МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002384- 280219
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Совриад

Регистрационный номер – ЛП-002384
Торговое наименование препарата – Совриад
Международное непатентованное наименование – симепревир
Лекарственная форма – капсулы

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество – симепревир натрия 154,40 мг (в пересчете на симепревир 150,00 мг); вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат 1,25 мг, магния стеарат 2,50 мг, кремния диоксид коллоидный 0,75 мг, кроскармеллоза натрия 12,50 мг, лактозы моногидрат 78,40 мг; оболочка: титана диоксид, желатин; состав чернил: шеллак, железа оксид черный, пропиленгликоль.

Описание

Твердые желатиновые капсулы размером «0» с корпусом белого цвета с надписью черными чернилами «TMC435 150» и белой крышечкой. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное средство
Код АТХ – J05AE14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Симепревир является ингибитором протеазы вируса гепатита С NS3/4A, играющей ключевую роль в репликации вируса. По результатам биохимического анализа крови, симепревир ингибировал протеолитическую активность рекомбинантных протеаз вируса гепатита С генотипов 1a и 1b NS3/4A с медианой значений K_i 0,5 и 1,4 нмоль/л соответственно.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства симепревира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и у взрослых пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Значения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме и экспозиции симепревира в плазме (AUC) после многократного приема препарата в дозах от 75 мг до 200 мг 1 раз в сутки увеличивались больше, чем

пропорционально дозе; после многократного приема препарата наблюдалось его накопление. Равновесное состояние достигалось после 7 дней приема 1 раз в сутки. AUC у инфицированных вирусом гепатита С пациентов в 2-3 раза превышал соответствующие значения у здоровых добровольцев. Значения C_{max} и AUC симепревира в плазме при совместном применении с пэгинтерфероном альфа и рибавирином и при монотерапии симепревиром были схожи.

Всасывание

Среднее значение биодоступности симепревира после однократного приема дозы 150 мг внутрь во время еды составляет 62 %. Максимальные концентрации в плазме (C_{max}) обычно достигаются через 4-6 ч после приема препарата. Исследования *in vitro* на культуре клеток человека Caco-2 показали, что симепревир является субстратом Р-гликопротеина.

Влияние приема пищи на биодоступность симепревира

По сравнению с приемом натощак при приеме симепревира во время еды у здоровых добровольцев AUC повышалась на 61 % после высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (928 ккал) и на 69 % после завтрака с нормальной калорийностью (533 ккал), при этом наблюдалось увеличение времени всасывания на 1 и 1,5 ч соответственно.

Распределение

Симепревир в значительной степени связывается с белками плазмы (> 99,9 %), преимущественно с альбумином и в меньшей степени с α_1-кислым гликопротеином. У пациентов с нарушением функции почек или печени значимых изменений связывания с белками плазмы не зарегистрировано. У животных симепревир в значительной степени поступает в ткани кишечника и печени (соотношение содержания в печени и крови у крыс 29:1).

Метаболизм

Симепревир метаболизируется в печени. По результатам исследований *in vitro* на микросомах печени человека, симепревир преимущественно подвергается окислительному метаболизму при помощи изофермента CYP3A печени. Также невозможно исключить участие изоферментов CYP2C8 и 2C19.

Информация об эффектах ингибиторов или индукторов изоферментов CYP в отношении фармакокинетики симепревира, а также информация об ингибирующем потенциале симепревира в отношении изоферментов CYP представлена в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

После однократного приема внутрь ^{14}C-симепревира в дозе 200 мг у здоровых добровольцев большая часть радиоактивного вещества в плазме (до 98 %) представляла собой неизмененный препарат, и лишь незначительная часть представляла собой метаболиты (ни один из которых не являлся значимым метаболитом). Идентифицированные в кале метаболиты образовывались в результате окисления макроциклической или ароматической группы или обеих групп, а также в результате О-деметилирования с последующим окислением.

Выведение

Выведение симепревира происходит с желчью. Почки играют незначительную роль в выведении препарата. После однократного приема внутрь ^{14}C симепревира в дозе 200 мг у

здоровых добровольцев в среднем 91 % радиоактивных веществ выделялся через кишечник, < 1 % принятой дозы выделилось почками. Неизмененный симепревир в кале составлял в среднем 31 % от принятой дозы.

Период полувыведения симепревира при приеме в дозе 200 мг у здоровых добровольцев составлял 10-13 ч, а у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, – 41 ч.

Особые группы пациентов

Дети (младше 18 лет)

Исследования по изучению фармакокинетики симепревира у детей не проводились.

Пожилые пациенты

Имеется ограниченный объем данных по применению лекарственного препарата Совриад у пациентов старше 65 лет. На основании популяционного анализа фармакокинетики у инфицированных вирусом гепатита С пациентов, получавших симепревир, возраст (18-73 года) не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику симепревира. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

Выведение симепревира почками незначительно.

По сравнению с пациентами без хронического гепатита С с нормальной функцией почек (классифицируемой с использованием формулы модификации диеты при заболеваниях почек [MDRD] для расчета скорости клубочковой фильтрации; расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 80 мл/мин), средние значения AUC симепревира в равновесном состоянии у пациентов без хронического гепатита С и с нарушением функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) были на 62 % выше. На основании изученных и ожидаемых изменений концентрации симепревира в плазме крови, не требуется коррекции дозы препарата Совриад у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени. Эффективность и безопасность препарата Совриад не изучена у пациентов с хроническим гепатитом С с нарушением функции почек тяжелой степени или с терминальной стадией почечной недостаточности, включая пациентов, которым требуется гемодиализ.

По результатам популяционного анализа фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени, при терапии лекарственным препаратом Совриад в дозе 150 мг 1 раз в сутки клиренс креатинина не влиял на параметры фармакокинетики симепревира. Таким образом, клинически значимого влияния нарушения функции почек легкой или средней степени на концентрацию симепревира не ожидается. Поскольку симепревир в значительной степени связывается с белками плазмы, выведение значимого количества данного препарата посредством гемодиализа маловероятно.

Информация по терапии препаратами, применяемыми в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, у пациентов с нарушением функции почек приведена в соответствующих инструкциях по применению.

Пациенты с нарушениями функции печени

Симепревир метаболизируется преимущественно в печени.

Концентрация симепревира в плазме крови у пациентов с хроническим гепатитом С была в 2-3 раза выше по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

По сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени у пациентов без хронического гепатита С с нарушением функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC симепревира в равновесном состоянии было выше в 2,4 раза, в то время как у пациентов без хронического гепатита С с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) оно было выше в 5,2 раза.

Коррекции дозы препарата Совриад не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью). У пациентов с хроническим гепатитом С с нарушением функции печени средней или тяжелой степени (классы С и В по шкале Чайлд-Пью) безопасность и эффективность симепревира не установлены. Применение симепревира у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени противопоказано.

Популяционный анализ фармакокинетики у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших лекарственный препарат Совриад, показал, что стадия фиброза печени не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику симепревира.

Информация по терапии препаратами, применяемыми в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, приведена в соответствующих инструкциях по применению.

Прочие группы пациентов

Коррекции дозы в зависимости от пола, массы тела или индекса массы тела не требуется. На основании популяционного анализа фармакокинетики у инфицированных вирусом гепатита С пациентов, получавших лекарственный препарат Совриад, эти характеристики не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику симепревира.

Пациенты с коинфицированием ВИЧ-1

Параметры фармакокинетики симепревира у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 с коинфицированием ВИЧ-1 или без него были сопоставимы.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что концентрации симепревира в плазме крови были сопоставимы у пациентов европеоидной расы с хроническим гепатитом С и пациентов негроидной расы с хроническим гепатитом С.

В клиническом исследовании III фазы, проведенном в Китае и Южной Корее, средняя концентрация симепревира в плазме крови была в 2,1 раза выше у пациентов восточноазиатского происхождения с хроническим гепатитом С по сравнению с пациентами невосточноазиатского происхождения с хроническим гепатитом С.

Коррекция дозы в зависимости от расы не требуется.

Показания к применению

Лечение хронического гепатита С в комбинации с другими лекарственными препаратами у взрослых пациентов.

Препарат Совриад нельзя применять в качестве монотерапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к симепревиру или любому вспомогательному компоненту препарата
- детский возраст до 18 лет
- беременность (в случае терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином), в том числе беременность женщины-партнерши мужчины, проходящего лечение препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином
- период грудного вскармливания
- дефицит лактазы
- непереносимость лактозы
- глюкозо-галактозная мальабсорбция
- одновременный прием с препаратами, являющимися умеренными или мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A: противосудорожные препараты (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), противогрибковые препараты для приема внутрь (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), противотуберкулезные препараты (рифампицин, рифабутин, рифапентин), глюкокортикостероидные препараты (дексаметазон при системном применении), прокинетики (цизаприд), растительные препараты (расторопша пятнистая (*Silybum marianum*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), препараты для лечения ВИЧ-инфекции (препараты, содержащие кобицистат; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин; ингибиторы протеазы: комбинация дарунавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир, фосампренавир, ампренавир, лопинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир), иммунодепрессанты (циклоспорин)
- противопоказания к терапии лекарственными препаратами, применяемыми в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, также применимы и к комбинированной терапии с лекарственным препаратом Совриад: нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), декомпенсированный цирроз печени, нарушение функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по Чайлд-Пью). Полный перечень противопоказаний к терапии лекарственными препаратами, применяемыми в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, приведен в соответствующих инструкциях по применению.

С осторожностью

Препарат Совриад должен применяться с осторожностью:

- у пожилых пациентов (возраст старше 65 лет)
- при одновременном приеме с препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом CYP3A4, а также с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина:

антиаритмические лекарственные препараты (амиодарон, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системно), мексилетин, пропафенон, хинидин), блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин, бепридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, нисолдипин, верапамил), седативные препараты/анксиолитики (мидазолам, триазолам).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность и требования к контрацепции

Полноценные контролируемые клинические исследования симепревира у беременных женщин не проводились. Исследования у животных демонстрировали влияние симепревира на репродуктивную функцию.

