

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СОВРИАД®

Регистрационный номер –

Торговое название препарата – Совриад®

Международное непатентованное название – 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 белым телом с надписью черными чернилами «ТМС435 150» и белой крышечкой. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное средство

Код АТХ – не присвоен

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 C_{max} в плазме и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) после многократного приема препарата в дозах от 75 мг до 200 мг 1 раз в сутки увеличивались с опережением прямой пропорциональности дозе;

после многократного приема препарата наблюдалось его накопление. Равновесное состояние достигалось после 7 дней приема 1 раз в сутки. Уровень симепревира в плазме (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 симепревиrom были схожи.

Всасывание

Симепребир обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Максимальные концентрации в плазме (C_{max}) обычно достигаются через 4-6 часов после приема препарата. Прием симепревира во время еды у здоровых добровольцев повышал относительную биодоступность (AUC) на 61% и 69% после высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (928 ккал) и после завтрака с нормальной калорийностью (533 ккал) соответственно, при этом наблюдалось увеличение времени всасывания на 1 и 1,5 часа соответственно.

По результатам экспериментов *in vitro* с клетками Сасо-2 человека симепребир является субстратом Р-гликопротеина.

Распределение

Симепребир 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 симепребир в значительной степени поступает в ткани кишечника и печени (соотношение содержания в печени и крови у крыс 29:1).

Метаболизм

Симепребир метаболизируется в печени. По результатам исследований *in vitro* на микросомах печени человека симепребир преимущественно подвергается окислительному метаболизму при помощи изофермента СYP3А печени. Также невозможно исключить участие изоферментов СYP2С8 и 2С19.

Информация об эффектах ингибиторов или индукторов изоферментов СYP в отношении фармакокинетики симепревира, а также информация об ингибирующем потенциале симепревира в отношении изоферментов СYP 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-деметиляции 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. Неизменный 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, средней и тяжелой 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 уровень симепревира не ожидается. Поскольку симепревир в значительной степени связывается с белками плазмы, выведение значимого количества данного препарата посредством гемодиализа маловероятно.

Информация по терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с нарушением функции почек приведена в соответствующих инструкциях по применению.

Пациенты с нарушениями функции печени

Симепревир метаболизируется преимущественно в печени.

По сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени у пациентов 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 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 гепатитом С с нарушением функции печени средней или тяжелой степени (классы С и В по шкале Чайлд-Пью) безопасность и эффективность симепревира не изучались. В ходе клинических исследований повышение концентрации симепревира в крови вызывало повышение частоты возникновения побочных действий, включая сыпь и фоточувствительность. Для пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени отсутствуют какие-либо рекомендации по коррекции дозы симепревира. Потенциальная польза и риск применения препарата Совриад® должны тщательно оцениваться перед применением у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени.

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов с гепатитом С, получавших лекарственный препарат Совриад®, стадия фиброза печени не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику симепревира.

Информация по терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином 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 гепатитом С генотипа 1 с коинфицированием ВИЧ-1 или без него были сопоставимы.

Раса

По результатам исследований у пациентов без гепатита С и у пациентов с гепатитом С, концентрации симепревира в плазме крови у пациентов монголоидной расы были выше по сравнению с таковыми у пациентов европеоидной расы. В исследованиях 3 фазы средняя концентрация симепревира у пациентов монголоидной расы была в 3,4 раза выше по сравнению со всеми остальными пациентами. В ходе клинических исследований более высокие концентрации симепревира в крови вызывали повышение частоты возникновения побочных действий, включая сыпь и фоточувствительность. Имеющиеся данные по безопасности недостаточны для предоставления каких-либо рекомендаций для пациентов восточноазиатского происхождения.

Потенциальная польза и риск применения препарата Совриад® должны тщательно оцениваться перед применением у пациентов восточноазиатского происхождения.

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

Показания к применению

Лечение хронического гепатита С генотипа 1 в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение (на основе интерферона (пегилированного или непегилированного) с рибавирином или без него) было неэффективным.

