамках клинических исследований софосбувира количество случаев совместного приема амиодарона было ограниченным. Такие случаи потенциально представляют угрозу для жизни, поэтому амиодарон должен применяться у пациентов, которые принимают препарат Ледипасоф, только в случае, если другие альтернативные антиаритмические препараты плохо переносятся или противопоказаны.

В случае если сопутствующий прием амиодарона считается необходимым, рекомендуется проводить тщательный мониторинг пациентов, которые начинают прием препарата Ледипасоф. Пациенты, которые находятся в группе высокого риска возникновения брадиаритмии, должны находиться под непрерывным мониторингом в течение 48 часов в надлежащих клинических условиях.

Ввиду продолжительного периода полувыведения амиодарона, соответствующий мониторинг также должен осуществляться для пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать прием препарата Ледипасоф.

Всех пациентов, принимающих препарат Ледипасоф в комбинации с амиодароном, независимо от приема других препаратов, понижающих частоту сердечных сокращений, следует также предупредить о симптомах брадикардии и блокады сердца и порекомендовать незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае их возникновения.

Применение у пациентов с сахарным диабетом

После начала лечения ХГС противовирусными препаратами прямого действия у пациентов с сахарным диабетом может улучшиться контроль концентрации глюкозы в крови, что потенциально может приводить к развитию гипогликемии. Необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом после начала лечения противовирусными препаратами прямого действия, особенно в течение первых трех месяцев, и при необходимости корректировать дозу препаратов для лечения сахарного диабета. Лечащий врач, который ведет пациента с сахарным диабетом, должен быть проинформирован, что пациент начал лечение противовирусными препаратами прямого действия.

Ко-инфекция ВГС/ВГВ (вирус гепатита В)

Во время или после приема противовирусных препаратов прямого действия сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В (ВГВ), некоторые из которых привели к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

смертельным исходам. Скрининг на выявление ВГВ должен проводиться для всех пациентов перед началом лечения. Пациенты, имеющие сопутствующую ко-инфекцию ВГС/ВГВ, имеют риск реактивации ВГ'В. поэтому их состояние следует отслеживать и контролировать в соответствии с действующими клиническими руководствами.

Лечение пациентов, которые ранее получали лечение с помощью противовирусных препаратов прямого действия

У пациентов с неэффективностью предыдущего лечения ледипасвиром+софосбувиром, в большинстве случаев наблюдались мутации вируса, ассоциируемые с его резистентностью к ингибиторам NS5A, которые существенно снижали восприимчивость к ледипасвиру (см. раздел 5). Ограниченные данные свидетельствуют о том, что во время долгосрочного последующего наблюдения такие мутации NS5A не возвращаются к исходному состоянию. В настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность повторного лечения пациентов с неэффективностью предыдущего лечения ледипасвиром+софосбувиром с помощью схемы лечения, содержащей ингибитор NS5A. Также в настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность ингибиторов протеазы NS3/4A у пациентов, продемонстрировавших отсутствие результатов предыдущего лечения терапией, содержащей ингибитор протеазы NS3/4A. Поэтому такие пациенты могут полагаться на другие классы препаратов для лечения инфекции, вызванной ВГС. Следовательно, необходимо рассматривать возможность более продолжительного лечения пациентов с неопределенными последующими вариантами для повторного лечения.

Почечная недостаточность

Данные по безопасности применения у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) или с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, ограничены. Препарат Ледипасоф можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны (см. разделы 5.1., 5.2. и 4.8.). При использовании препарата Ледипасоф в комбинации с рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <50 мл/мин необходимо также ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению рибавирина (см. раздел 5).

Взрослые пациенты с декомпенсированным циррозом и/или те, которые ожидают трансплантацию печени или перенесли трансплантацию

Эффективность применения ледипасвира+софосбувира у пациентов, инфицированных ВГС – генотипов 5 и 6, с декомпенсированным циррозом и (или) ожидающих или перенесших трансплантацию печени не изучена. При принятии решения относительно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

приема препарата Ледипасоф, следует руководствоваться оценкой потенциальных рисков и пользы для каждого пациента.

Применение совместно с умеренными индукторами Р-гликопротеина

Медицинские препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (например, окскарбазепин), могут вызывать снижение концентрации ледипасвира и софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие препарата Ледипасоф. Совместное применение Ледипасоф с такими препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Применение совместно с некоторыми схемами антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ

Препарат Ледипасоф увеличивает экспозицию тенофовира, особенно при совместном применении со схемой лечения ВИЧ, содержащей тенофовира дизопроксила фумарат и фармакокинетические усилители (ритонавир или кобицистат). Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне применения препарата Ледипасоф и фармакокинетического усилителя не установлена. Следует оценивать пользу и потенциальные риски, связанные с одновременным приемом препарата Ледипасоф и комбинированного препарата с фиксированными дозами, содержащего элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат, или с приемом тенофовира дизопроксила фумарата, который назначается совместно с усиленным ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или дарунавиром), особенно у пациентов с повышенным риском почечной дисфункции. Пациенты, принимающие препарат Ледипасоф совместно с такими препаратами, как элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира дизопроксила фумарат и усиленный ингибитор протеазы ВИЧ, должны наблюдаться на предмет возникновения нежелательных реакций, связанных с тенофовиром. Для ознакомления с рекомендациями по контролю функции почек см. инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов, в состав которых входят тенофовира дизопроксила фумарат, эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат.

Применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы

Совместное применение препарата Ледипасоф и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) может значительно увеличить концентрацию статина, и таким образом увеличить риск возникновения миопатии и рабдомиолиза (см. раздел 4.5.).

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Не рекомендуется применение препарата у детей и подростков в возрасте до 12 лет, поскольку эффективность и безопасность у этой категории пациентов не были установлены.

Вспомогательные вещества

Препарат Ледипасоф содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат Ледипасоф содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

Препарат Ледипасоф содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку препарат Ледипасоф содержит ледипасвир и софосбувир, при его приеме возможны любые взаимодействия, обусловленные указанными активными веществами по отдельности.

Возможное влияние препарата Ледипасоф на другие лекарственные средства

Ледипасвир является *in vitro* ингибитором переносчика Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), поэтому он может усиливать всасывание в кишечнике совместно вводимых субстратов указанных переносчиков.

Возможное влияние других лекарственных средств на препарат Ледипасоф

Ледипасвир и софосбувир являются субстратами переносчика активных веществ Р-гликопротеина и BCRP, а GS-331007 – нет.

Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами Р-гликопротеина (рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный *[Hypericum perforatum]*, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), способны значительно снизить концентрацию ледипасвира и софосбувира в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта комбинации ледипасвир + софосбувир, поэтому они противопоказаны к совместному применению с препаратом Ледипасоф (см. раздел 4.3.). Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (например, окскарбазепин), могут вызывать снижение концентрации ледипасвира и софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие препарата Ледипасоф. Совместное применение препарата Ледипасоф с такими препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Одновременное применение с лекарственными препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин и/или BCRP, способно повысить концентрацию ледипасвира и софосбувира

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

в плазме, при этом концентрация GS-331007 в плазме не увеличивается; препарат Ледипасоф можно назначать совместно с ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP. Прогноз в отношении клинически значимого взаимодействия лекарственных препаратов с комбинацией ледипасвир + софосбувир, опосредованного ферментами CYP450 или UGT1A1, отсутствует.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К

Поскольку при использовании совместно с препаратом Ледипасоф может изменяться функция печени, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО).

Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени

Изменения функции печени при приеме противовирусных препаратов прямого действия могут оказывать влияние на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся в печени (например, иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина), в отношении выведения ВГС из организма.

