

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OLYSIO 150 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab naatriumsimepreviiri koguses, mis vastab 150 mg simepreviirile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kapsel sisaldab 78,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Valge želatiinkapsel pikkusega ligikaudu 22 mm, millel on musta tindiga trükitud märgistus „TMC435 150“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

OLYSIO on näidustatud kombinatsioonis teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi (CHC, *chronic hepatitis C*) raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiit viiruse (HCV) genotüübi spetsiifiline toime: vt lõigud 4.4 ja 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi OLYSIO'ga alustab ja jälgib arst, kes on spetsialiseerunud CHC ravile.

Annustamine

OLYSIO soovitatav annus on üks 150 mg kapsel üks kord ööpäevas, ravim võetakse koos toiduga.

OLYSIO't kasutatakse kombinatsioonis teiste CHC ravimitega (vt lõik 5.1). Kaaludes OLYSIO kombinatsioonravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga HCV genotüüp 1a patsientidel, tuleb patsiente enne ravi alustamist testida NS3 Q80K polümorfismiga viiruse olemasolu suhtes (vt lõik 4.4). Lugege ka teiste OLYSIO'ga koos kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Tabelites 1 ja 2 on kirjeldatud OLYSIO kombinatsioonravi puhul soovitatavaid teisi samaaegselt kasutatavaid ravimeid (teist samaaegselt kasutatavat ravimit) ja ravi kestust.

**Tabel 1: Soovitatav ravi kestus HCV 1. või 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel OLYSIO kombinatsioonravi puhul sofosbuviiriga, koos ribaviriiniga või ilma**

Patsiendirühm	Ravi kestus
Ilma maksatsirroosita patsiendid	OLYSIO + sofosbuviir 12 nädalat

Maksatsirroosiga <sup>1</sup> patsiendid	<p>OLYSIO + sofosbuviir 24 nädalat või OLYSIO + sofosbuviir + ribaviriin<sup>2</sup> 12 nädalat</p> <p>OLYSIO + sofosbuviir (ilma ribaviriiniga) 12-nädalast ravi võib kaaluda patsientidel, kelle riski haiguse kliiniliseks progresseerumiseks peetakse madalaks ja kelle puhul on olemas võimalus edaspidiseks ravi taasalustamiseks (vt lõigud 4.4 ja 5.1)</p>
--	--

<sup>1</sup> HCV 1a genotüübi infektsiooniga ja maksatsirroosiga patsientidel võib enne OLYSIO ja sofosbuviiri kombinatsiooniga ravi alustamist kaaluda testimist Q80K polümorfismi esinemise suhtes (vt lõik 4.4).

<sup>2</sup> Ribaviriini ööpäevane annus põhineb patsiendi kehakaalul (< 75 kg = 1000 mg ja ≥ 75 kg = 1200 mg) ja manustatakse suukaudselt koos toiduga, jagatuna kaheks annuseks; vaadake ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet.

**Tabel 2: Soovitav ravi kestus HCV 1. või 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel OLYSIO kombinatsioonravi puhul alfapeginterferooni ja ribaviriiniga<sup>1</sup>**

Patsiendirühm	Ravi kestus
Ravi mitte saanud ja varasema retsidiiviga patsiendid <sup>2</sup>	
maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita, ilma HIV koinfektsioonita	24 nädalat <sup>3</sup>
ilma maksatsirroosita, HIV koinfektsiooniga	Ravi OLYSIO <sup>3</sup> ga alustatakse kombinatsioonis alfapeginterferooni + ribaviriiniga ning manustatakse 12 nädalat. Seejärel jätkatakse ravi alfapeginterferooni + ribaviriiniga veel 12 nädala jooksul.
maksatsirroosiga, HIV koinfektsiooniga	48 nädalat <sup>3</sup>
	Ravi OLYSIO <sup>3</sup> ga alustatakse kombinatsioonis alfapeginterferooni + ribaviriiniga ning manustatakse 12 nädalat. Seejärel jätkatakse ravi alfapeginterferooni + ribaviriiniga veel 36 nädala jooksul.
Varasemale ravile mitteallunud patsiendid (sh osalise ravivastusega ja ilma ravivastuseta patsiendid) <sup>2</sup>	
maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita, HIV koinfektsiooniga või ilma	48 nädalat <sup>3</sup>
	Ravi OLYSIO <sup>3</sup> ga alustatakse kombinatsioonis alfapeginterferooni + ribaviriiniga ning manustatakse 12 nädalat. Seejärel jätkatakse ravi alfapeginterferooni + ribaviriiniga veel 36 nädala jooksul.

<sup>1</sup> Kaaludes OLYSIO kombinatsioonravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga HCV 1a genotüübiga patsientidel, tuleb patsiente enne ravi alustamist testida NS3 Q80K polümorfismiga viiruse olemasolu suhtes (vt lõik 4.4).

<sup>2</sup> Pärast eelnenud interferoonravi (pegüleeritud või pegüleerimata), koos ribaviriiniga või ilma (vt lõik 5.1).

<sup>3</sup> Soovitav ravi kestus eeldusel, et patsient ei vasta ühelegi ravi lõpetamise reeglile (vt tabel 3).

Tabelis 3 on reeglid ravi lõpetamiseks OLYSIO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga ravi saavatel patsientidel, mille aluseks on HCV RNA tasemed 4., 12. ja 24. nädalal.

*Ravi peatamine patsientidel, kellel esineb ebapiisav raviaegne viroloogiline ravivastus OLYSIO kombinatsioonis sofosbuviiriga*  
OLYSIO ja sofosbuviiri kombinatsiooni puhul puuduvad reeglid viroloogilise ravi katkestamiseks.

*OLYSIO kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga*  
Ebapiisava raviaegse viroloogilise ravivastusega patsientidel ei ole püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR, *sustained virologic response*) saavutamine tõenäoline, mistõttu sellistel patsientidel on soovitatav ravi lõpetada. Tabelis 3 on HCV RNA läviväärtused, mis on piisavaks ajendiks lõpetada ravi (st reeglid ravi lõpetamiseks).

**Tabel 3: Reeglid ravi lõpetamiseks patsientidel, kes saavad OLYSIO kombinatsioonravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, kuid kelle raviaegne virooloogiline ravivastus ei ole piisav**

HCV RNA	Tegevus
4. ravinädal: $\geq 25$ RÜ/ml	Lõpetada ravi OLYSIO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga
12. ravinädal: $\geq 25$ RÜ/ml <sup>1</sup>	Lõpetada ravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga (täielik ravikuur OLYSIO'ga lõppeb 12. nädalal)
24. ravinädal: $\geq 25$ RÜ/ml <sup>1</sup>	Lõpetada ravi alfapeginterferooni ja ribaviriiniga

<sup>1</sup> Juhul kui HCV RNA tase  $\geq 25$  RÜ/ml leitakse pärast eelnevalt määramatuid HCV RNA tasemeid, on enne HCV ravi lõpetamist soovitatav teostada korduv HCV RNA määramine.