Препарат Совриад можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза от его применения для будущей матери превышает потенциальный риск для плода. Способные к деторождению пациентки должны использовать эффективные методы контрацепции.

Так как препарат Совриад применяется в комбинации с другими препаратами для терапии хронического гепатита С, то противопоказания и особые указания к применению этих лекарственных препаратов также распространяются и на комбинированную терапию с препаратом Совриад.

Применение препарата Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказано во время беременности, в том числе во время беременности женщины-партнерши мужчины, получающего лечение, в связи с тем, что при применении рибавирина наблюдались значимые тератогенные и/или приводящие к гибели эмбрионов эффекты. Необходимо соблюдать крайнюю осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение, а также у женщин-партнерш мужчин, проходящих терапию. Способные к деторождению пациентки и пациенты со способными к деторождению партнершами должны начинать прием рибавирин только в том случае, если они используют комбинацию 2-х эффективных средств контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания.

Грудное вскармливание

Информация по применению в период лактации приведена в соответствующих инструкциях по применению препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С.

Неизвестно, выделяется ли симепревир и его метаболиты с грудным молоком у человека. При применении у крыс в период лактации симепревир выявлялся в плазме находящихся на грудном вскармливании крысят, что, вероятно, было обусловлено экскрецией симепревира с грудным молоком. Из-за возможного неблагоприятного воздействия препарата Совриад на грудных детей необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/отказе от терапии лекарственным препаратом Совриад с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и положительных эффектов терапии у матери.

Фертильность

В настоящее время отсутствуют данные, касающиеся эффектов симепревира в отношении фертильности у человека. В ходе исследований у животных никаких эффектов в отношении фертильности не обнаружено.

Данные доклинических исследований

В исследованиях у крыс и мышей в дозах, в 0,5 раза (у крыс) и в 6 раз (у мышей) превышающих среднюю рекомендованную дневную дозу (150 мг), не наблюдалось тератогенности симепревира.

В эмбриофетальных исследованиях у мышей в дозах вплоть до 1000 мг/кг симепревир вызывал раннюю и позднюю гибель эмбрионов *in utero*, а также раннюю материнскую смертность при приеме доз, примерно в 6 раз превышающих рекомендованную суточную дозу. Значительное снижение массы плода и увеличение числа костных изменений наблюдалось при приеме доз, примерно в 4 раза превышающих рекомендованную суточную дозу.

В пре- и постнатальных исследованиях крысы принимали симепревир в дозах вплоть до 1000 мг/кг/день в период гестации и в период лактации. У беременных крыс симепревир вызывал раннюю смертность при приеме в дозе 1000 мг/кг/день. Значительное снижение скорости набора веса наблюдалось при приеме доз от 500 мг/кг/день. При развитии потомства крыс, получавших во время беременности или лактации дозы симепревира, примерно равные рекомендованной суточной дозе, отмечалось снижение массы тела и отрицательные эффекты в отношении роста (задержка физического развития и уменьшение размера тела) и развития (сниженная двигательная активность). Последующая выживаемость, поведение и способность к воспроизведению потомства не изменялись.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата Совриад – 1 капсула (150 мг) внутрь 1 раз в сутки во время еды. Тип пищи не влияет на фармакокинетические параметры симепревира. Капсулы следует глотать целиком.

Препарат Совриад нельзя применять в качестве монотерапии.

Совриад необходимо применять в комбинации с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического гепатита С.

Информация по способу применения и дозам лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад, приведена в соответствующих инструкциях по применению. Лекарственные препараты, рекомендуемые к применению совместно с препаратом Совриад, а также продолжительность терапии указаны в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Рекомендуемая продолжительность терапии препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4, ранее получавших[1] или не получавших терапию, без коинфекции или с коинфекцией ВИЧ-1

Группа пациентов	Продолжительность терапии
Пациенты без цирроза печени	12 недель терапии препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром

Пациенты с циррозом печени	24 недели терапии препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром или 12 недель терапии препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром и рибавирином[2] 12 недель терапии препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром (без рибавирина) могут быть рассмотрены у пациентов с предполагаемым низким риском прогрессии заболевания и с наличием вариантов последующей терапии

[1] Пациенты, ранее получавшие терапию, включают пациентов с рецидивом и пациентов с неэффективностью (включая отсутствие ответа или частичный ответ) предшествующей терапии интерфероном (пегилированным или непегилированным) с рибавирином или без него

[2] Суточная доза рибавирина зависит от массы тела пациента (< 75 кг = 1000 мг и ≥ 75 кг = 1200 мг). Рибавирин принимается внутрь по половине суточной дозы 2 раза в сутки во время еды. Более подробная информация приведена в соответствующей инструкции по применению

Таблица 2. Рекомендуемая продолжительность терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4, ранее получавших[1] или не получавших терапию, без коинфекции или с коинфекцией ВИЧ-1

Группа пациентов	**Продолжительность терапии**
Пациенты, ранее не получавшие терапию или с рецидивом в анамнезе:	
Пациенты без коинфекции ВИЧ, с циррозом печени или без цирроза печени	12 недель терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, затем дополнительные 12 недель терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином (общая продолжительность лечения – 24 недели)[2]
Пациенты с коинфекцией ВИЧ, без цирроза печени	
Пациенты с коинфекцией ВИЧ и циррозом печени	12 недель терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, затем дополнительные 36 недель терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином (общая продолжительность лечения – 48 недель)[2]
Пациенты с неэффективностью предшествующей терапии (включая отсутствие ответа или частичный ответ):	
Пациенты с циррозом печени или без цирроза печени, с коинфекцией ВИЧ или без коинфекции ВИЧ	12 недель терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, затем дополнительные 36 недель терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином (общая продолжительность лечения – 48 недель)[2]

[1] Пациенты, ранее получавшие терапию, включают пациентов с рецидивом и пациентов с неэффективностью (включая отсутствие ответа или частичный ответ) предшествующей терапии интерфероном (пегилированным или непегилированным) с рибавирином или без него

[2] Рекомендованная продолжительность терапии при условии, что не требуется отмена терапии

Правила отмены терапии у пациентов, получающих лечение препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, описаны в таблице 3.

Отмена терапии у пациентов с недостаточным вирусологическим ответом во время лечения

Применение препарата Совриад в комбинации с софосбувиром

В настоящее время утвержденных правил отмены лечения в случае терапии комбинацией симепревира с софосбувиром не разработано.

Применение препарата Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с недостаточным вирусологическим ответом во время лечения маловероятно. Поэтому у таких пациентов рекомендуется отменить лечение. В таблице 2 представлены пороговые значения уровней РНК вируса гепатита С, являющиеся основанием для отмены терапии у пациентов, принимающих препарат Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

Таблица 3. Правила прекращения терапии у пациентов, принимающих препарат Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, с недостаточным вирусологическим ответом на лечение

Уровень РНК вируса гепатита С	Необходимое действие
4-я неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить Совриад, пэгинтерферон альфа и рибавирин
12-я неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить пэгинтерферон альфа и рибавирин
24-я неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить пэгинтерферон альфа и рибавирин
[1] В случае определения уровня РНК вируса гепатита С не менее 25 МЕ/мл после ранее зафиксированного невыявляемого уровня рекомендуется провести повторное определение уровня РНК вируса гепатита С с целью подтверждения полученных значений до принятия решения об отмене терапии.	

Коррекция дозы или приостановление терапии препаратом Совриад

С целью предотвращения неэффективности терапии не допускается снижать дозу или приостанавливать терапию лекарственным препаратом Совриад. В случае отмены терапии лекарственным препаратом Совриад по причине возникновения нежелательных реакций или неадекватного вирусологического ответа возобновление терапии данным препаратом не допускается.

Коррекция дозы или приостановление терапии лекарственными препаратами, применяемыми в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С

В случае развития нежелательных реакций, потенциально связанных с лекарственными препаратами, применяемыми в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, и требующих коррекции дозы или приостановки терапии, необходимо руководствоваться указаниями, изложенными в инструкциях по применению соответствующего лекарственного препарата.

В случае если какой-либо из препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, окончательно отменен по какой-либо причине, следует рассмотреть необходимость отмены препарата Совриад. Препарат Совриад нельзя применять в качестве монотерапии.

Пропуск дозы

Если опоздание в приеме лекарственного препарата Совриад составило менее 12 ч, то пропущенную дозу следует как можно быстрее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования.

Если опоздание в приеме лекарственного препарата Совриад составило более 12 ч, то пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза принимается в обычное время.

Особые группы пациентов

Дети и подростки (младше 18 лет)

Безопасность и эффективность лекарственного препарата Совриад у детей и подростков не изучена.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Данные по безопасности и эффективности лекарственного препарата Совриад у пациентов старше 65 лет ограниченны. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы лекарственного препарата Совриад у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени не требуется. Безопасность и эффективность лекарственного препарата Совриад у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучалась. Симепревир характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Таким образом, гемодиализ с высокой степенью вероятности не приведет к значительному выведению симепревира.

Информация по применению лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, у пациентов с нарушением функции почек приведена в соответствующих инструкциях по применению.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется.

В ходе клинических исследований повышение концентрации симепревира в крови у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью) вызывало увеличение частоты возникновения побочных действий, включая сыпь и фоточувствительность. Эффективность и безопасность препарата Совриад не установлена у пациентов с хроническим гепатитом С и нарушением функции печени средней и тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью). Противопоказано применять симепревир у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью).

Информация по применению лекарственных препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, у пациентов с нарушением функции печени приведена в соответствующих инструкциях по применению. Применение комбинации пэгинтерферона альфа и рибавирина противопоказано у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (нарушение функции печени средней и тяжелой степени). Потенциальная польза и риск применения препарата Совриад должны тщательно оцениваться перед применением у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

Коинфицирование вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1)

У пациентов с хроническим гепатитом С и коинфицированием ВИЧ-1 коррекции дозы лекарственного препарата Совриад не требуется.