Взаимодействие препарата Ледипасоф и других лекарственных средств

В Таблице 5 представлен список зафиксированных или потенциально клинически значимых случаев взаимодействия лекарственных средств (коэффициент 90% доверительного интервала (ДИ) геометрического среднего, рассчитанного методом наименьших квадратов был без изменений – «↔», повысился – «↑», понизился – «↓» в сравнении с установленными граничными значениями). Описанные случаи взаимодействия лекарственных средств основаны на исследованиях, проведенных с применением комбинации ледипасвир+софосбувир или ледипасвира и софосбувира, как отдельных действующих веществ, или же существуют предпосылки для случаев взаимодействия лекарственных средств, обусловленных применением комбинации ледипасвир+софосбувир. В таблицу не включены все препараты.

Таблица 5. Взаимодействия между препаратом Ледипасоф и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал) для AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Ледипасоф**
СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ		
		Растворимость ледипасвира уменьшается с увеличением pH. Лекарственные средства, способные увеличивать pH желудка, могут снизить концентрацию ледипасвира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Антациды		
например, гидроксид алюминия или магния; карбонат кальция	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Повышение pH желудка)	Рекомендуется сделать перерыв в 4 часа между приемом антацида и препарата Ледипасоф.
Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов		
Фамотидин (40 мг однократно) / ледипасвир (90 мг однократно)[c] / софосбувир (400 мг однократно)[c,d] Фамотидин одновременно с препаратом Ледипасоф[d] Циметидин[e] Низатидин[e] Ранитидин[e]	Ледипасвир ↓ C_{max} 0,80 (0,69, 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76, 1,06) Софосбувир ↑ 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) (Повышение pH желудка)	Антагонисты H_2-рецепторов могут применяться одновременно или с временными интервалами с препаратом Ледипасоф в дозе, которая не превышает дозы, сопоставимые с фамотидином 40 мг, дважды в сутки.
Фамотидин (40 мг однократно) / ледипасвир (90 мг однократно)[c] / софосбувир (400 мг однократно)[c,d] Фамотидин при назначении за 12 часов до препарата Ледипасоф[d]	Ледипасвир ↓ C_{max} 0,83 (0,69, 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20) Софосбувир ↔ 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) (Повышение pH желудка)	
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол (20 мг однократно) / ледипасвир (90 мг однократно)[c] / софосбувир (400 мг однократно)[c] Омепразол одновременно с препаратом Ледипасоф Лансопразол[e] Рабепразол[e] Пантопразол[e] Эзомепразол[e]	Ледипасвир ↓ C_{max} 0,89 (0,61, 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66, 1,39) Софосбувир ↔ 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) (Повышение pH желудка)	Дозы ингибиторов протонной помпы, сопоставимые с омепразолом 20 мг, могут приниматься одновременно с препаратом Ледипасоф. Ингибиторы протонной помпы не следует принимать перед приемом препарата Ледипасоф.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Взаимодействие не исследовалось.	Использовать только в случае отсутствия альтернативы. Рекомендуется тщательный мониторинг, если данный лекарственный препарат применяется одновременно с препаратом Ледипасоф (см. разделы 4.8. и 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дигоксин	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↑ Дигоксин ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Ингибирование Р-гликопротеина)	Одновременное применение препарата Ледипасоф с дигоксином может привести к повышению концентрации дигоксина. При совместном применении дигоксина с препаратом Ледипасоф следует соблюдать осторожность, и рекомендуется регулярный контроль терапевтической концентрации дигоксина.
АНТИОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↑ Дабигатран ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Ингибирование Р-гликопротеина)	При совместном применении дабигатрана этексилата с препаратом Ледипасоф рекомендуется проводить клинический мониторинг с целью обнаружения признаков кровотечения и анемии. Анализ на свертываемость крови помогает выявить пациентов с повышенным риском кровотечения в связи с усилением воздействия дабигатрана.
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не исследовалось.	При использовании совместно со всеми антагонистами витамина К требуется тщательный мониторинг МНО (международное нормализованное отношение). Это связано с изменением функции печени вследствие применения с препаратом Ледипасоф.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Ингибирование Р-гликопротеина)	Препарат Ледипасоф не следует применять в комбинации с фенобарбиталом и фенитоином (см. раздел 4.3.)
Карбамазепин	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир Наблюдается: Софосбувир ↓ C_{max} 0,52 (0,43,0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C_{min} Нет данных GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C_{min} Нет данных (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Ледипасоф не следует применять в комбинации с карбамазепином (см. раздел 4.3.).
Окскарбазепин	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир	Считается, что совместное применение препарата Ледипасоф с окскарбазепином понижает концентрацию ледипасвира и софосбувира, что приведет к снижению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	терапевтического эффекта препарата Ледипасоф. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4.).
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Рифампицин (600 мг один раз в сутки) / ледипасвир (однократная доза 90 мг)[d]	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: Рифампицин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} Наблюдается: Ледипасвир ↓ C_{max} 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48) (Индукция Р-гликопротеина)	Совместное применение препарата Ледипасоф с рифампицином противопоказано (см. раздел 4.3.).
Рифампицин (600 мг один раз в стуки) / софосбувир (однократная доза 400 мг)[d]	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: Рифампицин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} Наблюдается: Софосбувир ↓ 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) (Индукция Р-гликопротеина)	
Рифабутин	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир Наблюдается: Софосбувир ↓ C_{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C_{min} Нет данных GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C_{min} Нет данных (Индукция Р-гликопротеина)	Совместное применение препарата Ледипасоф с рифабутином противопоказано (см. раздел 4.3.).
Рифапентин	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Ожидается, что совместное применение препарата Ледипасоф с рифапентином понижает концентрацию ледипасвира и софосбувира, что приведет к снижению терапевтического эффекта препарата Ледипасоф. Такое совместное применение не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА		
Мидазолам (2,5 мг однократно) / Ледипасвир (90 мг однократно) Ледипасвир (90 мг один раз в сутки)	Наблюдается: Мидазолам ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (ингибирование изофермента CYP3A) Мидазолам ↔ C_{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (индукция изофермента CYP3A) Ожидается: ↔ Софосбувир ↔ GS-331007	Не требуется коррекция дозы препарата Ледипасоф или мидазолама.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ		
Эфавиренз / эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг / 200 мг / 300 мг раз в сутки) / ледипасвир (90 мг раз в сутки)[c]/ софосбувир (400 мг раз в сутки)[c, d]	Эфавиренз ↔ C_{max} 0,87 (0,79, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84, 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83, 0,99) Эмтрицитабин ↔ C_{max} 1,08 (0,97, 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98, 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98, 1,11) Тенофовир ↑ C_{max} 1,79 (1,56, 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77, 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32, 2,97) Ледипасвир ↓ C_{max} 0,66 (0,59, 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59, 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57, 0,76) Софосбувир ↔ 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)	Корректировка дозы препарата Ледипасоф или тенофовира дизопроксила фумарата/ эмтрицитабина / эфавиренза не требуется.
Эмтрицитабин / рилпивирин / тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг / 25 мг / 300 мг 1 раз в сутки) / ледипасвир (90 мг раз в сутки)[c]/ софосбувир (400 мг раз в сутки)[c,d]	Эмтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02, 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97, 1,15) Рилпивирин ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94, 1,11) ↔ C_{min} 1,12(1,03, 1,21) Тенофовир ↔ C_{max} 1,32 (1,25, 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31, 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74, 2,10)	Корректировка дозы препарата Ледипасоф или рилпивирина/ тенофовира дизопроксила фумарата/ эмтрицитабина не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Ледипасвир ↔ C_{max} 1,01 (0,95, 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08, 1,25) Софосбувир ↔ 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)	
Абакавир / ламивудин (600 мг/300 мг раз в сутки) /ледипасвир (90 мг раз в сутки)[c]/ софосбувир (400 мг раз в сутки)[c,d]	Абакавир ↔ C_{max} 0,92 (0,87, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94) Ламивудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87, 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05, 1,20) Ледипасвир ↔ C_{max} 1,10 (1,01, 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17, 1,36) Софосбувир ↔ 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)	Коррекция дозировки препарата Ледипасоф или абакавира/ламивудина не требуется.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ		
Атазанавир, усиленный ритонавиром (300 мг/100 мг один раз в сутки)[c] / ледипасвир (90 мг один раз в сутки)[c] / софосбувир (400 мг один раз в сутки)[c,d]	Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58, 1,93) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,98 (1,78, 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89, 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08, 2,67) Софосбувир ↔ 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)	Коррекция дозы для препарата Ледипасоф или атазанавира, усиленного ритонавиром, не требуется. Информация о комбинации тенофовир/эмтрицитабин + атазанавир/ритонавир представлена ниже.