#### *Annuste kohandamine või OLYSIO ravi katkestamine*

Et ära hoida ravi ebaõnnestumist, ei tohi OLYSIO annust vähendada ja OLYSIO manustamist katkestada. Kui ravi OLYSIO'ga lõpetatakse tekkinud kõrvaltoimete või ebapiisava virooloogilise ravivastuse tõttu, siis OLYSIO-ravi enam uuesti ei alustata.

#### *Annuste kohandamine või koos OLYSIO'ga CHC raviks kasutatavate ravimite kasutamise katkestamine*

Kui kõrvaltoimete tõttu, mille tekkimisel võib olla seos CHC raviks kombinatsioonis OLYSIO'ga kasutatavate ravimitega, on vajalik kasutatava(te) ravimi(te) annus(t)e kohandamine või ravimi ärajätmine, siis tuleb järgida juhiseid, mis on antud vastava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes. Kui teiste CHC raviks kombinatsioonis OLYSIO'ga kasutatavate ravimite kasutamisest on tarvis loobuda mis tahes põhjusel, tuleb lõpetada ka ravi OLYSIO'ga. Kui OLYSIO ja sofosbuviriini kombinatsioonile on lisatud ribaviriin ning tekib vajadus ribaviriini ärajätmiseks, võib jätkata ravi OLYSIO ja sofosbuviriiniga, ilma ribaviriiniga (vt lõik 5.1).

#### *Unustatud annus*

Kui patsient unustas OLYSIO annuse võtmata ning märkab seda 12 tunni jooksul pärast tavapärasest ravimi võtmise aega, siis ta peab võtma OLYSIO unustatud annuse koos toiduga nii kiiresti kui võimalik ning seejärel võtma järgmise OLYSIO annuse tavapärasel ajal.

Kui OLYSIO annus jäi võtmata ja möödunud on rohkem kui 12 tundi, siis unustatud OLYSIO annus jäetakse vahele ning patsient jätkab OLYSIO võtmist koos toiduga tavapärasel ajal.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad (üle 65-aastased)*

OLYSIO ohutuse ja efektiivsuse kohta üle 65-aastastel patsientidel on vähe andmeid. Puuduvad andmed OLYSIO ohutuse ja efektiivsuse kohta üle 75-aastastel patsientidel. Eakatel patsientidel ei ole vajalik OLYSIO annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik kohandada OLYSIO annuseid. Raske neerukahjustusega isikutel on täheldatud simepreviiri plasmakontsentratsiooni suurenemist. OLYSIO't ei ole uuritud HCV infektsiooniga ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) või lõppfaasis neeruhaigusega (sh hemodialüüsi vajadusega) patsientidel. Kuna raske neerukahjustusega ja HCV infektsiooniga patsientidel võib plasmakontsentratsioon olla suurenenud, on soovitatav ettevaatus OLYSIO määramisel neile patsientidele (vt lõik 5.2).

Teavet neerukahjustusega patsientidel koos OLYSIO'ga kasutatavate ravimite kohta leiate vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

##### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel ei ole OLYSIO annuseid vaja kohandada. OLYSIO't ei ole soovitatav kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B või C) (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Rass*

Rassi tõttu ei ole tarvis annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

OLYSIO ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### *HCV/inimese immuunpuudulikkuse viirus tüüp 1 (HIV-1) koinfektsioon*

HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel ei ole vajalik kohandada OLYSIO annuseid (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2).

OLYSIO kombinatsioonis sofosbuviiriga: HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientide ravi kestus peab olema samasugune nagu HCV monoinfektsiooniga patsientidel.

OLYSIO kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga: HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientide ravi kestus peab olema samasugune nagu HCV monoinfektsiooniga patsientidel, välja arvatud koinfektsiooni ja tsirroosiga patsiendid, kelle puhul peab pärast 12-nädalast ravi OLYSIO, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga jätkama ravi peginterferooni ja ribaviriiniga veel 36 nädala jooksul (ravi kestus on kokku 48 nädalat).

Retroviirusvastaste ainete asjakohased koostoimed: vt lõigud 4.4 ja 4.5.

### Manustamisviis

OLYSIO't võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas, koos toiduga (vt lõik 5.2). Kapsel tuleb neelata alla tervelt.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Üldine

OLYSIO efektiivsust ei ole uuritud patsientidel, kellel on HCV 2., 3., 5. või 6. genotüüp; seetõttu ei tohi OLYSIO't neil patsientidel kasutada (vt lõik 5.1).

CHC raviks ei tohi OLYSIO't manustada monoteraapiana ning see määratakse kombinatsioonis teiste ravimitega.

Enne ravi alustamist OLYSIO'ga tutvuge ka samaaegselt määratavate teiste preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega. Hoiatused, mis kehtivad nende ravimite suhtes, kehtivad ka nende kasutamisel OLYSIO kombinatsioonravis.

Puuduvad kliinilised andmed OLYSIO korduva kasutamise kohta patsientidel, kellel on ebaõnnestunud HCV NS3-A4 proteaasi inhibiitori põhine ravi (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

### Maksa dekompensatsioon ja maksapuudulikkus

Patsientidel, kes said ravi OLYSIO ja alfapeginterferooni ning ribaviriini kombinatsiooni ja sofosbuviiriga, on turuletulekujärgselt teatatud maksa dekompensatsioonist ja maksapuudulikkusest, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud. Kuigi kaugelearenenud maksahaiguse foonil on põhjusliku seose kinnitamine raskendatud, ei saa võimalikku riski siiski välistada.

Seetõttu tuleb patsientidel, kellel on suur risk maksa dekompensatsiooni või maksapuudulikkuse tekkeks, kontrollida maksafunktsiooni analüüse enne OLYSIO kombinatsioonravi alustamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele ka ravi ajal.

### Maksakahjustus

OLYSIO't ei ole soovitatav kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B või C) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

### Raske bradükardia ja südameblokaad

OLYSIO kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiriga ja samaaegselt koos amiodarooniga on täheldatud bradükardia juhtusid. Mehhanism ei ole teada.