Препарат Совриад[®] нельзя применять в качестве монотерапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к симепревиру или любому вспомогательному компоненту препарата
- детский возраст до 18 лет
- беременность, в том числе беременность женщины-партнерши мужчины, проходящего лечение препаратом Совриад[®] в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином
- период лактации
- 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 H₁-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), противогрибковые препараты для приема внутрь (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), противотуберкулезные препараты (рифампицин/рифампин, рифабутин, рифапентин), глюкокортикостероидные препараты (дексаметазон при системном применении), прокинетики (цизаприд), растительные препараты (расторопша пятнистая (*Silybum marianum*), зверобой (*Hypericum perforatum*), препараты для лечения ВИЧ-инфекции (препараты, содержащие кобицистат; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин; ингибиторы протеазы: комбинация дарунавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир, фосампренавир, ампренавир, лопинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)
- противопоказания к терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином 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 пэгинтерфероном альфа и рибавирином приведен в соответствующих инструкциях по применению.

С осторожностью

Препарат Совриад[®] должен применяться с осторожностью:

- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- 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, триаололам).

Применение при беременности и лактации

Беременность и требования к контрацепции

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 рибавирина только в том случае, если они используют комбинацию двух эффективных средств контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания.

Лактация

Информация по применению в период лактации приведена в соответствующих инструкциях по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Неизвестно, выделяется ли симепревивир и его метаболиты с грудным молоком у человека. При применении у крыс в период лактации симепревивир выявлялся в плазме находящихся на грудном вскармливании крысят, что, вероятно, было обусловлено экскрецией симепревивира 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.

Данные доклинических исследований

В настоящее время отсутствуют данные по эффектам симепревивира в отношении фертильности у человека. В ходе исследований у животных никаких эффектов в отношении фертильности не обнаружено.

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 симепревивира.

В эмбриофетальных исследованиях у мышей в дозах вплоть до 1000 мг/кг, симепревив 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 симепревив в дозах вплоть до 1000 мг/кг/день в период гестации и в период лактации. У беременных крыс симепревив 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 симепревива, примерно равные рекомендованной суточной дозе, отмечалось снижение массы тела и отрицательные эффекты на рост (задержка физического развития и уменьшение размера тела) и развитие (сниженная двигательная активность). Последующая выживаемость, поведение и способность к воспроизведению потомства не изменялись.

Способ применения и дозы

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

Совриад® необходимо применять в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Информация по способу применения и дозам пэгинтерферона альфа и рибавирина приведены в соответствующих инструкциях по применению.

Продолжительность лечения

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином составляет 12 недель.

У всех пациентов терапию лекарственным препаратом Совриад® необходимо начинать в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином; лечение продолжается в течение 12 недель.

У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельного лечения лекарственным препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 12 недель (общая продолжительность терапии – 24 недели).

У пациентов с неэффективностью предшествующей терапии (включая отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 36 недель (общая продолжительность терапии – 48 недель).

Таблица 1. Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

	Лечение препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином ¹	Лечение пэгинтерфероном альфа и рибавирином ¹	Общая продолжительность лечения ¹
Ранее не получавшие терапию пациенты и пациенты с рецидивом в анамнезе ² , включая пациентов с циррозом печени	Первые 12 недель	Дополнительные 12 недель	24 недели
Пациенты с неэффективностью предшествующей терапии ³ (включая отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени	Первые 12 недель	Дополнительные 36 недель	48 недель

¹ – рекомендуемая продолжительность лечения в случае, если не требуется отмены терапии (см. таблицу 2).

² – пациенты с рецидивом в анамнезе – пациенты, у которых РНК вируса гепатита С не обнаруживалось после завершения предшествующей терапии на основе интерферона, но обнаруживалось в процессе последующего наблюдения.

³ – пациенты с частичным ответом – пациенты, у которых уровень РНК вируса гепатита С снижался не менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл через 12 недель, а также обнаруживался после завершения предшествующей терапии на основе интерферона; пациенты с нулевым ответом – пациенты, у которых уровень РНК вируса гепатита С снижался менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл через 12 недель предшествующей терапии на основе интерферона.