Атазанавир, усиленный ритонавиром (300 мг / 100 мг один раз в сутки) + эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/ 300 мг один раз в сутки) / ледипасвир	Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18, 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45, 1,84) Ритонавир ↔ C_{max} 0,86 (0,79, 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89, 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27, 1,64)	При применении с тенофовира дизопроксила фумаратом в сочетании с атазанавиром/ ритонавиром препарат Ледипасоф увеличивал концентрацию тенофовира Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне применения препарата Ледипасоф и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(90 мг один раз в сутки)[c] / софосбувир (400 мг один раз в сутки)[c,d] При одновременном применении[f]	Эмтрицитабин ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97, 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96, 1,12) Тенофовир ↑ C_{max} 1,47 (1,37, 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29, 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38, 1,57) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,68 (1,54, 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74, 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91, 2,50) Софосбувир ↔ 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)	фармакокинетического усилителя (например, ритонавира или кобицистата) не установлена. Комбинация должна использоваться с осторожностью, с частым мониторингом функции почек, если другие варианты недоступны (см. раздел 4.4.). Концентрация атазанавира также увеличивается, с риском повышения уровня билирубина или развития желтухи. Этот риск повышается при совместном применении с рибавирином в комбинированной терапии ВГС-инфекции.
Дарунавир, усиленный ритонавиром (800 мг/ 100 мг один раз в сутки)/ ледипасвир (90 мг раз в сутки)[d]	Дарунавир ↔ C_{max} 1,02 (0,88, 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84, 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86, 1,10) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,45 (1,34, 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29, 1,51)	Корректировка дозы для препарата Ледипасоф или дарунавира, усиленного ритонавиром, не требуется. Информация о комбинации тенофовир/ эмтрицитабин + дарунавир/ритонавир представлена ниже.
Дарунавир, усиленный ритонавиром (800 мг/100 мг один раз в сутки) / софосбувир (400 мг раз в сутки)[d]	Дарунавир ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96) Софосбувир ↑ 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)	
Дарунавир, усиленный ритонавиром (800 мг/ 100 мг один раз в сутки) + эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг / 300 мг один раз в сутки) / ледипасвир (90 мг один раз в сутки)[c] / софосбувир (400 мг один раз в сутки)[c,d] При одновременном применении[f]	Дарунавир ↔ C_{max} 1,01 (0,96, 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99, 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98, 1,20) Ритонавир ↔ C_{max} 1,17 (1,01, 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15, 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34, 1,63) Эмтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,96, 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00, 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97, 1,10) Тенофовир ↑ C_{max} 1,64 (1,54, 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42, 1,59)	При совместном применении с тенофовира дизопроксила фумаратом в сочетании с дарунавиром/ритонавиром препарат Ледипасоф увеличивал концентрацию тенофовира. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне применения препарата Ледипасоф и фармакокинетического усилителя (например, ритонавира или кобицистата) не установлена. Комбинация должна использоваться с осторожностью, с частым мониторингом функции почек, если другие варианты недоступны (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	↑ C_{min} 1,59 (1,49, 1,70) Ледипасвир ↔ C_{max} 1,11 (0,99, 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00, 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04, 1,31) Софосбувир ↓ 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)	
Лопинавир, усиленный ритонавиром + эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↑ Лопинавир ↑ Ритонавир ↔ Эмтрицитабин ↑ Тенофовир ↑ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007	Предполагается, что при совместном применении с тенофовира дизопроксила фумаратом в сочетании с лопинавиром / ритонавиром препарат Ледипасоф будет приводить к повышению концентрации тенофовира. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне применения препарата Ледипасоф и фармакокинетического усилителя (например, ритонавира или кобицистата) не установлена. Комбинация должна использоваться с осторожностью, с частым мониторингом функции почек, если другие варианты недоступны (см. раздел 4.4.).
Типранавир, усиленный ритонавиром	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Совместное применение препарата Ледипасоф с типранавиром, усиленным ритонавиром, понижает концентрацию ледипасвира, что приводит к снижению терапевтического эффекта препарата Ледипасоф. Одновременный прием не рекомендуется.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ		
Ралтегравир (400 мг два раза в сутки) / ледипасвир (90 мг раз в сутки)[d]	Ралтегравир ↓ C_{max} 0,82 (0,66, 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90, 1,46) Ледипасвир ↔ C_{max} 0,92 (0,85, 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81, 0,98)	Корректировка дозы для препарата Ледипасоф или ралтегравира не требуется.
Ралтегравир (400 мг два раза в сутки) / софосбувир (400 мг раз в сутки)[d]	Ралтегравир ↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12) Софосбувир ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) GS-331007	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)	
Элвитегравир / кобицистат / эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат (150 мг/150 мг/ 200 мг / 300 мг один раз в сутки) /ледипасвир (90 мг один раз в сутки)[c]/ софосбувир (400 мг один раз в сутки)[c]	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↔ Эмтрицитабин ↑ Тенофовир Наблюдается: Элвитегравир ↔ C_{max} 0,88 (0,82, 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95, 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23, 1,49) Кобицистат ↔ C_{max} 1,25 (1,18, 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49, 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47, 5,22) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,63 (1,51, 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76, 2,08) Софосбувир ↑ 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)	При введении с элвитегравиром/кобицистатом/ эмтрицитабином/тенофовира дизопроксила фумаратом предполагается, что препарат Ледипасоф способен увеличивать концентрацию тенофовира. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне применения препарата Ледипасоф и фармакокинетического усилителя (например, ритонавира или кобицистата) не установлена. Комбинация должна использоваться с осторожностью, с частым мониторингом функции почек, если другие варианты недоступны (см. раздел 4.4.).
Долутегравир	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↔ Долутегравир ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007	Корректировка дозы не требуется.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ДОБАВКИ		
Зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Не следует применять препарат Ледипасоф одновременно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*] (см. раздел 4.3.).
ИНГИБИТОРЫ РЕДУКТАЗЫ ГМГ-КоА		
Розувастатин[g]	↑ Розувастатин (Ингибирование переносчиков активных веществ OATP и BCRP)	Совместное применение препарата Ледипасоф и розувастатина может значительно увеличить концентрацию розувастатина (повышение AUC в несколько раз), и таким образом увеличить риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Совместное применение препарата Ледипасоф с розувастатином противопоказано (см. раздел 4.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Правастатин[g]	↑ Правастатин	Совместное применение препарата Ледипасоф и правастатина может значительно увеличить концентрацию правастатина, и таким образом увеличить риск возникновения миопатии. У пациентов, получающих препарат Ледипасоф и правастатин, рекомендуется проводить клинический и биохимический контроль, также может потребоваться корректировка дозы (см. раздел 4.4.).
Другие статины	Ожидается: ↑ Статины	Взаимодействия с другими ингибиторами редуктазы ГМГ-КоА не могут исключаться. При совместном применении с препаратом Ледипасоф следует рассматривать уменьшение дозы статинов, также следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с приемом статина (см. раздел 4.4.).
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↔ Ледипасвир	Корректировка дозы для препарата Ледипасоф или метадона не требуется.
Метадон (Поддерживающая терапия метадоном [30–130 мг/сутки]) / софосбувир (400 мг один раз в сутки)[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) Софосбувир ↓ C_{max} 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69) GS-33 1007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)	
ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Циклоспорин[g]	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↑ Ледипасвир ↔ Циклоспорин	Не требуется корректировка дозы для препарата Ледипасоф или циклоспорина в начале их совместного применения. Впоследствии требуется тщательный мониторинг и возможная корректировка дозы циклоспорина.
Циклоспорин (600 мг раз в сутки) / софосбувир (400 мг раз в сутки)[h]	Циклоспорин ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) Софосбувир ↑ 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)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Такролимус	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↔ Ледипасвир	Не требуется корректировка дозы для препарата Ледипасоф или такролимуса в начале их совместного применения. Впоследствии требуется тщательный мониторинг и возможная корректировка дозы такролимуса.
Такролимус (5 мг раз в сутки) / софосбувир (400 мг раз в сутки)[h]	Такролимус ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40) Софосбувир ↓ 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)	
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгэстимат / этинилэстрадиол (норгэстимат 0,180 мг / 0,215 мг/0,25 мг/ этинилэстрадиол 0,025 мг) /ледипасвир (90 мг раз в сутки)[d]	Норэлгестромин ↔ 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) Этинилэстрадиол ↔ C_{max} 1,40 (1,18, 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79, 1,22)	Корректировка дозы пероральных контрацептивов не требуется.
Норгэстимат / этинилэстрадиол (норгэстимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/ этинилэстрадиол 0,025 мг) / софосбувир (400 мг раз в сутки) [d]	Норэлгестромин ↔ 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) Этинилэстрадиол ↔ C_{max} 1,15 (0,97, 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80, 1,23)	