Need juhtumid on potentsiaalselt eluohtlikud, mistõttu amiodarooni kasutamine patsientidel, kes saavad OLYSIO kombinatsioonravi koos sofosbuviiriga, on mõeldav üksnes juhul kui ravi alternatiivsete antiarütmikumidega ei ole talutav või on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse hädavajalikuks, on patsiente, kellel alustatakse OLYSIO kombinatsioonravi koos sofosbuviiriga, soovitatav hoolikalt jälgida. Kõrge bradüarütmia riskiga patsientidele tuleb korraldada 48-tunnine pidevjälgimine vastavates kliinilistes tingimustes. Amiodarooni eliminatsiooni poolväärtusaeg on pikk, mistõttu patsientidel, kes on lõpetanud amiodarooni kasutamise mõne viimase kuu jooksul ning kellel soovitakse alustada OLYSIO kombinatsioonravi sofosbuviiriga, on samuti vajalik korraldada sobiv jälgimine.

Kõiki patsiente, kes saavad OLYSIO kombinatsioonravi sofosbuviiriga kombinatsioonis amiodarooniga, kas koos teiste südame löögisagedust vähendavate ravimitega või ilma, tuleb samuti teavitada bradükardia ja südameblokaadi sümptomitest ning hoiatada, et selliste sümptomite tekkimisel peavad nad abi saamiseks kiiresti arsti poole pöörduma.

### Ravieelne testimine NS3 Q80K polümorfismide suhtes HCV genotüüp 1a infektsiooniga patsientidel OLYSIO kombinatsioonis sofosbuviiriga

HCV 1a genotüübi infektsiooniga ja maksatsirroosiga patsientidel võib enne OLYSIO ja sofosbuviiri kombinatsiooniga ravi alustamist kaaluda testimist NS3 Q80K polümorfismi esinemise suhtes (vt lõik 5.1).

HCV 1a genotüübi infektsiooniga ja ilma maksatsirroosita patsientidel ei mõjutanud NS3 Q80K polümorfismide olemasolu simepreviiri ja sofosbuviiri kombinatsiooni efektiivsust soovitatava 12-nädalase kestusega raviskeemi korral (vt lõik 5.1).

### *OLYSIO kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga*

Simepreviiri efektiivsus kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga väheneb oluliselt, kui patsient on ravieelselt infitseeritud NS3 Q80K polümorfismiga C-hepatiidi 1a genotüübi viirusega, võrreldes patsientidega, kellel on C-hepatiidi 1a genotüübi viirus ilma Q80K polümorfismita (vt lõik 5.1). Kaaludes ravi alustamist OLYSIO ja alfapeginterferooni ning ribaviriini kombinatsiooniga C-hepatiidi 1a genotüübi viirusega patsientidel on tungivald soovitatav nende uurimine Q80K polümorfismi suhtes. Q80K polümorfismiga C-hepatiidi 1a genotüübi infektsiooniga patsientidel ning juhtudel kui testimine ei ole võimalik, tuleb kaaluda alternatiivset ravi.

### Samaaegne manustamine teiste otsese toimega HCV-vastaste viirusvastaste ainetega

OLYSIO't tohib manustada samaaegselt teiste otsese toimega HCV-vastaste viirusvastaste ainetega üksnes juhul kui leitakse, et siiani olemasolevate andmete alusel ravist saadav kasu kaalub üles riskid. Puuduvad andmed, mis toetaksid OLYSIO kasutamist koos telapreviiri või botsepreviiriga. Nende HCV proteaasi inhibiitorite puhul võib eeldada ristuvat resistentsust ning samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt ka lõik 4.5).

### OLYSIO kombinatsioon alfa-2b-peginterferooniga

Kliinilistes uuringutes olid neil patsientidel, kes randomiseeriti saama simepreviiri kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga, arvuliselt väiksemad SVR12 väärtused ning neil esines sagedamini viiruse läbimurret ja viiruse retsidiive võrreldes patsientidega, kes said simepreviiri kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga (vt lõik 5.1).

### Rasedus ja kontratseptsioon

OLYSIO't tohib raseduse ajal või fertiilses eas naise raviks kasutada üksnes juhul kui kasu õigustab riski. Naissoost fertiilses eas patsiendid peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6).

Samaaegselt kasutatavate ravimite vastunäidustused ja hoiatused seoses rasedusega ja kontratseptsiooni nõuded kehtivad samas ka nende kasutamisel OLYSIO kombinatsioonravi osana.

Ribaviriin võib põhjustada sünnidefekte ja/või surma eksponeeritud lootel. Seetõttu tuleb olla äärmiselt hoolikas, et ära hoida naispatsientide rasestumist ning meespatsientide naispartnerite rasestumist (vt lõik 4.6).

#### Valgustundlikkus

OLYSIO kombinatsioonravi on põhjustanud valgustundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada valgustundlikkusreaktsiooni tekkimise ohust ning teavitada, kuivõrd vajalik on kaitse päikesekiirguse eest OLYSIO-ravi ajal. OLYSIO-ravi ajal tuleb hoiduda liigsest kokkupuutest päikesevalgusega ja päevitamisseadmete kasutamisest. Kui tekib valgustundlikkusreaktsioon, tuleb kaaluda OLYSIO-ravi lõpetamist ja patsienti jälgida, kuni reaktsioon on taandunud.

#### Lööve

OLYSIO kombinatsioonravi saavatel patsientidel on esinenud löövet (vt lõik 4.8). Kerge kuni mõõduka lööbega patsiente tuleb jälgida lööbe võimaliku progresseerumise, sh limaskestanähtude või süsteemsete sümptomite tekke suhtes. Raske lööbe puhul tuleb lõpetada ravi OLYSIO ja teiste CHC ravimitega ning patsiente tuleb jälgida kuni sümptomite kadumiseni.

#### Laboriuuringud ravi ajal OLYSIO ja alfapeginterferooni ning ribaviriiniga

4. ja 12. nädalal ning lisaks ka kliinilise näidustuse esinemisel tuleb määrata HCV RNA tase (vt ka ravi kestus ning reeglid ravi lõpetamiseks; vt lõik 4.2). Ravi ajal HCV RNA tasemete jälgimiseks on soovitatav kasutada tundlikku kvantitatiivset HCV RNA määramise meetodit.

Alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest leiate teabe nõutavate ravieelsete, -aegsete ja -järgsete analüüside kohta, sh hematoloogilised ja biokeemilised analüüsid (sh maksaensüümid ja bilirubiin) ning raseduse testimine.

#### Koostoimed teiste ravimitega

OLYSIO manustamisel koos toimeainetega, mis mõõdukalt või tugevalt indutseerivad või inhibeerivad tsütokroom P450 3A-d (CYP3A4), ei ole soovitatav, sest see võib viia vastavalt simepreviiri väiksema või suurema ekspositsioonini.

Koostoimeid teiste ravimitega vt palun lõigust 4.5.

#### Hepatiit B viiruse (HBV) koinfektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ainetega on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest; mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

#### Organsiirdamise patsiendid

OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos tsüklosporiiniga, sest see viib simepreviiri ekspositsiooni olulise suurenemiseni (vt lõik 4.5).