Во время проведения лечения у пациентов необходимо контролировать уровень РНК вируса гепатита С. При этом рекомендуется использовать чувствительный метод с нижней границей определения 25 МЕ/мл. Информация по необходимым лабораторным тестам во время терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином приведены в соответствующих инструкциях по применению.

Отмена терапии

Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с неадекватным 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.

Таблица 2. Правила прекращения терапии у пациентов с неадекватным вирусологическим ответом на лечение:

Уровень РНК вируса гепатита С	Необходимое действие
4 неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить Совриад®, пэгинтерферон альфа и рибавирин
12 неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить пэгинтерферон альфа и рибавирин
24 неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить пэгинтерферон альфа и рибавирин

В случае отмены пэгинтерферона альфа или рибавирина по какой-либо причине, терапию лекарственным препаратом Совриад® также необходимо отменить.

Коррекция дозы или приостановление терапии

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.

В случае развития нежелательных реакций, потенциально связанных с пэгинтерфероном альфа или рибавирином, и требующих коррекции дозы или приостановки терапии любым из этих лекарственных препаратов, необходимо руководствоваться указаниями, изложенными в инструкциях по применению соответствующего лекарственного препарата.

Пропуск дозы

Если опоздание в приеме лекарственного препарата Совриад® составило менее 12 часов, 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 часов, 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 ограничены. 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 пэгинтерферона альфа и рибавирина у пациентов с нарушением функции почек приведена в инструкциях по применению соответствующих лекарственных препаратов.

Нарушение функции печени

Не представляется возможным предоставить какие-либо рекомендации по коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью) из-за более высоких концентраций симепревира в крови. В ходе клинических исследований повышение концентрации симепревира в крови у таких пациентов вызывало повышение частоты возникновения побочных действий, включая сыпь и фоточувствительность. Эффективность и безопасность препарата Совриад® не изучалась у пациентов с гепатитом С и нарушением функции печени средней и тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью). 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 гепатитом С генотипа 1 или 4 и коинфицированием ВИЧ-1 коррекции дозы лекарственного препарата Совриад[®] не требуется.

Раса

У пациентов восточноазиатского происхождения обнаруживаются более высокие концентрации симепревира в плазме крови. В ходе клинических исследований более высокие концентрации симепревира в крови вызывали повышение частоты возникновения побочных действий, включая сыпь и фоточувствительность. Имеющиеся данные по безопасности недостаточны для предоставления каких-либо рекомендаций для пациентов восточноазиатского происхождения. Потенциальная польза и риск применения препарата Совриад[®] должны тщательно оцениваться перед применением у пациентов восточноазиатского происхождения.

Побочное действие

Лекарственный препарат Совриад[®] необходимо применять в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Нежелательные реакции, наблюдаемые при терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином, описаны в соответствующих инструкциях по применению.

Общий профиль безопасности для комбинации лекарственного препарата Совриад[®] при применении в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с гепатитом С генотипа 1, ранее не получавших терапии, или с неэффективностью предшествующего лечения на основе интерферона с рибавирином или без него, основан на сводных данных из двух клинических исследований II фазы (исследования С205 и С206) и 3 клинических исследований III фазы (исследования С208, С216 и НРС3007). Сводные данные из исследований II и III фазы включали информацию по 1486 пациентам, принимавшим симепревир в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином (из них 924 пациента принимали симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сутки в течение 12 недель), и 540 пациентам, получавшим плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции по крайней мере средней тяжести (т.е., 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 С208, С216 и НРС3007). 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 симепревив, 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 симепревив с пэгинтерфероном альфа и рибавирином или плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, соответственно.

