

Инструкция по применению препарата Heterosofir Plus

Heterosofir Plus – лицензионный аналог противовирусного препарата Харвони. Действующие вещества софосбувир и ледипасвир оказывают комплексное действие и блокируют жизнедеятельность и репликацию вирусных белков NS5A и NS5B.

Так как Heterosofir Plus – дженерик производства египетского производителя Pharmed Healthcare, то цена софосбувира и ледипасвира намного ниже стоимости оригинала Харвони.

Формула Heterosofir Plus позволяет подобрать курс и купить софосбувир + ледипасвир для лечения больных хроническим и вирусным гепатитом С и инфицированных ВИЧ, включая тех у кого медикаментозная непереносимостью α -интерферона.

Описание препарата

- комбинированный препарат с установленной дозой в таблетках, содержащий ледипасвир - ингибитор (блокатор) NS5A вируса гепатита С и софосбувир, - нуклеотидный аналог, ингибитор полимеразы NS5B вируса гепатита С.

Каждая таблетка содержит 90мг ледипасвира и 400 мг софосбувира.

Вспомогательные вещества: коллоидный диоксид кремния, коповидон, кроскамеллоза натрия, моногидрат лактозы, стеарат магния, и микроскопические частицы целлюлозы. Таблетки выпускаются в твердой форме, покрытые оболочкой, содержат следующие неактивные вещества: оксид железа (желтый), полиэтиленгликоль, поливинилалкоголь, тальк, диоксид титана.

Действие препарата

Heterosofir Plus - комбинированный препарат с установленной дозой ледипасвира и софосбувира, противовирусное средство прямого действия против вируса гепатита С у взрослых пациентов с генотипом 1.

Фармакодинамика

Кардиоэлектрофизиология

Ледипасвир в дозировке 120 мг/ 2 раза в день (в 2,67 раз больше максимальной рекомендуемой дозы) и софосбувир 400 мг (максимально рекомендованная доза) и 1200 мг (в три раза больше максимальной рекомендуемой дозы) не вызывает удлинения интервала QTc согласно проведенным клиническим испытаниям.

Фармакокинетика

Всасывание (резорбция)

Исследование фармакокинетических свойств ледипасвира, софосбувира и основного циркулирующего метаболита GS-331007 проводилось на группе взрослых здоровых добровольцев и на группе добровольцев с хроническим гепатитом С. При пероральном приеме, наибольшая средняя концентрация ледипасвира достигалась в течение 4-4,5 часов после приема препарата. Софосбувир быстро абсорбировался, и максимальная срединная концентрация в плазме крови наблюдалась через -0,8 - 1 час

после приема. Средняя концентрация GS-331007 в плазме достигалась в течение 3,5-4 часов после приема препарата.

Взаимодействие с пищей

Прием натошак однократной дозы ледипасвира и софосбувира с умеренно калорийной (-600 калорий, 25% - 30% жира) или высококалорийной (-1000 калорий, 50% жира) пищей повышал AUC[^] софосбувира в 2 раза, но не оказывал существенного влияния на значение C[^] софосбувира. Доза GS-331007 и ледипасвира оставалась неизменной в присутствии пищи любого вида. Степень отклика на Этапе 3 испытания была одинаковой у пациентов инфицированных вирусом гепатита С, принимавших препарат с пищей и без пищи.

Heterosofir Plus могут приниматься независимо от приема пищи.

Метаболизм

In vitro, различного метаболизма ледипасвира по CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 человека не наблюдалось. Доказательств замедления окислительного метаболизма не обнаружено.

Пациенты детского возраста

Изучение фармакокинетики ледипасвира или софосбувира у пациентов детского возраста не проводилось.

Пациенты пожилого возраста:

Популяционный анализ фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, продемонстрировал, что в исследуемой возрастной группе (от 18 до 80 лет), возраст не оказывал клинически значимого эффекта на ледипасвир, софосбувир и GS-331007.

Пациенты с нарушением функций печени

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных гепатитом С, выявлено, что цирроз печени цирроз не оказывал клинически значимого эффекта на эффект ледипасвира, софосбувира и GS-331007.

Микробиология.

Механизм действия

Ледипасвир является ингибитором белка NS5A вируса гепатита С, необходимого для репликации вируса. Выбор резистентности в клеточной культуре и исследования перекрестной резистентности демонстрируют направленность действия ледипасвира на NS5A.