#### Abiained OLYSIO kapslites

OLYSIO kapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Ravimid, mis mõjutavad ekspositsiooni simepreviirile

Peamine ensüüm, mis osaleb simepreviiri biotransformatsioonis, on CYP3A4 (vt lõik 5.2). Teised ravimid võivad CYP3A4 kaudu kliiniliselt olulisel määral mõjutada simepreviiri farmakokineetikat. OLYSIO manustamine koos CYP3A4 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega võib oluliselt suurendada plasmas simepreviiri ekspositsiooni, samas kui CYP3A4 mõõdukate või tugevate indutseerijate samaaegne manustamine võib olulisel määral vähendada simepreviiri ekspositsiooni plasmas ja viia toime puudumiseni (vt tabel 4). Seetõttu ei ole soovitatav manustada OLYSIO't koos toimeainetega, mis on CYP3A4 mõõdukad või tugevad inhibiitorid või indutseerijad.

Simepreviir jõuab maksa OATP1B1/3 vahendusel. OATP1B1/3 inhibiitorid nagu eltrombopag või gemfibrosiil võivad suurendada simepreviiri kontsentratsioone plasmas.

### Ravimid, mida mõjutab simepreviiri kasutamine

Simepreviir inhibeerib kergelt CYP1A2 toimet ja CYP3A4 toimet soolestikus, kuid ei mõjuta CYP3A4 aktiivsust maksas. OLYSIO manustamine koos ravimitega, mille metabolism toimub põhiliselt CYP3A4 vahendusel, võib suurendada nende ravimite kontsentratsioone plasmas (vt tabel 4). Simepreviir ei mõjuta CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 *in vivo*.

Simepreviir inhibeerib OATP1B1/3, P-gp ja BCRP transportereid. OLYSIO manustamisel koos ravimitega, mis on OATP1B1/3, P-gp ja BCRP transporterite substraadiks, võib viia nende ravimite kontsentratsioonide suurenemiseni plasmas (vt tabel 4).

### K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

Kuna ravi ajal OLYSIO'ga võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.

### Koostoimete tabel

Tõestatud ja teoreetilised koostoimed simepreviiri ja valitud ravimite vahel on loetletud tabelis 4 (antud on vähimruutude keskmised väärtused koos 90% usaldusintervallidega (90% CI), suurenemine on tähistatud „↑”, vähenemine „↓”, muutuseta „↔”). Kui ei ole märgitud teisiti, siis viidi koostoime uuringud läbi tervetel täiskasvanutel simepreviiri soovitatava annusega 150 mg üks kord ööpäevas.

**Tabel 4: Koostoimed teiste ravimitega ja annustamissoovitused**

<b>Ravimid vastavalt terapeutilisele jaotusele</b>	<b>Mõju ravimite sisaldusele organismis Vähimruutude keskmised väärtused (90%CI)</b>	<b>Soovitused samaaegseks manustamiseks</b>
<b>ANALEPTIKUMID</b>		
Kofeiin 150 mg	kofeiin AUC 1,26 (1,21...1,32) ↑ kofeiin C <sub>max</sub> 1,12 (1,06...1,19) ↔ kofeiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>ANTIARÜTMIKUMID</b>		
Digoksiin 0,25 mg	digoksiin AUC 1,39 (1,16...1,67) ↑ digoksiin C <sub>max</sub> 1,31 (1,14...1,51) ↑ digoksiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud  (P-gp transporteri inhibeerimine)	Tuleb jälgida digoksiini kontsentratsioone seerumis ja kasutada seda digoksiini annuse tiitrimisel soovitud kliinilise toime saavutamiseni.
Amiodaroon	Ei ole uuritud. Võib oodata amiodarooni kontsentratsioonide kerget suurenemist, kui ravimit manustatakse suukaudselt.  (CYP3A4 ensüümi inhibeerimine soolestikus)  Võib esineda simepreviiri kontsentratsioonide kerge tõus tänu CYP3A4 inhibeerimisele amiodarooni poolt.	<u>Raviskeem, mis ei sisalda sofosbuviri:</u> Vajalik on ettevaatus ja suukaudsel manustamisel on soovitatav amiodarooni terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine ja/või kliiniline jälgimine (EKG jne).  <u>Raviskeem, mis sisaldab sofosbuviri:</u> Kasutada ainult juhul kui muu võimalus täielikult puudub. Selle ravimi manustamisel koos OLYSIO ja sofosbuviri kombinatsiooniga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).



Disopüramiid Flekainiid Meksiletiin Propafenoon Kinidiin	Ei ole uuritud. Võib oodata nende antiarütmikumide kontsentratsioonide kerget suurenemist, kui neid ravimeid manustatakse suukaudselt.  (CYP3A4 ensüümi inhibeerimine soolestikus)	Nende antiarütmikumide puhul on nõutav ettevaatus ja soovitatav on ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine ja/või kliiniline jälgimine (EKG jmt), kui neid ravimeid manustatakse suukaudselt.
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
Varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid	varfariin 10 mg: S-varfariin AUC 1,04 (1,00...1,07) ↔ S-varfariin C <sub>max</sub> 1,00 (0,94...1,06) ↔ S-varfariin C <sub>min</sub> ei ole uuritud	Kuigi varfariini farmakokineetika muutusi tõenäoliselt ei teki, on kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on võimalik maksafunktsiooni muutus ravi ajal OLYSIO'ga.
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin Okskarbasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Võib eeldada simepreviiri kontsentratsiooni olulist vähenemist plasmas.  (CYP3A4 tugev indutseerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos nende antikonvulsantidega, sest samaaegsel manustamisel võib tulemuseks olla OLYSIO ravitoime kadumine.
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
Estsitalopraam 10 mg üks kord ööpäevas	estsitalopraam AUC 1,00 (0,97...1,03) ↔ estsitalopraam C <sub>max</sub> 1,03 (0,99...1,07) ↔ estsitalopraam C <sub>min</sub> 1,00 (0,95...1,05) ↔ simepreviir AUC 0,75 (0,68...0,83) ↓ simepreviir C <sub>max</sub> 0,80 (0,71...0,89) ↓ simepreviir C <sub>min</sub> 0,68 (0,59...0,79) ↓	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>ANTIHIISTAMIINIKUMID</b>		
Astemisool Terfenadiin	Ei ole uuritud. Astemisooli ja terfenadiini kasutamisel võib esineda südamearütmiaid. Nende antihistamiinikumide puhul võib oodata kerget kontsentratsioonide suurenemist.  (CYP3A4 ensüümi inhibeerimine soolestikus)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos astemisooli või terfenadiiniga.
<b>INFEKTSIOONIDEVASTASED AINED</b>		
<b>Antibiootikum–d - makroliidid (süsteemseks manustamiseks)</b>		
Asitromütsiin	Ei ole uuritud. Asitromütsiini eliminatsioonirajast tingitult ei ole oodata ravimi koostoimeid asitromütsiini ja simepreviiri vahel.	Annust ei ole vaja kohandada.