Таблица: Побочные действия, по крайней мере, средней степени тяжести (т.е., степени 2-4¹), зарегистрированные у взрослых пациентов с гепатитом С генотипа 1 (по результатам исследований III фазы C208, C216 и НРС3007; первые 12 недель терапии; анализ в соответствии с назначенным лечением)

Система органов	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%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение уровня 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 уровня билирубина в крови» включает следующие предпочтительные термины: повышение уровня конъюгированного билирубина, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня 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 предпочтительный термин одышка и одышка при физической нагрузке

Сыпь и зуд

На протяжении 12 недель терапии лекарственным препаратом Совриад® сыпь и зуд были зарегистрированы у 21,8% и 21,9% пациентов, принимавших симепревив, в сравнении с 16,6% и 14,6% пациентов из группы плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, соответственно. Большинство проявлений сыпи и зуда у пациентов, принимавших лекарственный препарат Совриад®, были легкими или средней тяжести (степени 1 или 2). Сыпь или зуд степени 3 были зарегистрированы у 0,5% и 0,1% пациентов, получавших симепревив, 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 симервеир, в сравнении с 0,3% и 0% больных из группы плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, соответственно.

Одышка

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-ой и 2-ой степени). Одышка 3 или 4 степени не возникала. Кроме того ни один пациент не прекратил лечение из-за одышки. 61 % всех случаев одышки отмечался в течение первых 4-х недель терапии препаратом Совриад®.

Повышение уровня билирубина

На протяжении 12 недель терапии лекарственным препаратом Совриад® повышение уровня билирубина в крови было зарегистрировано у 7,4% больных, получавших симепревил в сравнении с 2,8% пациентов, получавших плацебо с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Повышение уровня 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 симепревилем вследствие повышения уровня билирубина в крови требовалось редко (0,1%; n=1).

Повышение прямого и непрямого билирубина было преимущественно легким или средней тяжести и носило обратимый характер. Повышения уровня билирубина обычно не сопровождалось 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.

Реакции фоточувствительности

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 симепревил, были зарегистрированы данные реакции степени 3. Реакции фоточувствительности степени 4 не отмечено. Ни один из больных не прекратил терапию вследствие появления реакций фоточувствительности.

Отклонения со стороны лабораторных показателей

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: 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; анализ в соответствии с назначенным лечением)

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 $\geq 1,25$ до $\leq 2,50$ ВГН	26 (3,3%)	5 (1,3%)
Степень 2	от $> 2,50$ до $\leq 5,00$ ВГН	1 (0,1%)	0 (0%)
Гипербилирубинемия			
Степень 1	от $\geq 1,1$ до $\leq 1,5$ ВГН	208 (26,7%)	61 (15,4%)
Степень 2	от $> 1,5$ до $\leq 2,5$ ВГН	143 (18,3%)	36 (9,1%)
Степень 3	от $> 2,5$ до $\leq 5,0$ 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 уровня щелочной фосфатазы степени 3 или 4 не зарегистрировано.			

Дополнительная информация по особым группам пациентов

Пациенты с коинфицированием ВИЧ-1

Профиль безопасности лекарственного препарата Совриад® у пациентов с гепатитом С генотипа 1 с коинфицированием ВИЧ-1 (N=106) и без него сопоставим.

Безопасность у взрослых пациентов с гепатитом С генотипа 4

Профиль безопасности лекарственного препарата Совриад® у пациентов с гепатитом С генотипа 4 (N=107) и генотипа 1 сопоставим.

Передозировка

Симптомы

Информация по передозировке симепревиrom у человека ограничена. 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 гепатитом С данный препарат, как правило, переносился хорошо.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. В случае передозировки рекомендуется проведение поддерживающей терапии (например, промывание желудочно-кишечного тракта) и наблюдение за состоянием пациента.

Симепревиr 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 CYP3A. Таким образом, возможно развитие опосредованных изоферментом CYP3A клинически значимых эффектов других лекарственных препаратов на фармакокинетику симепревира.