В случае применения препарата Совриад в комбинации с софосбувиром пациенты с коинфекцией хроническим гепатитом С и ВИЧ-1 должны проходить лечение такой же продолжительности, как и пациенты без коинфекции.

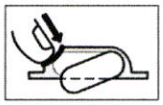
В случае применения препарата Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином пациенты с коинфекцией хроническим гепатитом С и ВИЧ-1 должны проходить лечение такой же продолжительности, как и пациенты без коинфекции. Если у пациента с коинфекцией присутствует цирроз печени, то после завершения 12 недель терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином необходимо продолжить терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином в течение 36 недель (общая продолжительность лечения – 48 недель).

Раса

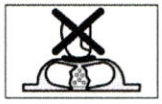
Коррекция дозы в зависимости от расы не требуется.

Извлечение капсулы из блистера

Во избежание повреждения капсулы для её извлечения из блистера необходимо нажимать на край углубления, в котором она находится.



Не следует нажимать на центральную часть углубления, в котором находится капсула, так как это может привести к её повреждению.



Побочное действие

Лекарственный препарат Совриад необходимо применять в сочетании с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического гепатита С. Нежелательные реакции, наблюдаемые при терапии препаратами, применяемыми в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, описаны в соответствующих инструкциях по применению.

Профиль безопасности препарата Совриад сравним у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 4 и генотипа 1 как при применении в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, так и при применении в комбинации с софосбувиром.

Применение в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Общий профиль безопасности лекарственного препарата Совриад при применении в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 основан на сводных данных из клинических исследований II фазы и III фазы (исследования C205, C206, C208, C216 и HPC3007) у 924 пациентов, принимавших симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сутки в течение 12 недель и у 540 пациентов, получавших плацебо, в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции по крайней мере средней тяжести (то есть степени ≥ 2), зарегистрированные у пациентов в ходе 12-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад в дозе 150 мг 1 раз в сутки или плацебо в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином согласно сводным данным из исследований III фазы (исследования C208, C216 и HPC3007). Эти побочные действия перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой. Никаких других побочных действий в остальных клинических исследованиях не зарегистрировано.

В сводных данных по безопасности из исследований III фазы большинство зарегистрированных нежелательных реакций в ходе 12-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад по своей тяжести относились к степени 1 или 2. Побочные действия степени 3 или 4 были зарегистрированы у 2,8 % больных, получавших лекарственный препарат Совриад в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, и у 0,5 % больных из групп плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Серьезные побочные действия были зарегистрированы у 0,3 % больных, получавших симепревир, в то время как в группах плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином таких реакций не отмечено. Отмена лекарственного препарата Совриад или плацебо вследствие нежелательных реакций потребовалась у 0,9 % и 0,3 % пациентов, получавших симепревир с пэгинтерфероном альфа и рибавирином или плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, соответственно.

Профиль безопасности препарата Совриад сравним у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 4 (N=107) и генотипа 1.

Таблица 4: Побочные действия по крайней мере средней степени тяжести (то есть степени 2-4[1]), зарегистрированные у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 (по результатам исследований III фазы C208, C216 и HPC3007; первые 12 недель терапии; анализ в соответствии с назначенным лечением)

Системно-органный класс	Совриад + пэгинтерферон альфа + рибавирин N=781; n (%)	Плацебо + пэгинтерферон альфа + рибавирин N=397; n (%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Запор[2]	2 (0,3 %)	2 (0,5 %)
Тошнота		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение концентрации билирубина в крови[3]	42 (5,4 %)	9 (2,3 %)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сыпь[4]	59 (7,6 %)	15 (3,8 %)
Зуд[5]	24 (3,1 %)	3 (0,8 %)
Реакция фоточувствительности[6]	6 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Одышка[7]	92 (12 %)	30 (8 %)

[1] В соответствии со шкалой оценки степени токсичности ВОЗ.
[2] Групповой термин «запор» включает предпочтительный термин запор.
[3] Групповой термин «повышение концентрации билирубина в крови» включает следующие предпочтительные термины: повышения концентрации конъюгированного билирубина, повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации неконъюгированного билирубина и гипербилирубинемия.
[4] Групповой термин «сыпь» включает следующие предпочтительные термины: волдырь, лекарственный дерматит, эритема, эритема век, эксфолиативная сыпь, генерализованные отеки, пятно, ладонная эритема, папула, розовый лишай, легкие полиморфные высыпания, сыпь, эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, кореподобная сыпь, папулезная сыпь, сопровождающаяся зудом сыпь, пустулезная сыпь, эритема мошонки, шелушение кожи, раздражение кожи, кожная реакция, токсические кожные высыпания, пупочная эритема и васкулитная сыпь.
[5] Групповой термин «зуд» включает следующие предпочтительные термины: зуд век, пруриго, зуд и генерализованный зуд.
[6] Групповой термин «реакция фоточувствительности» включает следующие предпочтительные термины: фотодерматоз, реакция фоточувствительности, солнечный дерматит и солнечные ожоги.
[7] Групповой термин «одышка» включает предпочтительные термины: одышка и одышка при физической нагрузке.

Применение в комбинации с софосбувиром

Общий профиль безопасности лекарственного препарата Совриад при применении в комбинации с софосбувиром у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 с циррозом печени или без цирроза печени основан на сводных данных из клинического исследования II фазы HPC2002 и клинических исследований III фазы HPC3017 и HPC3018. Исследования проводились у 472 пациентов, принимавших симепревир в сочетании с софосбувиром без рибавирина (155, 286 и 31 пациент получали терапию в течение 8, 12 и 24 недель соответственно), и у 108 пациентов, получавших симепревир в сочетании с софосбувиром и рибавирином (по 54 пациента в каждой из групп получали терапию в течение 12 или 24 недель).

В таблице ниже перечислены нежелательные явления всех степеней тяжести, зарегистрированные у пациентов в ходе 12-недельной или 24-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад в дозе 150 мг 1 раз в сутки в сочетании с софосбувиром в дозе 400 мг 1 раз в сутки без рибавирина (данные по 12-недельной терапии: исследования HPC2002, HPC3017 и HPC3018; данные по 24-недельной терапии: исследование HPC2002). Эти побочные действия перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой.

Большинство зарегистрированных нежелательных явлений по своей тяжести относились к степени 1. Нежелательные явления степени 2 или 3 были зарегистрированы соответственно у 3,5 % пациентов и у 0,3 % пациентов, получавших лекарственный препарат Совриад в сочетании с софосбувиром в течение 12 недель. Нежелательных явлений 4 степени тяжести зарегистрировано не было. У пациентов, получавших лекарственный препарат Совриад в сочетании с софосбувиром в течение 24 недель, не отмечалось нежелательных явлений 2 или 3 степени; у одного пациента (3,2 %) было отмечено нежелательное явление 4 степени (повышение концентрации билирубина в крови). Серьезные нежелательные явления не отмечались. Один пациент из группы 12-недельной терапии (0,3 %) прекратил терапию. В группе 24-недельной терапии ни один пациент не прекратил терапию.

Таблица 5: Нежелательные явления всех степеней тяжести, зарегистрированные у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1, получавших 12 недель или 24 недели препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром (данные по 12-недельной терапии: исследования HPC2002, HPC3017 и HPC3018; данные по 24-недельной терапии: исследование HPC2002; статистический анализ всех рандомизированных пациентов)

Системно-органный класс[1]	12 недель терапии Совриад +софосбувир N=286; n (%)	24 недели терапии Совриад +софосбувир N=31; n (%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Запор	18 (6,3 %)	1 (3,2 %)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение концентрации билирубина в крови	3 (1,0 %)	1 (3,2 %)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сыпь	23 (8,0 %)	4 (12,9 %)
Зуд	24 (8,4 %)	1 (3,2 %)
Реакция фоточувствительности	9 (3,1 %)	2 (6,5 %)

[1] Групповой термин «зуд» включает следующие предпочтительные термины: зуд век, пруриго, зуд, генерализованный зуд и аллергический зуд.

Описание некоторых побочных действий

Сыпь и зуд

Большинство проявлений сыпи и зуда у пациентов, принимавших лекарственный препарат Совриад, были легкими или средней тяжести (степени 1 или 2).

Применение в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином: на протяжении 12 недель терапии лекарственным препаратом Совриад сыпь и зуд были зарегистрированы у 21,8 % и 21,9 % пациентов, принимавших симепревир, в сравнении с 16,6 % и 14,6 % пациентов из группы плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином соответственно. Сыпь или зуд степени 3 были зарегистрированы у 0,5 % и 0,1 % пациентов, получавших симепревир, соответственно. Сообщений о сыпи или зуде степени 4 не зарегистрировано. Прекращение терапии лекарственным препаратом Совриад вследствие сыпи или зуда потребовалось у 0,8 % и 0,1 % больных, применявших симепревир, в сравнении с 0,3 % и 0 % пациентов из группы плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином соответственно.

Применение в комбинации с софосбувиром: сыпь 3 степени тяжести отмечена у одного пациента (0,3 % в группе 12-недельной терапии), что привело к отмене терапии. Ни у одного пациента не отмечено сыпи 4 степени тяжести. Зуд 3 или 4 степени не отмечался, и ни один пациент не прекратил терапию из-за появления зуда.

Одышка

Применение в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином: в течение 12 недель терапии одышка отмечалась у 12 % пациентов из группы, получавшей препарат Совриад, по сравнению с 8 % пациентов из группы плацебо. Все случаи одышки у пациентов, получавших препарат Совриад, были легкой или средней тяжести (1-й и 2-й степени). Одышка 3-й или 4-й степени не возникала. Случаев прекращения лечения из-за одышки не отмечено. 61 % всех случаев одышки отмечался в течение первых 4-х недель терапии препаратом Совриад.

Сердечные аритмии

Случаи брадикардии отмечались при совместном применении амиодарона и препарата Совриад

в комбинации с софосбувиром.