a. Среднее процентное соотношение (90% ДИ) фармакокинетики совместно принимаемого препарата с исследуемым лекарственным препаратом в отдельности или в комбинации. Отсутствие эффекта = 1,00.
b. Все исследования межлекарственных взаимодействий проводились с участием здоровых добровольцев.
c. Принимаемый в составе препарата Ледипасоф.
d. Отсутствие фармакокинетического взаимодействия в пределах 70–143%.
e. Эти препараты одного класса, где можно предположить аналогичное взаимодействие.
f. Разделенное во времени (промежуток – 12 часов) введение комбинаций атазанавир/ритонавир + эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат или дарунавир/ритонавир + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат и препарат Ледипасоф дало аналогичные результаты.
g. Данное исследование было проведено при применении еще двух противовирусных препаратов прямого действия.
h. Пределы биоэквивалентности/эквивалентности составляют 80–125%.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины, способные к деторождению/контрацепция у мужчин и женщин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Необходимо принимать максимальные меры предосторожности для предупреждения беременности у пациенток и половых партнерш мужчин-пациентов при использовании препарата Ледипасоф совместно с рибавирином. У всех экспериментальных животных при применении рибавирина были отмечены выраженные тератогенные и/или эмбриотоксические эффекты. Женщины с сохраненным детородным потенциалом или их партнеры должны применять эффективные методы контрацепции в период лечения и после его окончания в течение необходимого периода времени, согласно рекомендациям при применении рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Беременность

Нет достаточных данных (менее 300 исходов беременностей) о применении ледипасвира, софосбувира или комбинации ледипасвира + софосбувира во время беременности. В качестве предупредительной меры противопоказано применение препарата Ледипасоф во время беременности.

Результаты доклинических исследований не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность. Данные, полученные при введении ледипасвира или софосбувира у крыс и кроликов, указывают на отсутствие существенного влияния на развитие плода. Тем не менее, нельзя полностью оценить действие предельных концентраций софосбувира у крыс и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека.

Лактация

Неизвестно, проникают ли ледипасвир или софосбувир или их метаболиты в грудное молоко человека.

Имеющиеся данные по фармакокинетике у животных свидетельствуют о выделении ледипасвира и метаболитов софосбувира в грудное молоко.

Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца. Таким образом, препарат Ледипасоф не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Ледипасоф на репродуктивную функцию у человека отсутствуют. Исследования применения ледипасвира и софосбувира у животных не выявили неблагоприятного влияния препарата на репродуктивную функцию.

Если рибавирин применяется совместно с препаратом Ледипасоф, следует обратить внимание на противопоказания, связанные с применением рибавирина во время беременности и кормления грудью (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Ледипасоф (в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином) не оказывает или оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако пациентам необходимо сообщать, что при проведении клинических исследований усталость и головная боль чаще наблюдались у пациентов, получавших ледипасвир + софосбувир, чем в контрольной группе, пациенты которой получали плацебо.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях усталость и головная боль чаще встречалась у пациентов, которые получали ледипасвир + софосбувир, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. При исследовании совместного применения ледипасвира + софосбувира в комбинации с рибавирином наиболее частые нежелательные лекарственные реакции на комбинированную терапию ледипасвир + софосбувир + рибавирин соответствовали известному профилю безопасности рибавирина без увеличения частоты и тяжести ожидаемых нежелательных лекарственных реакций.

Доля пациентов, которые полностью прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0%, <1% и 1% для пациентов, которые получали ледипасвир + софосбувир в течение 8, 12 и 24 недель соответственно; и <1%, 0% и 2% для пациентов, которые получали комбинированную терапию ледипасвиром + софосбувиром + рибавирин в течение 8, 12 и 24 недель соответственно.

Табличное резюме нежелательных реакций

Во время применения комбинации ледипасвир + софосбувир были зарегистрированы следующие нежелательные лекарственные реакции (Таблица 6). Нежелательные реакции, перечисленные ниже, указаны по классам систем органов и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 6. Нежелательные лекарственные реакции, идентифицированные при применении препарата Ледипасоф

Частота	Нежелательная лекарственная реакция
Нарушения со стороны нервной системы:	
Очень часто	головная боль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	
Часто	сыпь
Частота неизвестна	ангионевротический отек
Общие нарушения и реакции в месте введения:	
Очень часто	усталость

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения сердечного ритма

Наблюдались случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца при приеме ледипасвира + софосбувира в комбинации с амиодароном и/или другими препаратами, которые снижают частоту сердечных сокращений (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Нарушения со стороны кожи

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие особые популяции

Взрослые пациенты с декомпенсированным циррозом и/или ожидающие трансплантацию или перенесшие трансплантацию печени

Профиль безопасности применения комбинации ледипасвир+софосбувир с рибавирином на протяжении 12 или 24 недель у взрослых пациентов с декомпенсированным поражением печени и (или) перенесших трансплантацию печени был определен в двух открытых клинических исследованиях. Не обнаружено новых нежелательных реакций у пациентов с декомпенсированным циррозом и (или) перенесших трансплантацию печени и получавших комбинацию ледипасвир+софосбувир с рибавирином. Несмотря на то, что нежелательные реакции, в том числе серьезные, происходили чаще в этом исследовании по сравнению с исследованиями, исключавшими участие пациентов с декомпенсацией и (или) перенесших трансплантацию печени, наблюдаемые нежелательные явления были ожидаемыми клиническими последствиями поздних стадий заболевания печени и (или) трансплантации или соответствовали известному профилю безопасности рибавирина.