Симепревивр не оказывает индуцирующего действия на изоферменты CYP1A2 или 3A4 в гепатоцитах человека. По результатам исследований *in vitro* симепревивр является умеренным ингибитором активности изоферментов CYP2A6, 2C8 и 2D6 (значения $IC_{50} > 32$ мкг/мл) и слабым ингибитором изоферментов CYP2C19 и 3A (значения $IC_{50} > 64$ мкг/мл). Симепревивр не является клинически значимым ингибитором ферментативной активности катепсина А ($IC_{50} > 37$ мкг/мл).

По данным исследований *in vitro* симепревивр является субстратом транспортных белков лекарственных препаратов, включая Р-гликопротеин, MRP2, BCRP, OATP1B1, OATP2B1 и OATP1B3. Симепревивр ингибирует транспортные белки захвата OATP1B1 и NTCP, а также транспортные белки активного выведения из клетки Р-гликопротеин /MDR1, MRP2 и BSEP. Белки OATP1B1 и MRP2 участвуют в транспорте билирубина в гепатоциты и обратно.

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

Симепревивр является слабым ингибитором активности изоферментов CYP1A2 и 3A4 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 и Р-гликопротеина может приводить к повышению концентрации таких препаратов в плазме.

В таблице ниже приведена информация по известным и теоретически предполагаемым взаимодействиям между симепревивром 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 пэгинтерферона альфа и рибавирина с другими лекарственными препаратами приведена в соответствующих инструкциях по применению.

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревивром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревивром	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 симепревивра с кофеином коррекции дозы не требуется.					