Повышение концентрации билирубина

Повышение прямого и непрямого билирубина было преимущественно легким или средней тяжести и носило обратимый характер. Повышения концентрации билирубина обычно не сопровождались повышением уровня трансаминаз печени и были обусловлены снижением элиминации билирубина вследствие ингибирования транспортных белков гепатоцитов OATP1B1 и MRP2 под действием симепревира. Эти изменения не расцениваются как клинически значимые.

Применение в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином: на протяжении 12 недель терапии лекарственным препаратом Совриад повышение концентрации билирубина в крови было зарегистрировано у 7,4 % больных, получавших симепревир, в сравнении с 2,8 % пациентов, получавших плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Повышение концентрации билирубина в крови степени 3 или 4 было зарегистрировано у 2 % и 0,3 % пациентов, принимавших лекарственный препарат Совриад, соответственно (по результатам исследований II фазы). Прекращение терапии симепревиром вследствие повышения концентрации билирубина в крови требовалось редко (0,1 %; n=1).

Применение в комбинации с софосбувиром: повышение концентрации билирубина отмечалось у 1,0 % пациентов, получавших терапию в течение 12 недель по сравнению с 3,2 % пациентов, получавших терапию в течение 24 недель (все степени тяжести). Повышение концентрации билирубина 2-й степени тяжести отмечалось у одного пациента (0,3 %), получавшего терапию в течение 12 недель. Явления 3-й степени тяжести не наблюдались. У одного пациента (3,2 %), получавшего терапию в течение 24 недель, развилось повышение концентрации билирубина 4-й степени тяжести. Случаев прекращения лечения из-за повышения концентрации билирубина не отмечено.

В исследовании HPC2002 повышение концентрации билирубина отмечалось у 0 % пациентов, получавших 12 недель терапии симепревиром в комбинации с софосбувиром без рибавирина и у 9,3 % пациентов, получавших 12 недель терапии симепревиром в комбинации с софосбувиром и рибавирином.

Реакции фоточувствительности

Применение в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином: на протяжении 12-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад реакции фоточувствительности были зарегистрированы у 4,7 % больных из группы симепревира в сравнении с 0,8 % пациентов из группы плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Большинство реакций фоточувствительности у пациентов, принимавших лекарственный препарат Совриад, были легкими или средней тяжести (степени 1 или 2); у 0,1 % пациентов, принимавших симепревир, были зарегистрированы данные реакции степени 3. Реакций фоточувствительности степени 4 не отмечено. Случаев прекращения лечения из-за появления реакций фоточувствительности не отмечено.

Применение в комбинации с софосбувиром: большинство реакций фоточувствительности были легкой тяжести (степени 1). У 2-х пациентов (0,7 %), получавших 12-недельную терапию,

отмечены реакций фоточувствительности 2 степени. Реакций фоточувствительности 3 или 4 степени не отмечено. Случаев прекращения лечения из-за появления реакций фоточувствительности не отмечено.

Отклонения со стороны лабораторных показателей

Применение в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Различий в уровне гемоглобина или количестве нейтрофилов и тромбоцитов между группами не зарегистрировано. Возникшие в ходе терапии отклонения со стороны лабораторных показателей, которые регистрировались с большей частотой при терапии лекарственным препаратом Совриад в сравнении с комбинацией плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, приведены в таблице ниже.

Таблица 6: Возникшие в ходе лечения отклонения со стороны лабораторных показателей (с наибольшей степенью токсичности по шкале ВОЗ от 1 до 4), регистрировавшиеся с более высокой частотой при терапии лекарственным препаратом Совриад (по результатам исследований III фазы C208, C216 и HPC3007; первые 12 недель терапии; статистический анализ всех рандомизированных пациентов)

Лабораторные показатели	Диапазон для соответствующей степени токсичности по ВОЗ	Совриад+ пэгинтерферон альфа + рибавирин N=781 n (%)	Плацебо + пэгинтерферон альфа + рибавирин N=397 n (%)
Биохимический анализ крови			
Щелочная фосфатаза			
Степень 1	от ≥ 1,25 до ≤ 2,50 ВГН	26 (3,3%)	5 (1,3%)
Степень 2	от > 2,50 до ≤ 5,00 ВГН	1 (0,1 %)	0 (0 %)
Гипербилирубинемия			
Степень 1	от ≥ 1,1 до ≤ 1,5 ВГН	208 (26,7 %)	61 (15,4 %)
Степень 2	от > 1,5 до ≤ 2,5 ВГН	143 (18,3 %)	36 (9,1 %)
Степень 3	от > 2,5 до ≤ 5,0 ВГН	32 (4,1 %)	6 (1,5 %)
Степень 4	от > 5,0 ВГН	3 (0,4 %)	0 (0 %)
ВГН = верхняя граница нормы Отклонений со стороны активности щелочной фосфатазы степени 3 или 4 не зарегистрировано.			

Применение в комбинации с софосбувиром

У пациентов, принимавших терапию препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром, отмечалось преходящее повышение активности амилазы и липазы степени 1 и 2. Данное увеличение не было ассоциировано с панкреатитом.

Таблица 7: Возникшие в ходе лечения отклонения со стороны лабораторных показателей (с наибольшей степенью токсичности по шкале ВОЗ от 1 до 4) у пациентов, получавших 12 или 24 недели терапии препаратом Совриад в комбинации с софосбувиром (12 недель терапии: исследования HPC2002, HPC3017 и HPC3018; 24 недели терапии: исследование HPC2002; статистический анализ всех рандомизированных пациентов)

Лабораторные показатели	Диапазон для соответствующей степени токсичности по ВОЗ	Совриад+ софосбувир 12 недель N=286 n (%)	Совриад+ софосбувир 24 недели N=31 n (%)
Биохимический анализ крови			
Амилаза			
Степень 1	от ≥ 1,1 до ≤ 1,5 ВГН	34 (11,9 %)	8 (25,8 %)
Степень 2	от > 1,5 до ≤ 2,0 ВГН	15 (5,2 %)	2 (6,5 %)
Степень 3	от > 2,0 до ≤ 5,0 ВГН	13 (4,5 %)	3 (9,7 %)
Липаза			
Степень 1	от ≥ 1,1 до ≤ 1,5 ВГН	13 (4,5 %)	1 (3,2 %)
Степень 2	от > 1,5 до ≤ 3,0 ВГН	22 (7,7 %)	3 (9,7 %)
Степень 3	от > 3,0 до ≤ 5,0 ВГН	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)
Степень 4	от > 5,0 ВГН	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)
ВГН= верхняя граница нормы Отклонений со стороны активности амилазы степени 4 не зарегистрировано.			

Дополнительная информация по особым группам пациентов

Пациенты с коинфицированием ВИЧ-1

Профиль безопасности лекарственного препарата Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 с коинфицированием ВИЧ-1 (N=106) и без него сопоставим.

Пациенты восточноазиатского происхождения

Профиль безопасности симепревира в дозе 150 мг в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов восточноазиатского происхождения сопоставим с таковым у пациентов невосточноазиатского происхождения, за исключением увеличенной частоты возникновения гипербилирубинемии.

В клиническом исследовании III фазы, проведенном в Китае и Южной Корее, гипербилирубинемия всех степеней тяжести отмечалась у 44,1 % пациентов восточноазиатского происхождения, получавших терапию симепревиром в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, по сравнению с 18,4 % пациентов восточноазиатского происхождения, получавших плацебо в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Гипербилирубинемия 3-й степени отмечалась у 6,6 % пациентов восточноазиатского происхождения, получавших терапию симепревиром в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, по сравнению с 1,3 % пациентов восточноазиатского происхождения, получавших плацебо в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Не было отмечено случаев возникновения гипербилирубинемии 4-й степени.

Гипербилирубинемия не была связана с увеличением активности печеночных трансаминаз и исчезала после завершения терапии препаратом Совриад. Данные изменения концентрации билирубина не являются клинически значимыми.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени значительно повышается концентрация симепревира в крови. При этом наблюдается тенденция к увеличению частоты возникновения повышения концентрации билирубина при повышении концентрации симепревира в крови. Данное повышение концентрации билирубина не связано с какими-либо нежелательными явлениями со стороны печени. У пациентов с выраженным фиброзом печени, получающих терапию симепревиром в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, отмечалось увеличение частоты возникновения анемии.

Передозировка

Симптомы

Информация по передозировке симепревиром у человека ограниченна. При однократном приеме симепревира в дозах до 600 мг или при многократном приеме в дозах до 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней у здоровых взрослых добровольцев, а также в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С данный препарат, как правило, переносился хорошо.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. В случае передозировки рекомендуется проведение поддерживающей терапии и наблюдение за состоянием пациента.

Симепревир характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови, поэтому гемодиализ с высокой степенью вероятности не приведет к значительному выведению симепревира.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Основным изоферментом, участвующим в метаболизме симепревира, является изофермент CYP3A. Таким образом, возможно развитие опосредованных изоферментом CYP3A клинически значимых эффектов других лекарственных препаратов на фармакокинетику симепревира.

Симепревир не оказывает индуцирующего действия на изоферменты CYP1A2 или CYP3A4 в гепатоцитах человека. По результатам исследований *in vitro*, симепревир является умеренным ингибитором активности изоферментов CYP2A6, CYP2C8 и CYP2D6 (значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) > 32 мкг/мл) и слабым ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A (значения IC_{50} > 64 мкг/мл). Симепревир не является клинически значимым ингибитором ферментативной активности катепсина А (IC_{50} > 37 мкг/мл).

По данным исследований *in vitro*, симепревир является субстратом транспортных белков лекарственных препаратов, включая Р-гликопротеин, MRP2, BCRP, OATP1B1/3 и OATP2B1. Симепревир ингибирует транспортные белки захвата OATP1B1/3 и NTCP, а также транспортные белки активного выведения из клетки Р-гликопротеин/MDR1, MRP2, BCRP и BSEP, и не ингибирует OCT2. Белки OATP1B1/3 и MRP2 участвуют в транспорте билирубина в гепатоциты и обратно.