Софосбувир является ингибитором РНК-зависимой полимеразы вируса гепатита С NS5B, необходимой для репликации вируса. Софосбувир – нуклеотидный препарат, образующий в процессе внутриклеточного метаболизма фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК вируса гепатита С с помощью полимеразы NS5B и действует как терминатор цепи. В биохимическом анализе GS-461203 ингибировал активность полимеразы рекомбинантного белка NS5B вируса гепатита С генотипов 1b, 2a, 3a и 4a со значениями IC₅₀ в диапазоне от 0,7 до 2,6

пм. GS-461203 не является ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека и митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусная активность

В анализе репликонов вируса гепатита С значения ЕС ледипасвира против полноразмерных репликонов генотипов 1a и 1b составляли 0,031 нм и 0,004 нм, соответственно. Среднее значение ЕС50 ледипасвира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло 0,018 нмоль для генотипа 1a (в диапазоне от 0,009 до 0,085 нмоль; N=30) и 0,006 нмоль для генотипа 1b (в диапазоне от 0,004 до 0,007 нмоль; N=3).

Ледипасвир обладает меньшей противовирусной активностью в сравнении с генотипом 1 относительно генотипов 4a, 5a и 6a с концентрацией в 0,39 мкм, 0,15 мкм и 1,1 мкм соответственно. Ледипасвир обладал менее выраженным противовирусным эффектом в отношении к генотипам 2a, 2b, 3a и 6e, причем значения ЕС50 составляло 21-249 нм, 16-530 нм, 168 нм и 264 нм.

Согласно анализу репликонов вируса гепатита С, концентрация софосбувира, вызывающая подавление вирусной репликации клинических и лабораторных штаммов против полноразмерных репликонов от генотипа 1a и 1b, 3a и 4a и химерных репликонов 1 b, кодирующих NS5B генотипов 2b, 5a или 6a варьировалась в диапазоне от 0,014 до 0,11 мкм. Среднее значение ЕС50 против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло 0,062 мкм для генотипа 1a (диапазон 0,029-0,128 мкм; N=67), 0,102 мкм для генотипа 1b (диапазон 0,045 – 170 мкм; N=106). В анализах на вирусную инфекцию значение ЕС50софосбувира против генотипов 1a и 2a составляли 0,03 и 0,02 мкм соответственно. Присутствие 40% сыворотки человека не оказало влияния на действие софосбувира против гепатита С. Оценка применения софосбувира в комбинации с интерфероном альфа или рибавирином не продемонстрировали антагонистического эффекта в отношении снижения РНК вируса гепатита С в клетках репликона.

Резистентность в клеточной культуре

Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к ледипасвиру были селектированы в клеточной культуре для генотипов 1a и 1b. Пониженная восприимчивость к ледипасвиру наблюдалась при первичной замене NS5A аминокислотами Y93H у генотипов 1a и 1b. Кроме того, Q30E-замена образовалась в репликонах генотипа 1a. Направленный мутагенез Y93H в обоих генотипах 1a и 1b, также как и Q30E-замена в генотипе 1a, показал высокий уровень пониженной восприимчивости к ледипасвиру (кратность измерения концентрации, вызывающей 50% подавление вирусной репликации клинических и лабораторных штаммов выше, чем 1000-кратное).

Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к софосбувиру были селектированы в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1 b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная восприимчивость к софосбувиру была связана с первичной заменой S282T вNS5B у репликонов всех исследуемых генотипов. Направленный мутагенез S282T в репликонах 8 генотипов приводил к снижению к софосбувиру в 2-18 раз.

Перекрестная резистентность

Ледипасвир был полностью активен в отношении вызванной резистентностью к софосбувиру заменой S282T в NS5B, а все обусловленные действием ледипасвира замены в NS5A были в полной мере восприимчивы к софосбувиру. Оба компонента были полностью активны в отношении замен, вызванных резистентностью к другим классам противовирусных средств прямого действия с различными механизмами действия, таким как нуклеозидные ингибиторы NS5B и ингибиторы протеазы NS3. Замены NS5A, обеспечивающие резистентность к ледипасвиру, могут уменьшить противовирусный эффект других ингибиторов NS5A. Эффективность у пациентов, ранее не демонстрировавших отклика на лечение другими лекарственными средствами, включающими ингибитор NS5A, не установлена.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая дозировка (взрослые)

Рекомендуемая доза Heterosofir Plus – перорально 1 таблетка 1 раз в день вне зависимости от приема пищи.