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиrom	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиrom	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C _{max}	AUC	C _{min}
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 симепревиrom. При совместном применении с симепревиrom необходим мониторинг концентраций дигоксина, с учетом полученных значений изменения фармакокинетических параметров, при титрации дозы дигоксина с целью получения желаемого клинического эффекта.					
Амиодарон Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Совместное применение симепревира с данными антиаритмическими препаратами 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 совместного применения данных препаратов с симепревиrom рекомендуется терапевтический лекарственный мониторинг (при наличии такой возможности).				
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 Оскарбазепин 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.				
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)
		симепревиrom	↓ 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 H₁-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					
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)
		симепревиrom	↑ 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 симепревиrom. Совместное применение симепревира с эритромицином не рекомендуется.					
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.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиrom	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиrom	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
Противогрибковые препараты (для приема внутрь)					
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Системное применение итраконазола, кетоконазола или позаконазола совместно с симепревиrom может приводить к значительному повышению концентрации симепревира в плазме вследствие мощного ингибирующего эффекта данных противогрибковых препаратов в отношении активности изофермента СУР3А. Совместное применение симепревира с итраконазолом, кетоконазолом или позаконазолом (при системной терапии) не рекомендуется.				
Вориконазол	Совместное применение симепревира с вориконазолом может приводить к повышению концентраций симепревира в плазме вследствие слабого или умеренного ингибирования активности изофермента СУР3А под действием вориконазола. Совместное применение симепревира с вориконазолом не рекомендуется.				
Флуконазол	При совместном применении симепревира с флуконазолом влияние на уровень симепревира в плазме не предполагается. В случае совместного применения симепревира с флуконазолом коррекции дозы не требуется.				
Противотуберкулезные препараты					
Рифампицин/ Рифампин ^{1,2}	600 мг 1 раз в сутки	рифампин	↔ 0,92 (0,80-1,07)	↔ 1,00 (0,93-1,08)	н/о
		25-дезацетил-рифампин	↔ 1,08 (0,98-1,19)	↑ 1,24 (1,13-1,36)	н/о
		симепревиr	↑ 1,31 (1,03-1,66)	↓ 0,52 (0,41-0,67)	↓ 0,08 (0,06-0,11)
Совместное применение симепревира с рифампицином/рифампином приводит к значительному снижению концентрации симепревира в плазме вследствие индукции активности изофермента СУР3А4 под действием рифампицина/рифампина. Это может привести к утрате терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с рифампицином/рифампином не рекомендуется.					
Рифабутин Рифапентин	Совместное применение симепревира с рифабутином или рифапентином может привести к значительному снижению концентраций симепревира в плазме вследствие индукции активности изофермента СУР3А4 под действием данных препаратов. Как следствие возможна утрата терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира с рифабутином или рифапентином не рекомендуется.				
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					
Амлодипин Бепридил Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Нисолдипин Верапамил	При совместном применении симепревира с блокаторами кальциевых каналов возможно повышение концентрации блокаторов кальциевых каналов в плазме в результате ингибирования изофермента СУР3А4 в кишечнике и/или Р-гликопротеина под действием симепревира. В случае совместного применения симепревира с блокаторами кальциевых каналов 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 преднизолоном коррекции дозы не требуется.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симерпревиrom	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симерпревиrom	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C_{max}	AUC	C_{min}
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ					
Антацидные препараты					
Алюминия или Магния гидроксид, Кальция карбонат и т.п.	В случае совместного применения симерпревира с антацидными препаратами клинически значимое взаимодействие не предполагается. При совместном применении симерпревира с антацидными препаратами коррекции дозы не требуется.				
Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов					
Циметидин, Низатидин, Ранитидин и т.п.	В случае совместного применения симерпревира с антагонистами H_2 -гистаминовых рецепторов клинически значимое взаимодействие не предполагается. При совместном применении симерпревира с антагонистами H_2 -гистаминовых рецепторов коррекции дозы не требуется.				
Прокинетики					
Цизаприд	Цизаприд потенциально способен вызывать аритмию. При совместном применении симерпревира с цизапридом возможно повышение концентрации цизаприда в плазме в результате ингибирования изофермента CYP3A4 в кишечнике под действием симерпревира. Совместное применение симерпревира 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 симерпревира с омепразолом приводит к повышению концентрации омепразола в плазме. Тем не менее, клинически значимого повышения концентрации не ожидается. Коррекции дозы в случае применения симерпревира с омепразолом не требуется.					