Совместное применение симепревира с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A может привести к значительному повышению концентрации симепревира в плазме, в то время как совместное применение с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A может значительно снизить концентрацию симепревира в плазме и привести к утрате его эффективности. Таким образом, не рекомендуется совместное применение лекарственного препарата Совриад с веществами, являющимися мощными или умеренными ингибиторами или индукторами активности изофермента CYP3A.

Симепревир является слабым ингибитором активности изоферментов CYP1A2 и CYP3A4 в кишечнике, в то время как влияние на активность изофермента CYP3A4 в печени отсутствует. Совместное применение лекарственного препарата Совриад с препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом CYP3A4, может приводить к повышению концентрации этих препаратов в плазме.

Совместное применение лекарственного препарата Совриад с препаратами, являющимися субстратами транспортных белков OATP1B1/3, Р-гликопротеина и BCRP, может приводить к повышению концентрации таких препаратов в плазме.

В таблице ниже приведена информация по известным и теоретически предполагаемым взаимодействиям между симепревиром и другими лекарственными препаратами (представлены

средние значения изменений фармакокинетических параметров, вычисленные методом наименьших квадратов, при 90 % доверительном интервале; увеличение обозначается символом «↑», снижение – «↓», отсутствие изменений – «↔», если взаимодействие не оценивалось – «н/о»). Информация по взаимодействию препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, с другими лекарственными препаратами приведена в соответствующих инструкциях по применению.

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	**Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром**	**Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**
ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА					
Кофеин[1]	150 мг	кофеин	↔ 1,12 (1,06-1,19)	↑ 1,26 (1,21-1,32)	н/о
	При совместном применении симепревира с кофеином коррекции дозы не требуется.				
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Дигоксин[1]	0,25 мг	дигоксин	↑ 1,31 (1,14-1,51)	↑ 1,39 (1,16-1,67)	н/о
	Совместное применение симепревира с дигоксином приводит к повышению концентрации дигоксина вследствие ингибирования Р-гликопротеина симепревиром. При совместном применении с симепревиром необходим мониторинг концентраций дигоксина с учетом полученных значений изменения фармакокинетических параметров при титровании дозы дигоксина с целью получения желаемого клинического эффекта.				
Амиодарон	Совместное применение симепревира с амиодароном только в случае его приема внутрь может приводить к повышению концентрации амиодарона в плазме крови вследствие того, что симепревир ингибирует изофермент CYP3A4 в кишечнике. *Терапия комбинациями, не содержащими софосбувир*: необходимо соблюдать осторожность и по возможности проводить терапевтический лекарственный мониторинг амиодарона при его применении внутрь в комбинации с симепревиром. *Терапия комбинациями, содержащими софосбувир*: совместное применение амиодарона с симепревиром в комбинации с софосбувиром может приводить к серьезной симптоматической брадикардии. Механизм возникновения брадикардии неизвестен. Совместное применение амиодарона и симепревира в комбинации с софосбувиром не рекомендуется. В случае необходимости совместного применения рекомендуется проводить кардиомониторинг.				
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон Хинидин	Совместное применение симепревира с данными антиаритмическими препаратами только в случае их перорального применения может приводить к умеренному повышению их концентраций вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 в кишечнике под воздействием симепревира. В таких случаях необходимо соблюдать осторожность. Кроме того, в случае перорального применения симепревира совместно с данными антиаритмическими препаратами рекомендуется их терапевтический (при наличии такой возможности) и/или клинический мониторинг (например, электрокардиограмма).				
НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ					
Варфарин[1]	10 мг	S-варфарин	↔ 1,00 (0,94-1,06)	↔ 1,04 (1,00-1,07)	н/о
	При совместном применении симепревира с варфарином коррекции дозы не требуется. Тем не менее рекомендуется мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).				
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	При совместном применении симепревира с карбамазепином, окскарбазепином, фенобарбиталом или фенитоином возможно значительное снижение концентрации симепревира в плазме вследствие мощного индуцирующего действия данных противосудорожных препаратов на изофермент CYP3A. Это может привести к уменьшению терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с данными противосудорожными препаратами не рекомендуется.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
АНТИДЕПРЕССАНТЫ					
Эсциталопрам[1]	10 мг 1 раз в сутки	эсциталопрам	↔ 1,03 (0,99-1,07)	↔ 1,00 (0,97-1,03)	↔ 1,00 (0,95-1,05)
		симепревир	↓ 0,80 (0,71-0,89)	↓ 0,75 (0,68-0,83)	↓ 0,68 (0,59-0,79)
	Совместное применение симепревира с эсциталопрамом приводит к снижению концентрации симепревира в плазме. Это снижение не расценивается как клинически значимое. Коррекции дозы обоих препаратов при совместном применении симепревира и эсциталопрама не требуется.				
БЛОКАТОРЫ H_1-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ					
Астемизол Терфенадин	Астемизол и терфенадин потенциально способны вызывать аритмию. Совместное применение симепревира с астемизолом и терфенадином может приводить к слабому повышению концентрации данных антигистаминных препаратов вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 в кишечнике под действием симепревира. Совместное применение симепревира с астемизолом или терфенадином не рекомендуется.				
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ					
Антибиотики-макролиды (системное применение)					
Азитромицин	При совместном применении симепревира с азитромицином коррекции дозы не требуется.				
Эритромицин[1]	500 мг 3 раза в сутки	эритромицин	↑ 1,59 (1,23-2,05)	↑ 1,90 (1,53-2,36)	↑ 3,08 (2,54-3,73)
		симепревир	↑ 4,53 (3,91-5,25)	↑ 7,47 (6,41-8,70)	↑ 12,74 (10,19-15,93)
	Совместное применение симепревира с эритромицином приводит к значительному повышению концентраций как эритромицина, так и симепревира в плазме вследствие ингибирования активности изофермента CYP3A и Р-гликопротеина и эритромицином, и симепревиром. При системной терапии эритромицином не рекомендуется совместное применение с симепревиром.				
Кларитромицин Телитромицин	Совместное применение симепревира с кларитромицином или телитромицином может приводить к повышению концентрации симепревира в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A под действием данных антибиотиков. Совместное применение симепревира с кларитромицином или телитромицином не рекомендуется.				
Противогрибковые препараты (системное применение)					
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Системное применение итраконазола, кетоконазола или позаконазола совместно с симепревиром может приводить к значительному повышению концентрации симепревира в плазме вследствие мощного ингибирующего эффекта данных противогрибковых препаратов в отношении активности изофермента CYP3A. Совместное применение симепревира с итраконазолом, кетоконазолом или позаконазолом (при системной терапии) не рекомендуется.				
Флуконазол Вориконазол	Совместное применение симепревира с вориконазолом или флуконазолом (при их системном применении) может приводить к повышению концентраций симепревира в плазме вследствие слабого или умеренного ингибирования активности изофермента CYP3A под действием данных противогрибковых препаратов. Совместное применение симепревира с вориконазолом или с флуконазолом не рекомендуется.				
Противотуберкулезные препараты					
Бедаквилин	При совместном применении симепревира с бедаквилином коррекции дозы не требуется.				
Рифампицин[1, 2]	600 мг 1 раз в сутки	рифампицин	↔ 0,92 (0,80-1,07)	↔ 1,00 (0.93-1,08)	н/о
		25-дезацетил-рифампицин	↔ 1,08 (0,98-1,19)	↑ 1,24 (1,13-1.36)	н/о
		симепревир	↑ 1,31 (1,03-1,66)	↓ 0,52 (0,41-0,67)	↓ 0,08 (0,06-0,11)
	Совместное применение симепревира с рифампицином приводит к значительному снижению концентрации симепревира в плазме вследствие индукции активности изофермента CYP3A4 под действием рифампицина. Это может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с рифампицином не рекомендуется.				
Рифабутин Рифапентин	Совместное применение симепревира с рифабутином или рифапентином может привести к значительному снижению концентраций симепревира в плазме вследствие индукции активности изофермента CYP3A4 под действием данных препаратов. Как следствие возможна утрата терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с рифабутином или рифапентином не рекомендуется.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ОПИОИДНЫЕ СРЕДСТВА					
Декстрометорфан[1]	30 мг	декстрометорфан	↑ 1,21 (0,93-1,57)	↑ 1,08 (0,87-1,35)	н/о
		декстрорфан	↔ 1,03 (0,93-1,15)	↔ 1,09 (1,03-1,15)	н/о
	При совместном применении симепревира с декстрометорфаном коррекции дозы не требуется.				
БЛОКАТОРЫ «МЕДЛЕННЫХ» КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (пероральное применение)					
Амлодипин Бепридил Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Нисолдипин Верапамил	При совместном применении симепревира с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, принимаемыми перорально, возможно повышение концентрации блокаторов «медленных» кальциевых каналов в плазме в результате ингибирования изофермента CYP3A4 в кишечнике и/или Р-гликопротеина под действием симепревира. В случае совместного применения симепревира с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (при их пероральном применении) рекомендуется соблюдать меры предосторожности, а также обеспечить клинический мониторинг пациентов.				
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Дексаметазон (*системное применение)*	Терапия симепревира в сочетании с системным применением дексаметазона может привести к снижению концентраций симепревира в плазме в результате умеренного индуцирующего эффекта дексаметазона в отношении активности цитохрома Р450 3А4. Это может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с дексаметазоном (системно) не рекомендуется.				
Будесонид Флутиказон Метилпреднизолон Преднизон	При совместном применении симепревира с будесонидом, флутиказоном, метилпреднизолоном или преднизоном коррекции дозы не требуется.				
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ					
Антацидные препараты					
Алюминия или магния гидроксид Кальция карбонат	В случае совместного применения симепревира с антацидными препаратами клинически значимое взаимодействие не предполагается. При совместном применении симепревира с антацидными препаратами коррекции дозы не требуется.				
Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов					
Циметидин Низатидин Ранитидин	В случае совместного применения симепревира с антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов клинически значимое взаимодействие не предполагается. При совместном применении симепревира с антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов коррекции дозы не требуется.				
Прокинетики					
Цизаприд	Цизаприд потенциально способен вызывать аритмию. При совместном применении симепревира с цизапридом возможно повышение концентрации цизаприда в плазме в результате ингибирования изофермента CYP3A4 в кишечнике под действием симепревира. Совместное применение симепревира с цизапридом не рекомендуется.				
Ингибиторы протонного насоса					
Омепразол[1]	40 мг	омепразол	↑ 1,14 (0,93-1,39)	↑ 1,21 (1,00-1,46)	н/о
	Совместное применение симепревира с омепразолом приводит к повышению концентрации омепразола в плазме. Тем не менее клинически значимого повышения концентрации не ожидается. Коррекции дозы в случае применения симепревира с омепразолом не требуется.				
Прочие ингибиторы протонного насоса (декслансопразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол)	При совместном применении симепревира с ингибиторами протонного насоса клинически значимого взаимодействия не ожидается. В случае совместного применения симепревира с ингибиторами протонного насоса коррекции дозы не требуется.				
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С					