Erütromütsiin 500 mg kolm korda ööpäevas	erütromütsiin AUC 1,90 (1,53...2,36) ↑ erütromütsiin C <sub>max</sub> 1,59 (1,23...2,05) ↑ erütromütsiin C <sub>min</sub> 3,08 (2,54...3,73) ↑ simepreviir AUC 7,47 (6,41...8,70) ↑ simepreviir C <sub>max</sub> 4,53 (3,91...5,25) ↑ simepreviir C <sub>min</sub> 12,74 (10,19...15,93) ↑  (CYP3A4 ensüümide ja P-gp transporteri inhibeerimine nii erütromütsiini kui ka simepreviiri poolt)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos süsteemse erütromütsiiniga.
Klaritromütsiin Telitromütsiin	Ei ole uuritud. Võib eeldada simepreviiri kontsentratsiooni suurenemist plasmal.  (tugev CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos klaritromütsiini või telitromütsiiniga.
<b>Seentevastased ained (süsteemseks manustamiseks)</b>		
Itrakonasool Ketokonasool* Posakonasool	Ei ole uuritud. Võib eeldada simepreviiri kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmal.  (tugev CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos süsteemse itrakonasooli, ketokonasooli või posakonasooliga.
Flukonasool Vorikonasool	Ei ole uuritud. Võib eeldada simepreviiri kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmal.  (kerge kuni mõõdukas CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos süsteemse flukonasooli või vorikonasooliga.
<b>Mükobakterite vastased ained</b>		
Bedakviliin	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.
Rifampitsiin <sup>1</sup> 600 mg üks kord ööpäevas	rifampitsiin AUC 1,00 (0,93...1,08) ↔ rifampitsiin C <sub>max</sub> 0,92 (0,80...1,07) ↔ rifampitsiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud 25-desatsetüül-rifampitsiin AUC 1,24 (1,13...1,36) ↑ 25-desatsetüül-rifampitsiin C <sub>max</sub> 1,08 (0,98...1,19) ↔ 25-desatsetüül-rifampitsiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud simepreviir AUC 0,52 (0,41...0,67) ↓ simepreviir C <sub>max</sub> 1,31 (1,03...1,66) ↑ simepreviir C <sub>min</sub> 0,08 (0,06...0,11) ↓  (CYP3A4 ensüümi indutseerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos rifampitsiiniga, sest samaaegsel manustamisel võib tulemuseks olla OLYSIO ravitoime kadumine.
Rifabutiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Võib eeldada simepreviiri kontsentratsiooni olulist vähenemist plasmal.  (CYP3A4 ensüümi indutseerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos rifabutiini või rifapentiiniga, sest samaaegsel manustamisel võib tulemuseks olla OLYSIO ravitoime kadumine.
<b>KÖHAPÄRSSIJA</b>		
Dekstrometorfaan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87...1,35) ↑ DXM C <sub>max</sub> 1,21 (0,93...1,57) ↑ DXM C <sub>min</sub> ei ole uuritud dekstrorfaan AUC 1,09 (1,03...1,15) ↔ dekstrorfaan C <sub>max</sub> 1,03 (0,93...1,15) ↔ dekstrorfaan C <sub>min</sub> ei ole uuritud	Annust ei ole vaja kohandada.

<b>KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID (suukaudseks manustamiseks)</b>		
Amlodipiin Bepridiil Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Nisoldipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Võib oodata suukaudselt manustatavate kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsioonide suurenemist plasmas.  (soolte CYP3A4 ensüümi ja P-gp transporteri inhibeerimine)  Simepreviiri kontsentratsioon võib suureneeda tänu CYP3A4 kergele inhibeerimisele amlodipiini poolt ja CYP3A4 mõõdukale inhibeerimisele diltiaseemi ja verapamiili poolt.	Nende kaltsiumikanali blokaatorite suukaudsel manustamisel on vajalik ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine.
<b>GLÜKOKORTIKOIDID</b>		
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Võib eeldada simepreviiri kontsentratsiooni vähenemist plasmas.  (mõõdukas CYP3A4 ensüümi indutseerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos süsteemse deksametasooniga, sest samaaegsel manustamisel võib tulemuseks olla OLYSIO ravitoime kadumine.
Budesoniid Flutikasoon Metüül-prednisoloon Prednisoon	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>SEEDETRAKTI RAVIMID</b>		
<b>Antatsiidid</b>		
Alumiinium- või magneesium-hüdroksiid Kaltsiumkarbonaat	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid</b>		
Tsimetidiin Nisatidiin Ranitidiin	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>Seedetrakti motoorikat soodustav ravim</b>		
Tsisapriid	Ei ole uuritud. Tsisapriid võib põhjustada südame arütmiaid. Võimalik on tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine.  (CYP3A4 ensüümi inhibeerimine soolestikus)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos tsisapriidiga.
<b>Prootonpumba inhibiitorid</b>		
Omeprasool 40 mg	omeprasool AUC 1,21 (1,00...1,46) ↑ omeprasool C <sub>max</sub> 1,14 (0,93...1,39) ↑ omeprasool C <sub>min</sub> ei ole uuritud	Annust ei ole vaja kohandada.
Dekslansoprasool Esomeprasool Lansoprasool Pantoprasool Rabeprasool	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.