Прочие ингибиторы протонного насоса, например, Декслансопразол, Эзомепразол, Лансопразол, Пантопразол, Рабепразол	При совместном применении симерпревира с ингибиторами протонного насоса клинически значимого взаимодействия не ожидается. В случае совместного применения симерпревира с ингибиторами протонного насоса коррекции дозы не требуется.				
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С					
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
		симерпревир	↔ 0,96 (0,71-1,30)	↔ 0,94 (0,67-1,33)	н/о
Совместное применение симерпревира с софосбувиром приводило к повышению концентрации софосбувира в плазме без каких-либо изменений со стороны уровня его нуклеотидного метаболита GS-331007 или симерпревира. Повышение уровня софосбувира не является клинически значимым вследствие низкого и сохраняющегося на протяжении непродолжительного периода уровня этих веществ по отношению к общему уровню связанных с препаратом соединений.					
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Расторопша пятнистая (<i>Silybum marianum</i>)	Совместное применение симерпревира с препаратами расторопши пятнистой может привести к повышению концентрации симерпревира в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A под действием данного растительного препарата. Совместное применение симерпревира с расторопшей пятнистой не рекомендуется.				
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Совместное применение симерпревира препаратами, содержащими зверобой, может привести к значительному снижению концентрации симерпревира в плазме в результате индуцирующего эффекта зверобоя в отношении активности изофермента CYP3A. Это может привести к утрате терапевтического эффекта симерпревира. Совместное применение симерпревира с препаратами, содержащими зверобой, не рекомендуется.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиrom	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиrom	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C _{max}	AUC	C _{min}
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 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.					
Антиретровирусные препараты – нуклеозидные 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 рилпивиринном коррекции дозы обоих препаратов не требуется.					
Прочие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (делавирдин, этравирин, невирапин)	Совместное применение симепревира с делавирдином, этравиринном 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, этравиринном 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.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиrom	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиrom	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C _{max}	AUC	C _{min}
Антиретровирусные препараты – ингибиторы протеазы					
Дарунавир/ ритонавир ^{1,4}	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)
		симепревиr	↑ 1,79 (1,55-2,06)	↑ 2,59 (2,15-3,11)	↑ 4,58 (3,54-5,92)
Совместное применение симепревиrа с комбинацией дарунавир/ритонавир приводило к повышению концентрации симепревиrа в плазме вследствие ингибирования активности изофермента СУР3А под действием комбинации дарунавир/ритонавир. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с симепревиrom не рекомендуется.					
Ритонавир ^{1,2}	100 мг 2 раза в сутки	симепревиr	↑ 4,70 (3,84-5,76)	↑ 7,18 (5,63-9,15)	↑ 14,35 (10,29-20,01)
При совместном применении симепревиrа с ритонавиром наблюдалось значимое повышение концентраций симепревиrа в плазме вследствие возможного ингибирующего эффекта ритонавиrа в отношении активности изофермента СУР3А. Одновременное применение симепревиrа и ритонавиrа не рекомендуется.					
Прочие ингибиторы протеазы ВИЧ с усилением ритонавиром или без него, например, Атазанавир, Фосампренавир, Ампренавир, Лопинавир, Индинавир, Нелфинавир, Саквинавир, Типранавир	Совместное применение симепревиrа и ингибиторов протеазы ВИЧ с усилением ритонавиром или без него может приводить к изменению концентраций симепревиrа в плазме вследствие ингибирующего или индуцирующего эффекта этих препаратов в отношении активности изофермента СУР3А. Совместное применение симепревиrа 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 симепревиrа с розувастатином наблюдалось повышение концентрации розувастатина в плазме вследствие ингибирующего эффекта симепревиrа в отношении активности ОАТР1В1. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы розувастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.					
Питаваcтатин Правастатин	Совместное применение симепревиrа с питаваcтатином или праваcтатином может привести к повышению концентраций питаваcтатина или праваcтатина в плазме вследствие ингибирования ОАТР1В1 под действием симепревиrа. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы питаваcтатина и праваcтатина с использованием минимальной необходимой дозировки 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 симепревиrа с аторвастатином приводило к повышению концентрации аторвастатина в плазме вследствие ингибирующего эффекта симепревиrа в отношении активности ОАТР1В1 и/или изофермента СУР3А4. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы аторвастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.					