Продолжительность курса лечения

На степень риска рецидива оказывают влияние исходные факторы вируса и хозяина, а также различия в продолжительности лечения определенных подгрупп.

В Таблице 1 ниже представлены рекомендации по продолжительности приема Heterosofir Plus принимавшими и не принимавшими препарат, страдающими и не страдающими циррозом пациентами

Табл.1 Рекомендованная длительность приема препарата Heterosofir Plus пациентам с ХГС генотип 1

Пациенты	Рекомендованное лечение
Первичные пациенты с/без цирроза	12 недель*
Ранее леченые** пациенты без цирроза	12 недель
Ранее леченые** пациенты с циррозом	24 недель

* Heterosofir plus может применяться в течение 8 недель у первичных пациентов без цирроза с вирусемией (вирусной нагрузкой) менее чем 6 миллионовед/мл.

** У ранее леченных пациентов с неэффективным лечением пегинтерфероном альфа и рибавирином или ингибитором протеазы вируса гепатита С в сочетании с пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Пациенты с острой почечной недостаточность и терминальной стадией почечной недостаточности

Рекомендации по дозировке для пациентов, страдающих тяжелыми нарушениями функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30

мл/мин/1,73м²) или в терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) отсутствуют в связи с повышенной концентрацией (до 20 раз) основного метаболита софосбувира.

Меры предосторожности

Тяжелая форма брадикардии с клиническими проявлениями совместно с приемом амиодарона.

Не рекомендован прием средства с родственными препаратами

Не рекомендуется принимать Heterosofir Plus с другими препаратами, содержащими софосбувир.

Побочное действие

Опыт клинических исследований

Самым распространенным побочным действием можно считать общую усталость и головные боли (>10%) у принимавших препарат на протяжении 8, 12 или 24 недель.

В табл.2 перечислены побочные действия (нежелательные реакции считаются причинно-следственными согласно исследованиям, на всех стадиях), которые насчитывают >5% у получавших лечение препаратами ледипасвира и софосбувира в течение 8, 12, 24 недель, согласно клиническим испытаниям. В таблице 2 представлена основная часть побочных реакций первой стадии заболевания. В таблице представлены прямые сопоставления для упрощения понимания; не следует применять метод прямого сопоставления в целом, в связи с использованием различных методов при исследованиях.

Табл.2 Побочные реакции (все стадии) у получавших лечение препаратом Heterosofir Plus в течение 8, 12, 24 недель.

	Софосбувир + ледипасвир 8 недель	Софосбувир + ледипасвир 12 недель	Софосбувир + ледипасвир 24 недели
	215 чел	539 чел	326 чел
Общее недомогание	16%	13%	18%
Головные боли	11%	14%	17%
Тошнота	6%	7%	9%
Диарея	4%	3%	7%
Бессонница	3%	5%	6%

Опыт пострегистрационного применения

В период пострегистрационного применения были выявлены следующие побочные реакции. Поскольку отчеты о реакциях в пострегистрационный период предоставлялись добровольно на основании данных о группе неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту, или установить причинно-следственные связи относительно воздействия лекарственного препарата.

Нарушения со стороны сердца. У пациентов, принимавших амиодарон, в начале лечения Ледипасвиром + Софосбувир отмечалась тяжелая симптоматическая брадикардия.

Потенциально значимые лекарственные взаимодействия

В таблице 3 представлены установленные или клинически подтвержденные взаимодействия препаратов.

Табл.3 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	
Препараты понижающие кислотность:	Снижение концентрации ледипасвира	Растворимость Ледипасвира возрастает с повышением pH. Ожидается, что лекарственные средства, повышающие pH желудочного сока, снижают концентрацию ледипасвира
Антациды (н-р, гидроксид алюминия и магния)		Рекомендуется, чтобы между приемом антацида и Heterosofir Plus прошло не менее 4 часов.
Антагонисты H ₂ -рецепторас (н-р, фамотидин)		Антагонисты H ₂ -рецептора могут приниматься параллельно с Heterosofir Plus или с 12-часовым перерывом между приемом, в дозе не выше чем при приеме фамотидина 40 мг дважды в день.
Ингибиторы протоннойс помпы (например, омепразол)		Дозы ингибитора протонного насоса сравнимые с дозой омепразола ≤20 мг можно назначать параллельно с Heterosofir Plus натошак.
Препараты, содержащие тенофовир и ингибитор протеазы ВИЧ/ритонавир атазанавир/ритонавир + эмтрицитабин/тенофовир DFc дарунавир/ритонавир + эмтрицитабин/тенофовир DFc лопинавир/ритонавир + эмтрицитабин/тенофовир DF	Повышение концентрации тенофовира	Безопасность увеличения концентраций тенофовира на фоне приема Heterosofir Plus и ингибитора протеазы ВИЧ/ритонавира не доказана. Рассмотрите другой препарат против вируса гепатита С, или антиретровирусную терапию во избежание увеличения концентрации тенофовира. При необходимости параллельного приема отслеживайте связанные с тенофовиром побочные реакции.