<b>HCV RAVIMID</b>		
<b>Viirusvastased ained</b>		
Daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas	daklatasviir AUC 1,96 (1,84...2,10) ↑ daklatasviir C <sub>max</sub> 1,50 (1,39...1,62) ↑ daklatasviir C <sub>min</sub> 2,68 (2,42...2,98) ↑ simepreviir AUC 1,44 (1,32...1,56) ↑ simepreviir C <sub>max</sub> 1,39 (1,27...1,52) ↑ simepreviir C <sub>min</sub> 1,49 (1,33...1,67) ↑	Daklatasviiri või OLYSIO annuseid ei ole vaja kohandada.
Ledipasviir <sup>2</sup> 90 mg üks kord ööpäevas	ledipasviir AUC 1,75 (1,56...1,96) ↑ ledipasviir C <sub>max</sub> 1,64 (1,45...1,86) ↑ ledipasviir C <sub>min</sub> 1,74 (1,55...1,97) ↑ simepreviir AUC 3,05 (2,43...3,84) ↑ simepreviir C <sub>max</sub> 2,34 (1,95...2,81) ↑ simepreviir C <sub>min</sub> 4,69 (3,40...6,47) ↑	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos ledipasviiri sisaldava ravimpreparaadiga.
Sofosbuviiir <sup>3</sup> 400 mg üks kord ööpäevas	sofosbuviiir AUC 3,16 (2,25...4,44) ↑ sofosbuviiir C <sub>max</sub> 1,91 (1,26...2,90) ↑ sofosbuviiir C <sub>min</sub> ei ole uuritud GS-331007 AUC 1,09 (0,87...1,37) ↔ GS-331007 C <sub>max</sub> 0,69 (0,52...0,93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> ei ole uuritud simepreviir AUC 0,94 (0,67...1,33) ↔ simepreviir C <sub>max</sub> 0,96 (0,71...1,30) ↔ simepreviir C <sub>min</sub> ei ole uuritud	Farmakokineetilises alamuuringus täheldatud sofosbuviiiri ekspositsiooni suurenemine ei oma kliinilist tähtsust.
<b>TAIMSED RAVIMID</b>		
Piimohakas ( <i>Silybum marianum</i> )	Ei ole uuritud. Võib oodata simepreviiri kontsentratsiooni suurenemist plasmas.  (CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos piimohakaga.
Naistepunaürt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ei ole uuritud. Võib oodata simepreviiri kontsentratsiooni olulist vähenemist plasmas.  (CYP3A4 ensüümi indutseerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos naistepunaürti sisaldavate ravimitega, sest samaaegsel manustamisel võib tulemuseks olla OLYSIO ravitoime kadumine.
<b>HIV RAVIMID</b>		
<b>Retroviirusvastane aine – CCR5 antagonist</b>		
Maravirok	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	OLYSIO manustamisel koos maravirokiga ei ole vaja kohandada kummagi ravimi annuseid.
<b>Retroviirusvastane aine – integraasi inhibiitor</b>		
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas	raltegraviir AUC 1,08 (0,85...1,38) ↑ raltegraviir C <sub>max</sub> 1,03 (0,78...1,36) ↔ raltegraviir C <sub>min</sub> 1,14 (0,97...1,36) ↑ simepreviir AUC 0,89 (0,81...0,98) ↔ simepreviir C <sub>max</sub> 0,93 (0,85...1,02) ↔ simepreviir C <sub>min</sub> 0,86 (0,75...0,98) ↓	Annust ei ole vaja kohandada.
Dolutegraviir	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.

<b>Retroviirusvastased ained – mitte-nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirens AUC 0,90 (0,85...0,95) ↔ efavirens C <sub>max</sub> 0,97 (0,89...1,06) ↔ efavirens C <sub>min</sub> 0,87 (0,81...0,93) ↔ simepreviir AUC 0,29 (0,26...0,33) ↓ simepreviir C <sub>max</sub> 0,49 (0,44...0,54) ↓ simepreviir C <sub>min</sub> 0,09 (0,08...0,12) ↓  (CYP3A4 ensüümi indutseerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos efavirensiga, sest samaaegsel manustamisel võib tulemuseks olla OLYSIO ravitoime kadumine.
Rilpiviriin 25 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriin AUC 1,12 (1,05...1,19) ↔ rilpiviriin C <sub>max</sub> 1,04 (0,95...1,13) ↔ rilpiviriin C <sub>min</sub> 1,25 (1,16...1,35) ↑ simepreviir AUC 1,06 (0,94...1,19) ↔ simepreviir C <sub>max</sub> 1,10 (0,97...1,26) ↑ simepreviir C <sub>min</sub> 0,96 (0,83...1,11) ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Teised NNRTId (delavirdiin, etraviriin, nevirapiin)	Ei ole uuritud. Oodata on simepreviiri kontsentratsiooni muutusi plasmas.  (CYP3A4 ensüümi indutseerimine [etraviriin või nevirapiin] või inhibeerimine [delavirdiin])	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos delavirdiini, etraviriini või nevirapiiniga.
<b>Retroviirusvastased ained – nukleosiid- või nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (N(t)RTI)</b>		
Tenofoviir disoproksiil fumarat 300 mg üks kord ööpäevas	tenofoviir AUC 1,18 (1,13...1,24) ↔ tenofoviir C <sub>max</sub> 1,19 (1,10...1,30) ↑ tenofoviir C <sub>min</sub> 1,24 (1,15...1,33) ↑ simepreviir AUC 0,86 (0,76...0,98) ↓ simepreviir C <sub>max</sub> 0,85 (0,73...0,99) ↓ simepreviir C <sub>min</sub> 0,93 (0,78...1,11) ↓	Annust ei ole vaja kohandada.
Teised NRTId (abakaviir, didanosiin, emtritsitabiin, lamivudiin, stavudiin, zidovudiin)	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>Retroviirusvastased ained – proteaasi inhibiitorid (PI)</b>		
Darunaviir/ ritonaviir <sup>4</sup> 800/100 mg üks kord ööpäevas	darunaviir AUC 1,18 (1,11...1,25) ↑ darunaviir C <sub>max</sub> 1,04 (0,99...1,10) ↔ darunaviir C <sub>min</sub> 1,31 (1,13...1,52) ↑ ritonaviir AUC 1,32 (1,25...1,40) ↑ ritonaviir C <sub>max</sub> 1,23 (1,14...1,32) ↑ ritonaviir C <sub>min</sub> 1,44 (1,30...1,61) ↑ simepreviir AUC 2,59 (2,15...3,11) ↑* simepreviir C <sub>max</sub> 1,79 (1,55...2,06) ↑* simepreviir C <sub>min</sub> 4,58 (3,54...5,92) ↑*  * darunaviir/ritonaviir + 50 mg simepreviiri võrreldes ainult 150 mg simepreviiriga.  (tugev CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos darunaviiri/ritonaviiriga.
Ritonaviir <sup>1</sup> 100 mg kaks korda ööpäevas	simepreviir AUC 7,18 (5,63...9,15) ↑ simepreviir C <sub>max</sub> 4,70 (3,84...5,76) ↑ simepreviir C <sub>min</sub> 14,35 (10,29...20,01) ↑  (tugev CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos ritonaviiriga.