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симепревиrom	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симепревиrom	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C _{max}	AUC	C _{min}
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 ОАТР1В1 и/или изофермента СУР3А4. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы симвастатина с использованием минимальной необходимой дозировки на фоне мониторинга безопасности.					
Ловастатин	Совместное применение симепревира с ловастатином приводило к повышению концентрации ловастатина в плазме вследствие ингибирующего эффекта симепревира в отношении активности ОАТР1В1 и/или изофермента СУР3А4. В случае одновременного применения с симепревиrom необходима осторожная титрация дозы ловастатина с использованием минимальной необходимой дозировки 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 ¹	100 мг	циклоспорин	↑ 1,16 (1,07-1,26)	↑ 1,19 (1,13-1,26)	н/о
		При совместном применении симепревира с циклоспорином коррекции дозы не требуется. Рекомендуется мониторинг концентрации циклоспорина в крови.			
Такролимус ¹	2 мг	такролимус	↓ 0,76 (0,65-0,90)	↓ 0,83 (0,59-1,16)	н/о
		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 ⁵	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.				
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 СУР3А4 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.				

Лекарственный препарат, применяемый совместно с симерпревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с симерпревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C _{max}	AUC	C _{min}
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 симерпревира с мидазоламом, принимаемым внутрь, наблюдалось повышение концентрации мидазолама в плазме в результате слабого ингибирующего эффекта симерпревира в отношении активности изофермента CYP3A4 кишечника. В случае внутривенного введения мидазолама влияние на концентрацию в плазме отсутствовало, поскольку симерпревир не ингибирует активность изофермента CYP3A4 печени. В связи с узким терапевтическим диапазоном мидазолама, при его приеме внутрь совместно с симерпревиром, необходимо соблюдать осторожность.					
Триазолам	При совместном применении симерпревира с триазоламом, принимаемым внутрь, возможно слабое повышение концентрации триазолама вследствие ингибирования активности изофермента CYP3A4 в кишечнике под действием симерпревира. В связи с узким терапевтическим диапазоном триазолама, при его приеме внутрь совместно с симерпревиром, необходимо соблюдать осторожность.				
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ					
Метилфенидат	При совместном применении симерпревира 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 симерпревиром 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 симерпревира, с целью оценки максимального эффекта в отношении совместно применяемого препарата. Данные рекомендации по дозированию применимы к рекомендуемой дозе симерпревира, составляющей 150 мг 1 раз в сутки.					
³ – Сравнение основано на полученных ранее контрольных значениях. Взаимодействие между симерпревиром и данным препаратом оценивалось в предварительном подисследовании фармакокинетики в рамках исследования II фазы у 22 инфицированных вирусом гепатита С пациентов. Безопасность и эффективность симерпревира в сочетании с софосбувиром не установлена.					
⁴ – Доза симерпревира в этом исследовании взаимодействия между препаратами составляла 50 мг при совместном применении с дарунавиром/ритонавиром, в то время как в группе монотерапии симерпревиром она была равна 150 мг.					
⁵ – Взаимодействие между симерпревиром и данным препаратом оценивалось в исследовании фармакокинетики у зависящих от опиоидов взрослых пациентов, получающих поддерживающую терапию метадонном в стабильной дозе.					

Особые указания

Не допускается применение лекарственного препарата Совриад[®] в качестве средства монотерапии. Симерпревир необходимо назначать в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Таким образом, до начала терапии необходимо ознакомиться с инструкциями по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Безопасность и эффективность симерпревира в сочетании с лекарственными средствами для лечения гепатита С, кроме пэгинтерферона альфа и рибавирина, не изучена.

Особые указания, описанные для пэгинтерферона альфа и рибавирина, так же будут применяться к комбинированной терапии с симерпревиром.

Беременность и требования к контрацепции

Поскольку лекарственный препарат Совриад[®] предназначен для применения в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, 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 партнеров проходящих лечение мужчин. См. также инструкцию по применению рибавирина.

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

Лабораторные показатели

Уровни РНК вируса гепатита С необходимо оценивать на 4 и 12 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 вирусного гепатита С

Безопасность и эффективность симепревира у пациентов после неэффективности предшествующей терапии симепревиrom или другими противовирусными препаратами прямого действия для лечения 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 гепатитом С генотипов 2, 3, 5 или 6.

Взаимодействия с лекарственными препаратами

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

Коинфицирование вирусом гепатита В

Безопасность и эффективность симепревира в качестве средства монотерапии или в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином при терапии гепатита С у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В, не изучалась.

Трансплантация органов

Безопасность и эффективность симепревира в качестве средства монотерапии или в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов после трансплантации органов не изучалась.

Фоточувствительность

Реакции фоточувствительности (которые были преимущественно легкой или средней степени) наблюдались у пациентов, принимающих лечение препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

Необходимо использовать соответствующие средства защиты от солнца во время терапии препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. 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.

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 её 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.

Полиморфизм NS3 Q80K

Показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО) терапии препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином были снижены у пациентов с гепатитом С генотипа 1a с полиморфизмом NS3 Q80K по сравнению с пациентами без полиморфизма NS3 Q80K. В случае доступности соответствующих тестов необходимо рассмотреть возможность проведения определения полиморфизма Q80K у пациентов с гепатитом С генотипа 1a. 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. Кроме того, для контроля ответа на лечение можно использовать результаты определения уровня РНК вируса гепатита С.

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 симепревиrom, пэгинтерфероном альфа и рибавирином может повлиять на способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. Информация о потенциальных эффектах пэгинтерферона альфа и рибавирина 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°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

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

Держатель регистрационного удостоверения:

Янссен-Силаг Интернешнл НВ

Бельгия, Беерсе, В-2340, Турнхютсевер, 30

Организация, принимающая претензии:

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

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации

ООО «Джонсон & Джонсон»



Полякова М.В.