Снижение концентрации гемоглобина <10 г/дл и <8,5 г/дл во время лечения наблюдалось соответственно у 39% и 13% пациентов, получающих комбинацию ледипасвир+софосбувир с рибавирином. 15% пациентов прекратили прием рибавирина.

У 7% пациентов, перенесших трансплантацию печени, был изменен режим введения иммунодепрессантов.

Пациенты с почечной недостаточностью

В открытом клиническом исследовании 18 пациентов с ХГС генотипа 1 и почечной недостаточностью тяжелой степени принимали ледипасвир+софосбувир в течение 12

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

недель. По результатам оценки этих ограниченных клинических данных по безопасности профиль нежелательных явлений на фоне приема препарата практически не отличался от ожидаемого профиля у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Безопасность ледипасвира + софосбувира также оценивалась в другом 12-недельном неконтролируемом клиническом исследовании, включавшем 95 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа. В этих условиях экспозиция метаболита софосбувира GS-331007 увеличивалась в 20 раз, превышая уровни, при которых в доклинических исследованиях наблюдались нежелательные реакции. По результатам оценки этих ограниченных клинических данных по безопасности профиль нежелательных явлений и летальных исходов на фоне приема препарата практически не отличался от ожидаемого профиля у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Дети

Безопасность и эффективность ледипасвира + софосбувира у подростков в возрасте от 12 до 18 лет основывается на данных, полученных в открытом клиническом исследовании фазы 2, в котором участвовало 100 пациентов с генотипом 1 инфекции ВГС, принимавших ледипасвир + софосбувир па протяжении 12 недель. Наблюдаемые нежелательные явления соответствовали тем, которые наблюдались в клинических исследованиях ледипасвира + софосбувира с участием взрослых (см. таблицу 6).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Наибольшей, документально зафиксированной дозой ледипасвира и софосбувира было 120 мг два раза в сутки в течение 10 дней и 1200 мг однократно соответственно. В исследованиях принимали участие здоровые добровольцы. При приеме препаратов в указанных дозах не отмечалось какого-либо неблагоприятного воздействия, а частота и тяжесть нежелательных реакций были аналогичны зарегистрированным в группах, получавших плацебо. Влияние более высоких доз неизвестно.

Лечение

Специфический антидот на случай передозировки препаратом Ледипасоф отсутствует. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента на предмет выявления признаков интоксикации. Лечение передозировки препарата Ледипасоф заключается в проведении общих поддерживающих мероприятий, включая регулярный контроль основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Учитывая то, что ледипасвир в значительной степени связывается с белками, гемодиализ вряд ли приведет к существенному выведению ледипасвира. Гемодиализ может способствовать эффективному выведению доминирующего циркулирующего метаболита софосбувира GS-331007 (коэффициент экстракции 53%).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения гепатита С.

Код АТХ: J05AP51.

Механизм действия

Ледипасвир является ингибитором вируса гепатита С (ВГС), который воздействует на неструктурный 5А (NS5A) протеин ВГС, необходимый для репликации рибонуклеиновой кислоты (РНК) и формирования вирионов ВГС. Биохимическое подтверждение ингибирования NS5A ледипасвиром в настоящее время не представляется возможным, поскольку NS5A не имеет ферментативной функции. Выборочные исследования резистентности и перекрестной резистентности *in vitro* показывают, что механизм действия ледипасвира — это воздействие на NS5A.

Софосбувир является пангенотипным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы ВГС NS5B. необходимой для репликации вируса. Софосбувир – это нуклеотидное пролекарство, которое в результате внутриклеточного метаболизма преобразуется в фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК вируса

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гепатита С с помощью NS5B-полимеразы и действует как терминатор цепи. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ингибитором дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и РНК-полимераз человека, а также не является ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусная активность

Значения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) ледипасвира и софосбувира в отношении полноразмерных или химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5A и NS5B у клинических изолятов, подробно изложены в Таблице 7. Присутствие 40% сыворотки человека не оказывало влияния на активность софосбувира против ВГС, но снижало в 12 раз активность ледипасвира против ВГС по сравнению с репликонами генотипа 1a ВГС.

Таблица 7. Активность ледипасвира и софосбувира в отношении химерных репликонов

Репликоны генотипа	Активность ледипасвира (EC_{50}, нМ)		Активность софосбувира (EC_{50}, нМ)	
	Стабильные репликоны	Транзиторные репликоны NS5A Медиана (диапазон)[a]	Стабильные репликоны	Транзиторные репликоны NS5B Медиана (диапазон)[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. Транзиторные репликоны, переносящие NS5A или NS5B из клинических изолятов.
b. Химерные репликоны, несущие гены NS5A генотипов 2b, 5a, 6a и 6e, были использованы для тестирования ледипасвира, а химерные репликоны, несущие гены NS5B генотипов 2b, 5a или 6a, были использованы для тестирования софосбувира.

Резистентность

В культуре клеток

В клеточной культуре для генотипов 1a и 1b были выбраны репликоны ВГС со сниженной чувствительностью к ледипасвиру. Снижение чувствительности к ледипасвиру было связано с наличием исходной замены Y93H в NS5A генотипов 1a и 1b. Кроме того, в репликонах генотипа 1a имелась замена Q30E. Направленный мутагенез замены NS5A, связанной с резистентностью, приводил к возникновению замен, которые обеспечивают кратность изменения чувствительности к ледипасвиру >100 и ≤1000: Q30H/R, L31I/M/V, P32L и Y93T генотипа 1a, P58D и Y93S генотипа 1b; замен, обеспечивающих кратность изменения чувствительности >1000: M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S генотипа 1a и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

A92K и Y93H генотипа 1b.

Репликоны ВГС с пониженной чувствительностью к софосбувиру были выделены в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная чувствительность к софосбувиру была связана с исходной заменой S282T в NS5B в репликонах всех исследуемых генотипов. Направленный мутагенез замены S282T в репликонах 8 генотипов приводил к 2-18-кратному снижению чувствительности к софосбувиру и снижению репликативной способности вируса до 89–99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа.

В клинических исследованиях – Взрослые – Генотип 1

После проведения объединенного анализа пациентов, получавших комбинацию ледипасвир+софосбувир в клинических исследованиях 3 фазы, 37 пациентов (29 с генотипом la и 8 с генотипом 1b) были отобраны для анализа резистентности вследствие неэффективности лечения противовирусными препаратами или преждевременного прекращения приема исследуемого препарата при уровне РНК ВГС >1000 МЕ/мл. Данные глубокого секвенирования NS5A и NS5B после исходного обследования (порог анализа 1%) были получены у 37 из 37 и у 36 из 37 пациентов соответственно.

Варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью, выявлялись в изолятах после исходной точки у 29 из 37 пациентов (у 22 из 29 пациентов с генотипом 1a и у 7 из 8 пациентов с генотипом 1b), у которых устойчивый вирусологический ответ (УВО) не наблюдался. Из 29 пациентов с генотипом 1a, отобранных для исследования, у 22 (76%) были выявлены один или более ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A в позициях K24, M28, Q30, L31, S38 и Y93 при отсутствии ответа на лечение, а у остальных 7 пациентов ассоциированные с резистентностью варианты NS5A не были выявлены. Наиболее часто встречающимися вариантами, ассоциированными с резистентностью, были Q30R, Y93H и L31M. Из 8 пациентов с генотипом 1b, отобранных для анализа на резистентность, у 7 (88%) были выявлены один или более ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A в позициях L31 и Y93 при отсутствии ответа на лечение, а у 1 пациента ассоциированные с резистентностью варианты NS5A не были выявлены. Наиболее часто встречающимся был вариант Y93H. Из 8 пациентов, у которых не были выявлены ассоциированные с резистентностью варианты в NS5A при отсутствии ответа на лечение, 7 пациентов получали лечение в течение 8 недель (n = 3, ледипасвир+софосбувир; n = 4, ледипасвир+софосбувир + рибавирин), а 1 пациент получал комбинацию ледипасвир+софосбувир в течение 12 недель. Фенотипический анализ показал, что в изолятах после исходной точки, отобранных у пациентов с ассоциированными с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

резистентностью вариантами NS5A, не ответивших на лечение, было выявлено снижение чувствительности к ледипасвиру в диапазоне от 20 до, по меньшей мере, 243 раз (наивысшая исследованная доза). Направленный мутагенез замены Y93H генотипа 1a и 1b, а также замены Q30R и L31M генотипа 1a приводили к значительному снижению чувствительности к ледипасвиру (диапазон кратности изменения в EC_{50} – 544–1677 раз).

Среди пациентов после трансплантации печени с компенсированным поражением печени, также среди пациентов с декомпенсированным поражением печени как до, так и после трансплантации (открытые исследования), рецидив заболевания был связан с выявлением одного или более следующих ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D и Y93H/C у 12 из 14 пациентов с генотипом 1a и L31M, Y94H/N у 6 из 6 пациентов с генотипом 1b.

Замена E237G в NS5B была выявлена у 3 пациентов (1 с генотипом 1b и 2 с генотипом 1a) в исследованиях 3 фазы и у 3 пациентов с генотипом 1a в открытых исследованиях на момент рецидива. Замена E237G показала уменьшение в 1,3 раза чувствительности к софосбувиру при анализе репликонов генотипа 1a. Клиническая значимость данной замены в настоящее время неизвестна.

Замена S282T в NS5B, ассоциированная с резистентностью к софосбувиру, в изолятах с вирусологической неэффективностью, подлежащих анализу в исследованиях 3 фазы, не была выявлена. Тем не менее, замена S282T в NS5B в комбинации с заменами L31M, Y93H и Q30L в NS5A была выявлена у одного пациента, не ответившего на лечение комбинацией препаратов ледипасвир+софосбувир в течение 8 недель на этапе исследования 2 фазы. Этот пациент прошел повторный курс терапии комбинацией ледипасвир+софосбувир + рибавирин в течение 24 недель. После повторного курса удалось достигнуть УВО.

В одном из исследований 2 фазы у 5 пациентов с генотипом 1 развился рецидив после лечения комбинацией ледипасвир+софосбувир с рибавирином или без рибавирина. Во время обострения у 5 из 5 пациентов были выявлены резистентные варианты NS5A (при генотипе la: Q30R/H + L31M/V [n = 1] и Q30R [n = 1]; при генотипе 1b: Y93H [n = 3]).

В клинических исследованиях – Взрослые – Генотип 2, 3, 4, 5 и 6

Ассоциированные с резистентностью варианты NS5A: в клинических исследованиях не зарегистрированы случаи развития рецидива у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 2, в связи с чем отсутствуют данные о наличии ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A на момент развития вирусологической неудачи терапии.

У пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, у которых отсутствовал вирусологический

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ответ, ассоциированные с резистентностью варианты NS5A (в том числе увеличение количества исходных ассоциированных с резистентностью вариантов) на момент развития вирусологической неудачи терапии (n = 17) обнаружены не были.

Исследовано лишь небольшое количество пациентов, инфицированных вирусом генотипа 4, 5 и 6 (суммарно 5 пациентов с отсутствием ответа). Замена Y93C в NS5A возникла у 1 пациента, инфицированного ВГС (генотип 4), тогда как исходные ассоциированные с резистентностью варианты NS5A были выявлены на момент развития вирусологической неудачи терапии у всех пациентов. В одном открытом исследовании у одного пациента с генотипом 4d на момент развития рецидива была выявлена замена E237G в NS5B, клиническая значимость такой замены пока неизвестна.

Ассоциированные с резистентностью варианты NS5B: замена S282T в NS5B возникла у 1 из 17 пациентов, инфицированных ВГС с генотипом 3, а также у 1 из 3, 1 из 1 и 1 из 1 пациентов с генотипами 4, 5 и 6 соответственно на момент развития вирусологической неудачи терапии.

Влияние исходных ассоциированных с резистентностью вариантов ВГС на результат лечения

Взрослые – Генотип 1

Проведен анализ с целью исследовать наличие взаимосвязи между исходными ассоциированными с резистентностью вариантами NS5A и результатом лечения. По результатам обобщенного анализа исследований 3 фазы, у 16% пациентов были исходные ассоциированные с резистентностью варианты NS5A, определенные популяционным методом или методом глубокого секвенирования, независимо от подтипа. У пациентов с рецидивом хронического гепатита С (ХГС) в исследованиях 3 фазы выявлено большое количество исходных ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A.

После 12-недельного лечения комбинацией ледипасвир+софосбувир (без рибавирина) 4 из 4 пациентов с опытом предшествующей терапии с исходно выявленными ассоциированными с резистентностью вариантами NS5A и подтвержденной ≤100-кратной резистентностью к ледипасвиру, достигли УВО. У такой же группы пациентов с исходно выявленными ассоциированными с резистентностью вариантами NS5A, но с подтвержденной кратностью резистентности >100, рецидив развился у 4 из 13 (31%) пациентов по сравнению с 3 из 95 (3%), у которых исходно не были обнаружены ассоциированные с резистентностью варианты или кратность резистентности составляла ≤ 100.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0082)

После 12 недель лечения комбинацией ледипасвир+софосбувир с рибавирином 8 из 8 пациентов с компенсированным циррозом печени и опытом предшествующей терапии (n = 77), достигли УВО12 при исходно выявленных ассоциированных с резистентностью вариантах NS5A и подтвержденной кратностью резистентности >100 к ледипасвиру.

Среди пациентов после трансплантации с компенсированным поражением печени и исходными ассоциированными с резистентностью вариантами NS5A (n = 23) не наблюдались случаи рецидивов после 12 недель приема ледипасвира+софосбувира и рибавирина. Среди пациентов с декомпенсированным поражением печени (до и после трансплантации) у 4 из 16 (25%) пациентов с ассоциированными с резистентностью вариантами NS5A и подтвержденной кратностью резистентности >100, наблюдалось развитие рецидива после 12 недель приема ледипасвира+софосбувира и рибавирина по сравнению с 7 из 120 (6%) пациентов без исходных ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A или с ассоциированными с резистентностью вариантами и кратностью резистентности ≤ 100.

Ассоциированные с резистентностью варианты NS5A, которые приводили к >100-кратному изменению чувствительности, были выявлены у пациентов с генотипом 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) или генотипом 1b (Y93H). Диапазон количественного соотношения таких исходных ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A, выявленных методом глубокого секвенирования, был от очень низкого (порог анализа 1%) до высокого (основная часть популяции плазмы).

Замена S282T в NS5B, связанная с резистентностью к софосбувиру, исследовалась популяционным методом или методом глубокого секвенирования и исходно не была выявлена ни у одного пациента в исследованиях 3 фазы. УВО наблюдался у всех 24 пациентов (n = 20 с L159F+C316N; n = 1 с L159F; n = 3 с N142T) с исходными ассоциированными с резистентностью вариантами к нуклеозидным ингибиторам NS5B.

Взрослые – Генотипы 2, 3, 4, 5 и 6

В связи с ограниченным объемом исследований не было полностью определено влияние исходных ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A на результат лечения пациентов с ХГС генотипов 2, 3, 4, 5 или 6. Не обнаружено значительных различий между результатами лечения при наличии или отсутствии исходных ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A.