Teised ritonaviir-võimendatud või võimendamata HIV PI-d (atasanaviir, (fos)amprenaviir, lopinaviir, indinaviir, nelfinaviir, Sakvinaviir, tipranaviir)	Ei ole uuritud. Oodata on simepreviiri kontsentratsiooni muutusi plasmas.  (CYP3A4 ensüümi indutseerimine või inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos mis tahes HIV PI-ga, nii koos ritonaviiriga kui ka ilma ritonaviirita.
Kobitsistaati sisaldavad ravimid	Ei ole uuritud. Oodata on simepreviiri kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmas.  (tugev CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos kobitsistaati sisaldavate ravimitega.
<b>HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORIDS</b>		
Rosuvastatiin 10 mg	rosuvastatiin AUC 2,81 (2,34...3,37) ↑ rosuvastatiin C <sub>max</sub> 3,17 (2,57...3,91) ↑ rosuvastatiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud  (OATP1B1/3, BCRP transporteri inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel OLYSIO'ga tuleb rosuvastatiini annust tiitrida ettevaatlikult ning kasutada väikseimat vajalikku annust, samal ajal jälgides patsiendi ohutust.
Pitavastatiin Pravastatiin	Ei ole uuritud. Oodata on pitavastatiini ja pravastatiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas.  (OATP1B1/3 transporteri inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel OLYSIO'ga tuleb pitavastatiini ja pravastatiini annust tiitrida ettevaatlikult ning kasutada väikseimat vajalikku annust, samal ajal jälgides patsiendi ohutust.
Atorvastatiin 40 mg	atorvastatiin AUC 2,12 (1,72...2,62) ↑ atorvastatiin C <sub>max</sub> 1,70 (1,42...2,04) ↑ atorvastatiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud 2-OH-atorvastatiin AUC 2,29 (2,08...2,52) ↑ 2-OH-atorvastatiin C <sub>max</sub> 1,98 (1,70...2,31) ↑ 2-OH-atorvastatiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud  (OATP1B1/3 transporteri ja/või CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)  Simepreviiri kontsentratsioon võib suureneda tänu OATP1B1 inhibeerimisele atorvastatiini poolt.	Samaaegsel manustamisel OLYSIO'ga tuleb atorvastatiini annust tiitrida ettevaatlikult ning kasutada väikseimat vajalikku annust, samal ajal jälgides patsiendi ohutust.
Simvastatiin 40 mg	simvastatiin AUC 1,51 (1,32...1,73) ↑ simvastatiin C <sub>max</sub> 1,46 (1,17...1,82) ↑ simvastatiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud simvastatiinhape AUC 1,88 (1,63...2,17) ↑ simvastatiinhape C <sub>max</sub> 3,03 (2,49...3,69) ↑ simvastatiinhape C <sub>min</sub> ei ole uuritud  (OATP1B1 transporteri ja/või CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel OLYSIO'ga tuleb simvastatiini annust tiitrida ettevaatlikult ning kasutada väikseimat vajalikku annust, samal ajal jälgides patsiendi ohutust.

Lovastatiin	Ei ole uuritud. Oodata on lovastatiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas.  (OATP1B1 transporteri ja/või CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel OLYSIO'ga tuleb lovastatiini annust tiitrida ettevaatlikult ning kasutada väikseimat vajalikku annust, samal ajal jälgides patsiendi ohutust.
Fluvastatiin	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>HORMONAALSED RASESTUMISVASTASED PILLID</b>		
Etünüül-östradiool ja noretindroon 0,035 mg üks kord ööpäevas/ 1 mg üks kord ööpäevas	etünüülöstradiool AUC 1,12 (1,05...1,20) ↔ etünüülöstradiool C <sub>max</sub> 1,18 (1,09...1,27) ↑ etünüülöstradiool C <sub>min</sub> 1,00 (0,89...1,13) ↔ noretindroon AUC 1,15 (1,08...1,22) ↔ noretindroon C <sub>max</sub> 1,06 (0,99...1,14) ↔ noretindroon C <sub>min</sub> 1,24 (1,13...1,35) ↑	Annust ei ole vaja kohandada.
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
Tsöklosporiin 100 mg  patsiendile individuaalselt määratud annus <sup>5</sup>	tsüklosporiin AUC 1,19 (1,13...1,26) ↑ tsüklosporiin C <sub>max</sub> 1,16 (1,07...1,26) ↑ tsüklosporiin C <sub>min</sub> ei ole uuritud simepreviir AUC 5,68 (3,58...9,00) ↑ <sup>6</sup> simepreviir C <sub>max</sub> 4,53 (3,05...6,74) ↑ <sup>6</sup> simepreviir C <sub>min</sub> ei ole uuritud <sup>6</sup>  (OATP1B1/3, P-gp ja CYP3A inhibeerimine tsüklosporiini poolt)	OLYSIO't ei ole soovitatav manustada koos tsüklosporiiniga.
Takroliimus 2 mg  patsiendile individuaalselt määratud annus <sup>5</sup>	takroliimus AUC 0,83 (0,59...1,16) ↓ takroliimus C <sub>max</sub> 0,76 (0,65...0,90) ↓ takroliimus C <sub>min</sub> ei ole uuritud simepreviir AUC 1,90 (1,37...2,63) ↑ <sup>7</sup> simepreviir C <sub>max</sub> 1,85 (1,40...2,46) ↑ <sup>7</sup> simepreviir C <sub>min</sub> ei ole uuritud <sup>7</sup>  (OATP1B1 inhibeerimine takroliimuse poolt)	OLYSIO ja takroliimuse samaaegsel manustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust kohandada. Soovitatav on jälgida takroliimuse kontsentratsioone veres.
Siroliimus	Ei ole uuritud. Võib esineda siroliimuse kontsentratsiooni vähest suurenemist või vähenemist.	Soovitatav on jälgida siroliimuse kontsentratsioone veres.
<b>NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID</b>		
Metadoon <sup>8</sup> 30...150 mg üks kord ööpäevas, individuaalne annus	R(-) metadoon AUC 0,99 (0,91...1,09) ↔ R(-) metadoon C <sub>max</sub> 1,03 (0,97...1,09) ↔ R(-) metadoon C <sub>min</sub> 1,02 (0,93...1,12) ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Buprenorfiin Naloksoon	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.