		См. рекомендации по мониторингу почечной функции в инструкции по применению препаратов ВИРЕАД или ТРУВАДА.
элвитегравир, кобицистат, эмтрицитабин тенофовир DF	Повышение концентрации тенофовира	Безопасность увеличения концентраций тенофовира на фоне приема Heterosofir Plus и комбинации элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина и тенофовира DF не доказана. Совместный прием не рекомендуется.
типранавир/ритонавир	Снижение концентрации ледипасвира и софосбувира, а так же GS-331007	Ожидается, что совместный прием Heterosofir Plus с типранавиром/ритонавиром может уменьшить концентрацию ледипасвира и софосбувира, что приведет к уменьшению терапевтического эффекта Heterosofir Plus. Совместный прием не рекомендуется.
Препараты для лечения гепатита С: Симепревив	Повышение концентрации ледипасвира и симепревивира	Концентрации ледипасвира и симепревивира возрастают при совместном приеме симепревивира с ледипасвиром. Совместный прием Heterosofir Plus с симепревивиром не рекомендуется.
Добавки растительного происхождения: Зверобой (Hypericum perforatum)	Снижение концентрации ледипасвира и софосбувира, а так же GS-331007	Совместный прием Heterosofir Plus со зверобоем, индуктором Р-гликопротеина, не рекомендуется.
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА: росувастатин	Повышение концентрации росувастатина	Совместный прием Heterosofir Plus с росувастатином может существенно повысить концентрацию росувастатина, что обуславливает повышенный риск миопатии, в том числе острого некроза скелетных мышц. Совместный прием Heterosofir Plus с росувастатином не рекомендуется.
а - Данная таблица не является исчерпывающей. b - Снижение или повышение концентрации с - Эти взаимодействия изучались у здоровых добровольцев.		

Комбинированный прием препаратов без значимых клинических проявлений

Основываясь на представленных исследованиях лекарственных препаратов ледипасвира и софосбувира, или их совместном приеме, не было выявлено никаких значимых клинических проявлений при комбинированном или отдельном приеме этих препаратов с абакавиром, атазанавиром/ритонавиром, циклоспорином, дарунавиром/ритонавиром, эфавирензэтрицитабином, ламивудином, метадоном, оральными контрацептивами, правастатином, рафтегравиром, нипивирином, такролимусом, тенофовирдизопроксилфуьаратом или верапамилом.

См.табл 3 о совместном приеме Heterosofir Plus с некоторыми ВГС антиретровирусными лекарственными препаратами.

Особенности приема препарата у отдельных групп пациентов

Безопасность применения препарата при беременности

Достаточных и строго контролируемых исследований применения Ледипасвира + Софосбувира у беременных не проводились.

Лактация

В настоящее время нет данных о присутствии ледипасвира + софосбувира или их метаболитов в грудном молоке.

Применение у детей

Исследования о безопасности и эффективности препарата не проводились у детей и подростков до 18 лет.

Нарушение функции почек

Коррекция дозы у пациентов с легкой, или умеренной почечной недостаточностью не требуется. Эффективность и безопасность у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (eGFR<30 мл/мин/1,73м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа, не доказана. Рекомендации по дозировке для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствуют.

Нарушение функций печени

Коррекция дозы у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (класса А, В или С по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с декомпенсированным циррозом не изучалась.

Передозировка

Не существует специального антидота при передозировке. В случае передозировки, следует убедиться в отсутствии признаков интоксикации. Лечение при передозировке Heterosofir Plus 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%.

Формы выпуска и условия хранения

Heterosofir Plus выпускается в таблетках овальной формы, покрытыми твердой оболочкой. В каждом флаконе содержится 28 таблеток.

Хранить при температуре не выше 30°C.