Перекрестная резистентность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ледипасвир был полностью активен при наличии замены S282T в NS5B, резистентной к софосбувиру, в то время как все замены в NS5A, связанные с резистентностью к ледипасвиру, были полностью чувствительны к софосбувиру. Софосбувир и ледипасвир были в полной степени активны при заменах, связанных с резистентностью к другим классам противовирусных препаратов прямого действия с разным механизмом действия, например, ненуклеозидным ингибиторам NS5B и ингибиторам протеазы NS3. Замены NS5A, связанные с резистентностью к ледипасвиру, способны снизить противовирусную активность других ингибиторов NS5A.

Почечная недостаточность

В открытом клиническом исследовании оценивали безопасность и эффективность лечения 18 пациентов с ХГС генотипа 1 с почечной недостаточностью тяжелой степени, когда не требуется проведение диализа, препаратом ледипасвир+софосбувир в течение 12 недель. На момент включения в исследование у двух пациентов был цирроз печени, средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составляла 24,9 мл/мин (в диапазоне от 9,0 до 39,6). 18 из 18 пациентов достигли УВО12.

В другом открытом клиническом исследовании оценивали результаты лечения препаратом ледипасвир+софосбувир в трех группах пациентов в течение 8, 12 и 24 недель. Всего приняло участие 95 пациентов с ХГС генотипов 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) и 6 (2%) с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа. Из них 45 пациентов с ХГС генотипа 1 без цирроза печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, в исследовании принимали ледипасвир+софосбувир в течение 8 недель; 31 пациент с ХГС генотипа 1 с опытом предшествующего лечения или с ХГС генотипов 2, 5 и 6 (как не получавшие ранее противовирусную терапию, так и с опытом предшествующего лечения) без цирроза печени принимали ледипасвир+софосбувир в течение 12 недель; и 19 пациентов с ХГС генотипов 1, 2 и 4 с компенсированным циррозом печени получали ледипасвир+софосбувир в течение 24 недель. На момент включения в исследование из 95 пациентов у 20% был цирроз печени, 22% ранее получали противовирусное лечение, 21% перенесли трансплантацию почки, 92% находились на гемодиализе и 8% – на перитонеальном диализе (средняя продолжительность нахождения на диализе составляла 11,5 лет, диапазон от 0,2 до 43,0 лет). В группах пациентов, получавших лечение ледипасвиром+софосбувиром, УВО через 8, 12 и 24 недели достигли, соответственно, 93% (42/45), 100% (31/31) и 79% (15/19) пациентов. Ни у кого из 7 пациентов, не достигших УВО12, не наблюдалось развития вирусологической неудачи или рецидива.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дети

Эффективность ледипасвира+софосбувира у пациентов, инфицированных ВГС, в возрасте от 12 до 18 лет оценивалась в открытом клиническом исследовании 2-ой фазы, которое включало 100 пациентов с ХГС генотипа 1. Всего 80 пациентов (80%) ранее не получали противовирусное лечение, в то время как 20 пациентов (20%) были с опытом предшествующего лечения. Все пациенты ледипасвир+софосбувир на протяжении 12 недель.

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между пациентами, ранее не получавшими лечения, и пациентами с опытом лечения. Из 100 пациентов, ранее получавших лечение, средний возраст составил 15 лет (диапазон: от 12 до 17 лет); 63% пациентов были женского пола; 90% были представителями европеоидной расы; 7% – негроидной и 2% – монголоидной расы; 13% пациентов принадлежали к испанско-латиноамериканской группе; средняя масса тела составила 61,3 кг (диапазон: от 33,0 до 126,0 кг); у 55% исходные уровни РНК ВГС были выше или равны 800 000 МЕ/мл; у 81% была инфекция ВГС генотипа 1a; 76% имели не-CC аллели IL28B (CT или TT) и у 1% пациентов имелся установленный цирроз печени. Инфицирование большинства пациентов (84%) произошло путем вертикальной передачи.

Показатель УВО12 составил в совокупности 98% (98% [78 из 80] у пациентов без опыта лечения и 100% [20 из 20] у пациентов с опытом предшествующей терапии. Всего 2 из 100 пациентов (2%), оба без опыта лечения, не достигли УВО12 (в связи с потерей наблюдения). Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано развития вирусологической неудачи (см. раздел 4.2. для ознакомления с информацией о применении у детей).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь комбинации ледипасвир+софосбувир пациентами, инфицированными ВГС, средняя максимальная концентрация ледипасвира в плазме крови наблюдалась через 4 часа после приема препарата. Софосбувир быстро всасывался, и его средняя максимальная концентрация в плазме крови наблюдалась приблизительно через 1 час после приема препарата. Средняя максимальная концентрация GS-331007 в плазме крови наблюдалась через 4 часа после приема препарата.

По результатам популяционных фармакокинетических исследований у пациентов, инфицированных ВГС, в равновесном состоянии значения площади под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-24}) ледипасвира (n = 2113), софосбувира (n = 1542) и GS-331007 (n = 2113) были 7290 нг•ч/мл, 1320 нг•ч/мл и 12000 нг•ч/мл соответственно. В равновесном состоянии максимальные концентрации (C_{max}) ледипасвира, софосбувира и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

GS-331007 составили 323 нг/мл, 618нг/мл и 707 нг/мл соответственно. AUC_{0-24} и C_{max} софосбувира и GS-331007 совпадали у взрослых здоровых добровольцев и у пациентов, инфицированных ВГС. Показатели AUC_{0-24} и C_{max} ледипасвира были на 24% и 32% ниже у пациентов, инфицированных ВГС, чем у здоровых добровольцев (n = 191). В диапазоне доз от 3 мг до 100 мг значения AUC ледипасвира пропорциональны принятой дозе. Значения AUC софосбувира и GS-331007 приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 200 мг до 400 мг.

Влияние приема пищи

Прием одной дозы препарата ледипасвир+софосбувир с умеренно жирной пищей или пищей с высоким содержанием жиров относительно приема натощак увеличивал AUC_{0-inf} софосбувира примерно в 2 раза, но значительно не влиял на C_{max} софосбувира. Тип пищи не оказывал влияния на показатели GS-331007 и ледипасвира. Лекарственный препарат Ледипасоф может приниматься независимо от приема пищи.

Распределение

Степень связывания ледипасвира с белками плазмы крови человека составляет >99,8%. После однократного приема дозы 90 мг [^{14}C]-ледипасвира здоровыми добровольцами коэффициент соотношения [^{14}C]-радиоактивности крови и плазмы был в диапазоне от 0,51 до 0,66.

Степень связывания софосбувира с белками плазмы крови человека составляет 61–65%. Связывание происходит независимо от концентрации лекарственного препарата в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание GS-331007 с белками плазмы крови человека минимально. После однократного приема дозы 400 мг [^{14}C]-софосбувира здоровыми добровольцами, коэффициент соотношения [^{14}C]-радиоактивности крови и плазмы составлял приблизительно 0,7.

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* не наблюдалось изменение метаболизма ледипасвира под влиянием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 человека. Наблюдался медленный окислительный метаболизм, механизм которого неизвестен. После однократного приема 90 мг [^{14}C]-ледипасвира системная экспозиция была почти полностью связана с ледипасвиром в неизмененном виде (>98%). В кале лединасвир в основном определяется в неизмененном виде.

Софосбувир метаболизируется преимущественно в печени с образованием фармакологически активного нуклеозидного аналога трифосфата GS-461203. Активный метаболит выделен не был. Метаболический путь активации включает последовательный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гидролиз эфира карбоновой кислоты, который катализируется катепсином А человека 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 поддается эффективному рефосфорилированию, не обладает действием против ВГС *in vitro*. В комбинации ледипасвир+софосбувир доля GS-331007 составляет приблизительно 85% от общей системной экспозиции препарата.