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
Противовирусные препараты					
Софосбувир[3]	400 мг 1 раз в сутки	софосбувир	↑ 1,91 (1,26-2,90)	↑ 3,16 (2,25-4,44)	н/о
		GS-331007	↓ 0,69 (0,52-0,93)	↔ 1,09 (0,87-1,37)	н/о
		симепревир	↔ 0,96 (0,71-1,30)	↔ 0,94 (0,67-1,33)	н/о
	Совместное применение симепревира с софосбувиром приводило к повышению концентрации софосбувира в плазме без каких-либо изменений со стороны концентрации его нуклеотидного метаболита GS-331007 или симепревира. Повышение концентрации софосбувира не является клинически значимым.				
Даклатасвир[1]	60 мг 1 раз в сутки	даклатасвир	↑ 1,50 (1,39-1,62)	↑ 1,96 (1,84-2,10)	↑ 2,68 (2,42-2,98)
		симепревир	↑ 1,39 (1,27-1,52)	↑ 1,44 (1,32-1,56)	↑ 1,49 (1,33-1,67)
	Совместное применение симепревира с даклатасвиром приводило к повышению концентрации даклатасвира и симепревира. В случае совместного применения симепревира с даклатасвиром коррекции дозы ни одного из препаратов не требуется.				
Препараты, содержащие ледипасвир[4]	90 мг 1 раз в сутки	ледипасвир	↑ 1,64 (1,45-1,86)	↑ 1,75 (1,56-1,96)	↑ 1,74 (1,55-1,97)
		симепревир	↑ 2,34 (1,95-2,81)	↑ 3,05 (2,43-3,84)	↑ 4,69 (3,40-6,47)
	Совместное применение симепревира с ледипасвиром приводило к повышению концентраций симепревира и ледипасвира в плазме крови. Совместное применение симепревира с препаратами, содержащими ледипасвир, не рекомендуется.				
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*)	Совместное применение симепревира с препаратами расторопши пятнистой может привести к повышению концентрации симепревира в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A под действием данного растительного препарата. Совместное применение симепревира с расторопшей пятнистой не рекомендуется.				
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)	Совместное применение симепревира с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, может привести к значительному снижению концентрации симепревира в плазме в результате индуцирующего эффекта зверобоя продырявленного в отношении активности изофермента CYP3A. Это может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, не рекомендуется.				
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ					
Препараты, содержащие кобицистат (элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат)	Совместное применение симепревира и препаратов, содержащих кобицистат (элвитегравир / кобицистат / эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумарат), может привести к значительному повышению концентрации симепревира в плазме вследствие мощного ингибирующего эффекта кобицистата в отношении изофермента CYP3A. Совместное применение симепревира с кобицистатом не рекомендуется.				
Антиретровирусные препараты – антагонисты С-С рецептора хемокина 5 (CCR5)					
Маравирок	Совместное применение симепревира с маравироком предположительно не приведет к клинически значимому взаимодействию. В случае одновременного приема симепревира с маравироком коррекции дозы этих препаратов не требуется.				
Антиретровирусные препараты – ингибиторы интегразы					
Ралтегравир[1]	400 мг 2 раза в сутки	ралтегравир	↔ 1,03 (0,78-1,36)	↑ 1,08 (0,85-1,38)	↑ 1,14 (0,97-1,36)
		симепревир	↔ 0,93 (0,85-1,02)	↔ 0,89 (0,81-0,98)	↓ 0,86 (0,75-0,98)
	При одновременном применении симепревира с ралтегравиром коррекции дозы обоих препаратов не требуется.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
Долутегравир	Совместное применение симепревира с долутегравиром предположительно не приведет к клинически значимому взаимодействию. В случае одновременного приема симепревира с долутегравиром коррекции дозы этих препаратов не требуется.				
Антиретровирусные препараты – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы					
Эфавиренз[1]	600 мг 1 раз в сутки	эфавиренз	↔ 0,97 (0,89-1,06)	↔ 0,90 (0,85-0,95)	↔ 0,87 (0,81-0,93)
		симепревир	↓ 0,49 (0,44-0,54)	↓ 0,29 (0,26-0,33)	↓ 0,09 (0,08-0,12)
	При совместном применении симепревира с эфавирензом наблюдалось значительное снижение концентрации симепревира в плазме вследствие индуцирующего эффекта эфавиренза в отношении активности изофермента CYP3A. Это может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Одновременное применение симепревира и эфавиренза не рекомендуется.				
Рилпивирин[1]	25 мг 1 раз в сутки	рилпивирин	↔ 1,04 (0,95-1,13)	↔ 1,12 (1,05-1,19)	↑ 1,25 (1,16-1,35)
		симепревир	↑ 1,10 (0,97-1,26)	↔ 1,06 (0,94-1,19)	↔ 0,96 (0,83-1,11)
	В случае одновременного применения симепревира с рилпивирином коррекции дозы обоих препаратов не требуется.				
Прочие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (делавирдин, этравирин, невирапин)	Совместное применение симепревира с делавирдином, этравирином или невирапином может привести к изменению концентрации симепревира в плазме вследствие ингибирования (делавирдин) или индукции (этравирин и невирапин) активности изофермента CYP3A под действием этих лекарственных препаратов. Одновременное применение симепревира с делавирдином, этравирином или невирапином не рекомендуется.				
Антиретровирусные препараты – нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы					
Тенофовира дизопроксила фумарат[1]	300 мг 1 раз в сутки	тенофовир	↑ 1,19 (1,10-1,30)	↔ 1,18 (1,13-1,24)	↑ 1,24 (1,15-1,33)
		симепревир	↓ 0,85 (0,73-0,99)	↓ 0,86 (0,76-0,98)	↓ 0,93 (0,78-1,11)
	В случае совместного применения симепревира с тенофовира дизопроксила фумаратом коррекции дозы обоих препаратов не требуется.				
Прочие нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, зидовудин)	При совместном применении симепревира с этими препаратами клинически значимое взаимодействие не ожидается, поскольку эти нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы и симепревир характеризуются различными путями элиминации. Коррекции дозы симепревира в случае совместного применения с данными препаратами не требуется.				
Антиретровирусные препараты – ингибиторы протеазы					
Дарунавир/ ритонавир[1, 5]	800/100 мг 1 раз в сутки	дарунавир	↔ 1,04 (0,99-1,10)	↑ 1,18 (1,11-1,25)	↑ 1,31 (1,13-1,52)
		ритонавир[6]	↑ 1,23 (1,14-1,32)	↑ 1,32 (1,25-1,40)	↑ 1,44 (1,30-1,61)
		симепревир	↑ 1,79 (1,55-2,06)*	↑ 2,59 (2,15-3,11)*	↑ 4,58 (3,54-5,92)*