Элиминация

После однократного приема внутрь [^{14}C]-ледипасвира в дозе 90 мг средняя величина общего выведения дозы [^{14}C]-радиоактивного компонента с калом и мочой составляла 87%, при этом большая часть содержалась в кале (86%). 70% ледипасвира выводилась с калом в неизмененном виде, а на окислительный метаболит M19 приходилось 2,2% дозы. Эти данные свидетельствуют о том, что экскреция неизмененного ледипасвира с желчью является основным путем выведения, а почечная экскреция – вторичным (приблизительно 1%). Средний период полувыведения ледипасвира у здоровых добровольцев после приема комбинации ледипасвир+софосбувир натощак составил 47 часов.

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг средняя величина общего выведения дозы составляла более 92%, из которой приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть софосбувира, выводимого с мочой, составлял метаболит GS-331007 (78%) и лишь 3,5% выводилось с неизмененном виде. Эти данные показывают, что почечный механизм является основным путем выведения GS-331007, а большая его часть выводится в результате активной секреции. Средний период полувыведения софосбувира и GS-331007 после приема комбинации ледипасвир+софосбувир составил 0,5 и 27 часов соответственно. Ни ледипасвир, ни софосбувир не являются субстратами для транспортеров печеночного захвата, транспортера органических катионов (OCT) 1, транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1 или OATP 1B3. GS-331007 не является субстратом для почечных транспортеров, включающих транспортеры органических анионов (OAT) 1 и OAT3 или OCT2.

In vitro моделирование возможности влияния комбинации лсдипасвир+софосбувир на другие лекарственные средства

При концентрациях, достигнутых в клинических условиях, ледипасвир не является ингибитором печеночных транспортеров OATP 1B1 или 1B3, BSEP (белок-транспортер солей желчных кислот), OCTI, OCT2, OAT1, OAT3, транспортеров белка экструзии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

различных лекарственных препаратов и токсинов (MATE) 1, белка множественной лекарственной резистентности (MRP) 2 или MRP4. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами транспортеров Р-гликопротеина лекарственных препаратов, белка резистентности рака молочной железы (BCRP), MRP2, BSEP, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1, а GS-331007 не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами или индукторами изоферментов CYP или ферментов глюкуронилтрансферазы (UGT) 1A1.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию компонентов препарата Ледипасоф по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек (как описано ниже) суммировано в Таблице 8.

Таблица 8. Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию (AUC) софосбувира, его метаболита GS-331007 и ледипасвира по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек

	Пациенты без ВГС					Пациенты, инфицированные ВГС	
	Почечная недостаточность легкой степени тяжести (рСКФ >50 и <80 мл/мин / 1,73 м^2)	Почечная недостаточность средней степени тяжести (рСКФ >30 и <50 мл/мин / 1,73 м^2)	Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин / 1,73 м^2)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа		Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин / 1,73 м^2)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа
				Прием дозы препарата за 1 час до проведения диализа	Прием дозы препарата через 1 час после проведения диализа		
Софосбувир	↑ в 1,6 раз	↑ в 2,1 раз	↑ в 2,7 раз	↑ в 1,3 раз	↑ в 1,6	↑ в ~ 2 раза	↑ в 1,9 раз
GS-33I007	↑в 1,6 раз	↑ в 1,9 раз	↑ в 5,5 раз	↑ в ≥10	↑ в ≥20	↑ в ~ 6 раз	↑ в 23 раза
Ледипасвир	-	-	↔	-	-	-	↑ в 1,6 раз

↔ показывает отсутствие клинически значимого изменения экспозиции ледипасвира.

Фармакокинетика ледипасвира изучалась после приема разовой дозы ледипасвира 90 мг пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, среднее значение (диапазон) клиренса креатинина 22 [17–29] мл/мин).

Фармакокинетика софосбувира изучалась после приема разовой дозы софосбувира 400 мг пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек легкой (рСКФ ≥50 и <80 мл/мин/1,73 м^2), средней (рСКФ ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м^2) и тяжелой (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) степени тяжести, а также у пациентов с терминальной стадией почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

недостаточности, которым необходимо проведение гемодиализа. Фармакокинетику софосбувира оценивали в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ >80 мл/мин/1,73 м^2). GS-331007 эффективно выводился при гемодиализе с коэффициентом экстракции примерно 53%. После однократного приема 400 мг софосбувира при 4-часовом сеансе гемодиализа выводилось 18% принятой дозы софосбувира.

Фармакокинетика ледипасвира, софосбувира и GS-331007 у пациентов, инфицированных ВГС, с почечной недостаточностью тяжелой степени, принимавших ледипасвир+софосбувир в течение 12 недель (n = 18) была сопоставима с фармакокинетикой у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не инфицированных ВГС.

Фармакокинетика ледипасвира, софосбувира и GS-331007 изучалась у пациентов, инфицированных ВГС, с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, принимавших ледипасвир+софосбувир в течение 8, 12 и 24 недель (n = 94), и оценивалась в сравнении с пациентами без почечной недостаточности, принимавших участие в клинических исследованиях ледипасвира+софосбувира 2/3 фазы.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику ледипасвира изучали после приема разовой дозы ледипасвира 90 мг пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью-Туркотта (ЧПТ)). Содержание ледипасвира в плазме (AUC_{inf}) у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени и у пациентов в контрольной группе с нормальной функцией печени было одинаковым. Популяционные исследования фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию ледипасвира.

Фармакокинетику софосбувира изучали после приема дозы софосбувира 400 мг в течение 7 дней у пациентов, инфицированных ВГС, с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести (классы В и С по ЧПТ). По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени показатель AUC_{0-24} софосбувира при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени тяжести был увеличен на 126% и 143% соответственно, в то время как повышение AUC_{0-24} GS-331007 составило 18% и 9% соответственно. Популяционные исследования фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и GS-331007.

Лица пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС (18–80 лет), возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ледипасвира, софосбувира или GS-331007. В клинических исследованиях препарат ледипасвир+софосбувир принимали 235 пациентов (8,6% от общего числа) в возрасте от 65 лет и старше.

Пол и раса

Расовая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ледипасвира, софосбувира или GS-331007. Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику софосбувира или GS-331007. AUC и C_{max} ледипасвира у женщин были выше, чем у мужчин на 77% и 58% соответственно. Однако считается, что связь между полом и экспозицией ледипасвира клинически не значима.

Масса тела

На основании популяционных исследований фармакокинетики установлено, что масса тела не оказывает существенного влияния на экспозицию софосбувира. Экспозиция ледипасвира уменьшается при увеличении массы тела, но такой эффект не считается клинически значимым.

Дети

Фармакокинетика ледипасвира, софосбувира и GS-331007 у подростков в возрасте от 12 до 18 лет была аналогична фармакокинетике у взрослых в исследованиях 2/3 фазы после приема ледипасвира+софосбувира (90 мг/400 мг). Фармакокинетика ледипасвира, софосбувира и GS-331007 не исследовалась у пациентов детского возраста младше 12 лет (см. раздел 4.2.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Коповидон

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Макрогол 4000

Титана диоксид (Е171)

Тальк

Краситель солнечный закат желтый (Е110)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток вместе с пакетиком силикагеля (с предупредительной надписью о несъедобности влагопоглотителя/силикагеля) помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления. Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

Контурная ячейковая упаковка № 7

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги.

Контурная ячейковая упаковка № 10

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16932
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ледипасоф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/