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
	Совместное применение симепревира с комбинацией дарунавир/ритонавир приводило к повышению концентрации симепревира в плазме вследствие ингибирования активности изофермента CYP3A под действием комбинации дарунавир/ритонавир. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с симепревиром не рекомендуется. * - Сравнивались показатели при приеме комбинации дарунавир/ритонавир + 50 мг симепревира с показателями при приеме 150 мг симепревира.				
Ритонавир[1, 2]	100 мг 2 раза в сутки	симепревир	↑ 4,70 (3,84-5,76)	↑ 7,18 (5,63-9,15)	↑ 14,35 (10,29-20,01)
	При совместном применении симепревира с ритонавиром наблюдалось значимое повышение концентраций симепревира в плазме вследствие возможного ингибирующего эффекта ритонавира в отношении активности изофермента CYP3A. Одновременное применение симепревира и ритонавира не рекомендуется.				
Прочие ингибиторы протеазы ВИЧ с усилением ритонавиром или без него (атазанавир, фосампренавир, ампренавир, лопинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)	Совместное применение симепревира и ингибиторов протеазы ВИЧ с усилением ритонавиром или без него может приводить к изменению концентраций симепревира в плазме вследствие ингибирующего или индуцирующего эффекта этих препаратов в отношении активности изофермента CYP3A. Совместное применение симепревира с любыми ингибиторами протеазы ВИЧ в комбинации с ритонавиром или без него не рекомендуется.				
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ					
Розувастатин[1]	10 мг	розувастатин	↑ 3,17 (2,57-3,91)	↑ 2,81 (2,34-3,37)	н/о
	При совместном применении симепревира с розувастатином наблюдалось повышение концентрации розувастатина в плазме вследствие ингибирующего эффекта симепревира в отношении активности OATP1B1/3 и BCRP. В случае одновременного применения с симепревиром необходимо осторожное титрование дозы розувастатина с использованием минимальной необходимой дозы на фоне мониторинга безопасности.				
Питавастатин Правастатин	Совместное применение симепревира с питавастатином или правастатином может привести к повышению концентраций питавастатина или правастатина в плазме вследствие ингибирования OATP1B1/3 под действием симепревира. В случае одновременного применения с симепревиром необходимо осторожное титрование дозы питавастатина и правастатина с использованием минимальной необходимой дозы на фоне мониторинга безопасности.				
Аторвастатин[1]	40 мг	аторвастатин	↑ 1,70 (1,42-2,04)	↑ 2,12 (1,72-2,62)	н/о
		2-гидрокси-аторвастатин	↑ 1,98 (1,70-2,31)	↑ 2,29 (2,08-2,52)	н/о
	Совместное применение симепревира с аторвастатином приводило к повышению концентрации аторвастатина в плазме вследствие ингибирующего эффекта симепревира в отношении активности OATP1B1/3 и/или изофермента CYP3A4. В случае одновременного применения с симепревиром необходимо осторожное титрование дозы аторвастатина с использованием минимальной необходимой дозы на фоне мониторинга безопасности.				
Симвастатин[1]	40 мг	симвастатин	↑ 1,46 (1,17-1,82)	↑ 1,51 (1,32-1,73)	н/о
		симвастатиновая кислота	↑ 3,03 (2,49-3,69)	↑ 1,88 (1,63-2,17)	н/о
	Совместное применение симепревира с симвастатином приводило к повышению концентрации симвастатина в плазме вследствие ингибирующего эффекта симепревира в отношении активности OATP1B1 и/или изофермента CYP3A4. В случае одновременного применения с симепревиром необходимо осторожное титрование дозы симвастатина с использованием минимальной необходимой дозы на фоне мониторинга безопасности.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
Ловастатин	Совместное применение симепревира с ловастатином приводило к повышению концентрации ловастатина в плазме вследствие ингибирующего эффекта симепревира в отношении активности OATP1B1 и/или изофермента CYP3A4. В случае одновременного применения с симепревиром необходимо осторожное титрование дозы ловастатина с использованием минимальной необходимой дозы на фоне мониторинга безопасности.				
Флувастатин	При совместном применении симепревира с флувастатином клинически значимое взаимодействие не предполагается. В случае одновременного применения симепревира с флувастатином коррекции дозы не требуется.				
ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Этинилэстрадиол[1] Норэтиндрон[1]	0,035 мг 1 раз в сутки	этинилэстрадиол	↑ 1,18 (1,09-1,27)	↔ 1,12 (1,05-1,20)	↔ 1,00 (0,89-1,13)
	1 мг 1 раз в сутки	норэтиндрон	↔ 1,06 (0,99-1,14)	↔ 1,15 (1,08-1,22)	↑ 1,24 (1,13-1,35)
	При совместном применении симепревира с контрацептивными препаратами на основе эстрогенов и/или прогестерона коррекции дозы не требуется. Вследствие значимых тератогенных и/или приводящих к гибели эмбрионов эффектов рибавирина на протяжении терапии данным препаратом необходимо использовать два эффективных метода контрацепции.				
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин	100 мг	циклоспорин[1]	↑ 1,16 (1,07-1,26)	↑ 1,19 (1,13-1,26)	н/о
	доза, индивидуально подобранная для пациента[6]	симепревир[7]	↑ 4,53 (3,05-6,74)	↑ 5,68 (3,58-9,00)	н/о
	При совместном применении симепревира с циклоспорином значительно повышается концентрация симепревира вследствие ингибирования OATP1B1/3, P-гликопротеина и изофермента CYP3A под воздействием циклоспорина. Одновременное применение симепревира и циклоспорина не рекомендуется.				
Такролимус	2 мг	такролимус[1]	↓ 0,76 (0,65-0,90)	↓ 0,83 (0,59-1,16)	н/о
	доза, индивидуально подобранная для пациента[6]	симепревир[8]	↑ 1,85 (1,40-2,46)	↑ 1,90 (1,37-2,63)	н/о
	При совместном применении симепревира с такролимусом повышается концентрация симепревира вследствие ингибирования OATP1B1. Данное повышение клинически незначимо. При совместном применении симепревира с такролимусом коррекции дозы не требуется. Рекомендуется мониторинг концентрации такролимуса в крови.				
Сиролимус	При совместном применении симепревира с сиролимусом возможно легкое повышение или снижение концентраций сиролимуса в плазме. Рекомендуется мониторинг концентрации сиролимуса в крови.				
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ					
Метадон[9]	30-150 мг 1 раз в сутки, индивидуальный подбор дозировки	R(-) метадон	↔ 1,03 (0,97-1,09)	↔ 0,99 (0,91-1,09)	↔ 1,02 (0,93-1,12)
	При совместном применении симепревира с метадоном коррекции дозы не требуется.				
Бупренорфин Налоксон	При совместном применении симепревира с бупренорфином или налоксоном коррекции дозы не требуется.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5)					
Силденафил Тадалафил Варденафил	При совместном применении симепревира с ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 возможно легкое повышение концентрации ингибиторов ФДЭ-5 вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 кишечника под действием симепревира. При совместном применении симепревира с силденафилом, варденафилом или тадалафилом (предназначенным для лечения эректильной дисфункции) коррекции дозы не требуется. Может потребоваться коррекция дозы ингибитора ФДЭ-5 в случае совместного применения симепревира с силденафилом или тадалафилом, назначенным на длительный срок для терапии легочной артериальной гипертензии. Следует рассмотреть возможность начала терапии ингибитором ФДЭ-5 с минимальной дозы, после чего повышать ее по потребности на фоне надлежащего клинического мониторинга.				
СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ / АНКСИОЛИТИКИ					
Мидазолам[1]	0,075 мг/кг перорально	мидазолам	↑ 1,31 (1,19-1,45)	↑ 1,45 (1,35-1,57)	н/о
	0,025 мг/кг внутривенно		↓ 0,78 (0,52-1,17)	↑ 1,10 (0,95-1,26)	н/о
	При совместном применении симепревира с мидазоламом, принимаемым внутрь, наблюдалось повышение концентрации мидазолама в плазме в результате слабого ингибирующего эффекта симепревира в отношении активности изофермента CYP3A4 кишечника. В случае внутривенного введения мидазолама влияние на концентрацию в плазме отсутствовало, поскольку симепревир не ингибирует активность изофермента CYP3A4 печени. В связи с узким терапевтическим диапазоном мидазолама при его приеме внутрь совместно с симепревиром необходимо соблюдать осторожность.				
Триазолам	При совместном применении симепревира с триазоламом, принимаемым внутрь, возможно слабое повышение концентрации триазолама вследствие ингибирования активности изофермента CYP3A4 в кишечнике под действием симепревира. В связи с узким терапевтическим диапазоном триазолама при его приеме внутрь совместно с симепревиром необходимо соблюдать осторожность.				
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ					
Метилфенидат	При совместном применении симепревира с метилфенидатом коррекции дозы не требуется.				

Направление стрелки (↑ = повышение, ↓ = снижение, ↔ = отсутствие изменений) для каждого фармакокинетического параметра имеет 90 % доверительный интервал для среднего геометрического значения в пределах (↔), ниже (↓) или выше (↑) диапазона 0,80-1,25.

[1] Взаимодействие между симепревиром и данным препаратом оценивалось в исследовании фармакокинетики у здоровых взрослых добровольцев. Все остальные взаимодействия между препаратами носят расчетный характер.

[2] Это исследование взаимодействия было проведено с использованием дозы, превышающей рекомендуемую дозу симепревира, с целью оценки максимального эффекта в отношении совместно применяемого препарата. Данные рекомендации по дозированию применимы к рекомендуемой дозе симепревира, составляющей 150 мг 1 раз в сутки.

[3] Сравнение основано на полученных ранее контрольных значениях. Взаимодействие между препаратом Совриад и данным препаратом оценивалось в подисследовании фармакокинетики в рамках исследования II фазы у 22 инфицированных вирусом гепатита С пациентов.

[4] Взаимодействие между препаратом Совриад и данным препаратом изучалось в ходе фармакокинетического исследования у 20 инфицированных вирусом гепатита С пациентов путем сравнения концентрации симепревира в плазме крови после приема препарата Совриад в комбинации с ледипасвиром/софосбувиром 90/400 мг и после приема препарата Совриад в комбинации с софосбувиром 400 мг, а также путем сравнения концентрации ледипасвира в плазме крови после приема препарата Совриад в комбинации с ледипасвиром/софосбувиром 90/400 мг и после приема комбинации ледипасвир/софосбувир 90/400 мг.

[5] Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия между препаратами составляла 50 мг при совместном применении с дарунавиром/ритонавиром, в то время как в группе монотерапии симепревиром она была равна 150 мг.

[6] Доза, индивидуально подобранная для пациента по усмотрению врача в соответствии с локальной клинической практикой

[7] Сравнение основано на полученных ранее контрольных значениях. Данные клинического исследования II фазы у 9 инфицированных вирусом гепатита С пациентов после трансплантации печени.

[8] Сравнение основано на полученных ранее контрольных значениях. Данные клинического исследования II фазы у 11 инфицированных вирусом гепатита С пациентов после трансплантации печени.

[9] Взаимодействие между препаратом Совриад и данным препаратом оценивалось в исследовании фармакокинетики у зависящих от опиоидов взрослых пациентов, получающих поддерживающую терапию метадоном в стабильной дозе.

Особые указания

Не допускается применение лекарственного препарата Совриад в качестве средства монотерапии. Симепревир необходимо назначать в сочетании с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического гепатита С. Таким образом, до начала терапии необходимо ознакомиться с инструкциями по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Особые указания, описанные для препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, также будут применяться к комбинированной терапии с симепревиром.

Печеночная недостаточность и декомпенсированная печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность и декомпенсированная печеночная недостаточность, в том числе со смертельным исходом, отмечались в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших терапию препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином или в комбинации с софосбувиром. Большинство таких случаев отмечено у пациентов с поздней стадией или с декомпенсацией цирроза печени, у которых имелся повышенный риск возникновения печеночной недостаточности или декомпенсированной печеночной недостаточности. Не представляется возможным оценить частоту и причинно-следственные связи между терапией препаратом Совриад и данными случаями в связи с тем, что сообщения о таких случаях являлись добровольными и появлялись в ходе реальной клинической практики.

В ходе клинических исследований симепревира у пациентов наблюдались случаи умеренного повышения концентрации билирубина без изменения функции печени. Такие случаи в целом не были ассоциированы с увеличением активности печеночных трансаминаз.

У пациентов, имеющих повышенный риск возникновения печеночной недостаточности или декомпенсированной печеночной недостаточности, необходимо наблюдать за биохимическими показателями функции печени до начала и во время комбинированной терапии с препаратом Совриад.

Беременность и требования к контрацепции

Поскольку лекарственный препарат Совриад предназначен для применения в сочетании с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического гепатита С, к комбинированной терапии применяются указания, касающиеся беременности и требований к контрацепции для всех препаратов, входящих в состав этой комбинации.

Рибавирин способен вызывать пороки развития и/или гибель плода в период внутриутробного развития. Таким образом, необходимо соблюдать крайнюю осторожность для того, чтобы избежать беременности у получающих лечение женщин и у партнерш проходящих лечение мужчин. См. также инструкцию по применению рибавирина.

Способные к деторождению женщины и их партнеры, а также проходящие лечение мужчины с их партнершами во время терапии и на протяжении периода, указанного в инструкции по применению рибавирина, после ее окончания должны использовать комбинацию 2 эффективных методов контрацепции.

Измерение лабораторных показателей во время терапии препаратом Совриад в комбинации с

пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Уровни РНК вируса гепатита С необходимо оценивать на 4-й и 12-й неделях по клиническим показаниям. Для мониторинга уровня РНК вируса гепатита С во время терапии рекомендуется использовать чувствительный количественный анализ РНК вируса гепатита С.

Требования к исходным, а также полученным во время лечения и после него результатам общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови (включая анализы ферментов печени и билирубин) и к тестам на беременность приведены в инструкциях по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Применение у пациентов после неэффективности предшествующей терапии противовирусными препаратами прямого действия против хронического гепатита С

Безопасность и эффективность симепревира у пациентов после неэффективности предшествующей терапии симепревиром или другими противовирусными препаратами прямого действия для лечения хронического гепатита С не изучалась.

Применение у пациентов с другими генотипами вируса гепатита С

В настоящее время имеется недостаточно клинических данных в поддержку использования лекарственного препарата Совриад у пациентов с хроническим гепатитом С генотипов 2, 3, 5 или 6, поэтому препарат Совриад не должен применяться у таких пациентов.

Взаимодействия с лекарственными препаратами

Совместное применение лекарственного препарата Совриад с препаратами, оказывающими сильное или умеренное индуцирующее или ингибирующее действие в отношении изофермента CYP3A, не рекомендуется, поскольку это может привести к значительному снижению или повышению концентрации симепревира.

Тяжелая брадикардия

Совместное применение амиодарона и препарата Совриад в комбинации с софосбувиром не рекомендуется. В пострегистрационном периоде отмечались случаи симптоматической брадикардии, а также случаи, требовавшие вмешательства в кардиостимулятор, во время совместного применения амиодарона с софосбувиром в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия для терапии хронического гепатита С, включая симепревир. Брадикардия обычно возникала через несколько часов или дней после начала терапии хронического гепатита С. Однако в некоторых случаях она возникала в срок до 2-х недель от начала терапии хронического гепатита С. Брадикардия обычно разрешалась после прекращения терапии. Пациенты, принимающие бета-блокаторы, или пациенты с сопутствующей кардиологической патологией и/или с заболеваниями печени на стадии выраженного фиброза и/или цирроза (F3-F4 по шкале METAVIR) могут иметь повышенный риск возникновения симптоматической брадикардии. Механизм возникновения брадикардии неизвестен. Назначение амиодарона пациентам, одновременно принимающим препарат Совриад в комбинации с софосбувиром, возможно только в тех случаях, когда альтернативные антиаритмические препараты не переносятся пациентом или противопоказаны. В случае если одновременное применение амиодарона необходимо, пациенты должны находиться под динамическим наблюдением при начале терапии симепревиром в комбинации с софосбувиром. Пациенты из

группы высокого риска развития брадиаритмии должны находиться под динамическим наблюдением в соответствующих условиях в течение 48 ч. Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, динамическое наблюдение показано пациентам, у которых амиодарон был отменен в течение последних нескольких месяцев до начала терапии симепревиром в комбинации с софосбувиром. Все пациенты, принимающие комбинацию симепревир/софосбувир в сочетании с амиодароном совместно или отдельно от других лекарственных препаратов, вызывающих брадикардию, должны быть предупреждены об опасности возникновения симптомов брадикардии, которая может привести к остановке сердечной деятельности. В случаях возникновения брадикардии необходимо немедленно обратиться к врачу.

Совместное применение с другими противовирусными препаратами прямого действия для терапии хронического гепатита С

Симепревир следует назначать в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия, только если по имеющимся данным предполагаемая польза совместного назначения превышает потенциальный риск. Данные по совместному применению препарата Совриад с телапревиром или боцепревиром отсутствуют. Предполагается, что данные ингибиторы протеазы вируса гепатита С могут проявить перекрестную устойчивость. В этой связи их совместное применение не рекомендуется.

Применение в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b

В ходе клинических исследований у пациентов, принимавших симепревир в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, показатели УВО12 были незначительно ниже, чаще возникало увеличение вирусной нагрузки и рецидивы виремии по сравнению с пациентами, получавшими терапию симепревиром в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2а и рибавирином.

Коинфицирование вирусом гепатита В

Безопасность и эффективность симепревира при терапии хронического гепатита С у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В, не изучалась.

У пациентов с хроническим гепатитом С, коинфицированных вирусом гепатита В и не получающих терапию против вируса гепатита В, вовремя или после терапии противовирусными препаратами прямого действия для терапии хронического гепатита С отмечались случаи реактивации гепатита В, некоторые из которых были фатальными. Перед началом терапии препаратом Совриад у всех пациентов рекомендуется проводить скрининг на наличие гепатита В. Так как существует риск реактивации гепатита В у пациентов с коинфекцией гепатитом С и гепатитом В, то следует проводить тщательное наблюдение за такими пациентами во время и после окончания терапии препаратом Совриад, а также проводить соответствующие мероприятия, согласно действующим клиническим рекомендациям.

Трансплантация органов

Безопасность и эффективность симепревира у пациентов после трансплантации органов не установлена.

Совместное применение препарата Совриад с циклоспорином не рекомендуется, так как при

этом может значительно повышаться концентрация симепревира.

Фоточувствительность

Реакции фоточувствительности (которые были преимущественно легкой или средней степени) наблюдались у пациентов, принимающих комбинированную терапию с препаратом Совриад. Необходимо использовать соответствующие средства защиты от солнца во время терапии препаратом Совриад. Использование средств для усиления загара, а также длительное нахождение под прямыми солнечными лучами противопоказано во время терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. В случае возникновения реакций фоточувствительности необходимо рассмотреть целесообразность отмены терапии препаратом Совриад и проводить тщательное наблюдение за пациентами до исчезновения реакций фоточувствительности.

Сыпь

Сыпь наблюдалась у пациентов, проходящих терапию препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Сыпь чаще всего появлялась в первые 4 недели терапии, но ее появление возможно в любой момент во время лечения. Также наблюдалась сыпь тяжелой степени и сыпь, требующая отмены терапии препаратом Совриад. Чаще всего отмечалась сыпь легкой или средней степени. Пациенты с сыпью легкой и средней степени должны находиться под наблюдением врача на предмет возможного прогрессирования сыпи, включая развитие поражений слизистых оболочек (например, поражения слизистой оболочки ротовой полости, конъюнктивит) или системные проявления. В случае если сыпь переходит в тяжелую форму, терапия препаратом Совриад должна быть отменена. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до тех пор, пока проявления сыпи не исчезнут.

Нарушение функции печени

Концентрация симепревира в плазме крови значительно повышена у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью). Безопасность и эффективность симепревира не изучалась у пациентов с хроническим гепатитом С с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (классы С и В по шкале Чайлд-Пью), а также у пациентов с декомпенсацией. Применение симепревира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (классы С и В по шкале Чайлд-Пью) противопоказано.

Применение симепревира у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1а

Применение симепревира в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО) терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином были снижены у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1а с полиморфизмом NS3 Q80K по сравнению с пациентами без полиморфизма Q80K. В случае доступности соответствующих тестов необходимо рассмотреть возможность проведения определения полиморфизма Q80K у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1а. В случае проведения такого определения результаты тестирования должны учитываться во время принятия решения о назначении терапии препаратом Совриад в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативной терапии в случае наличия у пациента

полиморфизма Q80K, а также в случае невозможности проведения соответствующего тестирования.

Применение симепревира в комбинации с софосбувиром

В случае доступности соответствующих тестов перед началом терапии симепревиром в комбинации с софосбувиром необходимо рассмотреть возможность проведения определения полиморфизма Q80K у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1а и циррозом.

У пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1а без цирроза эффективность препарата Совриад в комбинации с софосбувиром при продолжительности терапии 12 недель не зависела от наличия полиморфизма Q80K.

Безинтерфероновая терапия

Оптимальный режим дозирования и продолжительность курса для безинтерфероновой терапии не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В настоящее время неизвестны какие-либо эффекты лекарственного препарата Совриад на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Специальных исследований по оценке влияния лекарственного препарата Совриад на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось.

Комбинированная терапия с препаратом Совриад может повлиять на способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. Информация о потенциальных эффектах препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Совриад для терапии хронического гепатита С, в отношении способностей к управлению транспортными средствами и механизмами приведена в соответствующих инструкциях по применению.

Форма выпуска

Капсулы, 150 мг; по 7 капсул в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал. По 1 или 4 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Янссен-Силаг С.п.А, Италия

Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, д. 23

Фактический адрес: 04100 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества

Янссен-Силаг С.п.А, Италия

Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, д. 23

Фактический адрес: 04100 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен

Держатель регистрационного удостоверения / организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон» Лазарева А.С.