<b>FOSFODIESTERAAS TÜÜP 5 INHIBIITORID</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Ei ole uuritud. Võib oodata PDE-5 inhibiitorite kontsentratsioonide vähest suurenemist.  (soolte CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)  Võimalik on simepreviiri kontsentratsiooni kerge suurenemine tänu OATP1B1 kergele inhibeerimisele sildenafili poolt.	OLYSIO manustamisel koos sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga annusega erektsioonihäire näidustusel ei ole annuseid vaja kohandada.  PDE-5 inhibiitori annuse kohandamine võib olla vajalik, kui OLYSIO't manustatakse koos sildenafili või tadalafiliga järjepidevalt sellistes annustes, mida kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooni raviks. Kaaluge ravi alustamist PDE-5 inhibiitori väikseima annusega, suurendades annust vastavalt vajadusele ja sobiva kliinilise jälgimise foonil.
<b>RAHUSTID/ANKSIOLÜÜTIKUMID</b>		
Midasolaam <i>Suukaudne:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenoosne:</i> 0,025 mg/kg	<i>Suukaudne:</i> midasolaam AUC 1,45 (1,35...1,57) ↑ midasolaam C <sub>max</sub> 1,31 (1,19...1,45) ↑ midasolaam C <sub>min</sub> ei ole uuritud  <i>Intravenoosne:</i> midasolaam AUC 1,10 (0,95...1,26) ↑ midasolaam C <sub>max</sub> 0,78 (0,52...1,17) ↓ midasolaam C <sub>min</sub> ei ole uuritud  (soolte CYP3A4 ensüümi kerge inhibeerimine)	Midasolaami kontsentratsioonid plasmas ei muutunud, kui ravimit manustati intravenoosselt, sest simepreviir ei inhibeerinud maksa CYP3A4. Nõutav on ettevaatus, kui seda kitsa terapeutilise vahemikuga ravimit manustatakse koos OLYSIO'ga suukaudselt.
Triasolaam (suukaudne)	Ei ole uuritud. Võib oodata triasolaami kontsentratsiooni vähest suurenemist.  (soolte CYP3A4 ensüümi inhibeerimine)	Nõutav on ettevaatus, kui seda kitsa terapeutilise vahemikuga ravimit manustatakse koos OLYSIO'ga suukaudselt.
<b>STIMULANDID</b>		
Metüülfenidaat	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole oodata.	Annust ei ole vaja kohandada.



Noole suund (↑ = suurenemine, ↓ = vähenemine, ↔ = muutuseta) iga farmakokineetilise omaduse juures põhineb geomeetrilise keskmise väärtuse 90% usaldusintervallil, olles kas vahemikus 0,80...1,25 (↔), vähem (↓) või rohkem (↑).

- 1 See koostoimeuuring viidi läbi annustega, mis olid simepreviiri soovitatavast annusest suuremad, et hinnata samaaegselt manustatava ravimi maksimaalset toimet. Annustamissoovitused kehtivad simepreviiri soovitatava annuse kohta, mis on 150 mg üks kord ööpäevas.
- 2 Ravimpreparaadi koostoimeid simepreviiriga hinnati II faasi farmakokineetika uuringus 20-l HCV-infektsiooniga patsiendil.
- 3 Võrdlus põhineb varasemal kontrolluuringul. Ravimi koostoimet simepreviiriga hinnati farmakokineetika alamuuringus II faasi uuringute raames 22-l HCV infektsiooniga patsiendil.
- 4 Koostoimeuuringus oli simepreviiri annus koos darunaviiri/ ritonaviiriga manustamisel 50 mg, võrreldes annusega 150 mg simepreviiri monoterapias rühmas.
- 5 Arsti äranägemise järgi konkreetsele patsiendile määratud individuaalne annus, mis on kooskõlas kohaliku kliinilise praktikaga.
- 6 Võrdluse aluseks on varasemad kontrollrühmad. Andmed pärinevad 9-lt II faasi uuringus osalenud HCV infektsiooniga, maksasiirdamise läbinud patsiendilt.
- 7 Võrdluse aluseks on varasemad kontrollrühmad. Andmed pärinevad 11-lt II faasi uuringus osalenud HCV infektsiooniga, maksasiirdamise läbinud patsiendilt.
- 8 Koostoimeid simepreviiri ja selle ravimi vahel hinnati farmakokineetilistes uuringutes opioidsõltuvatel täiskasvanutel, kes olid stabiilsel metadoonsäilitusravil.
- \* Ketokonasool: ootab edasist ATC klassifitseerimist.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Puuduvad adekvaatsed kontrollitud uuringud simepreviiri kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsetes on täheldatud reproduktiivsust kahjustavat toimet (vt lõik 5.3). OLYSIO't tohib kasutada raseduse ajal või fertiilses eas naistel üksnes juhul kui kasu õigustab riski. Fertiilses eas naispatsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kuna CHC raviks peab OLYSIO't manustama koos teiste ravimitega, siis vastunäidustused ja hoiatused, mis kehtivad nendele ravimitele, kehtivad ühtlasi ka nende kasutamisel osana OLYSIO kombinatsioonravist (vt lõik 4.3).

Kõigil ribaviriinile eksponeeritud loomaliikidel on leitud olulisi teratogeenseid ja/või embrüotsiidseid toimeid. Tuleb olla äärmiselt hoolikas, et ära hoida naispatsientide rasestumist ning meespatsientide naispartnerite rasestumist. Fertiilses eas naispatsiendid ja fertiilses eas naispartneriga meespatsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ribaviriin-ravi ajal ja pärast ribaviriin-ravi lõpetamist sellise aja jooksul, mis on täpsustatud ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttes.

### Imetamine

Ei ole teada, kas simepreviir või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Lakteerivatele rottidele manustatud simepreviiri leiti imetatava järglaspõlvkonna plasmas, mis oli ilmselt tingitud simepreviiri eritumisest rinnapiima (vt lõik 5.3). Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/mitte alustada OLYSIO ravi, lähtudes imetamise kasulikkusest lapsele ja ravi kasulikkusest emale.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed simepreviiri mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei täheldatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

OLYSIO ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. OLYSIO kombinatsioonravi teiste CHC ravimitega võib mõjutada patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Lugege samaaegselt manustatavate ravimite omaduste kokkuvõtet nende mõju kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Simepreviiri üldine ohutusprofiil põhineb andmetel, mis on saadud 580 HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsiendilt, kes said simepreviiri kombinatsioonis sofosbuviiriga, koos ribaviriiniga või ilma (koondandmed II kliinilise faasi uuringust HPC2002 ja III faasi kliinilistest uuringutest HPC3017 ja HPC3018) ning 1486 HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsiendilt, kes said simepreviiri (või platseebot) kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga (koondandmed II faasi kliinilistest uuringutest C205 ja C206 ning III faasi kliinilistest uuringutest C208, C216 ja HPC3007).

Simepreviiri ohutusprofiilid HCV 4. genotüübi infektsiooniga ja HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel olid võrreldavad, sõltumata sellest, kas kombinatsioonravi toimus sofosbuviiriga või alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

### *Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviiriga*

Simepreviiri ohutusprofiil kombinatsioonis sofosbuviiriga HCV 1. genotüübi infektsiooniga ja maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita patsientidel põhineb koondandmetel, mis on saadud II faasi uuringust HPC2002 ja III faasi uuringutest HPC3017 ja HPC3018, mis hõlmasid 472 patsienti, kes said simepreviiri koos sofosbuviiriga, ilma ribaviriiniga (155, 286 ja 31 patsienti said ravi vastavalt 8, 12 või 24 nädala jooksul) ja 108 patsienti, kes said simepreviiri koos sofosbuviiri ja ribaviriiniga (54 patsienti kummaski rühmas, kes said ravi 12 või 24 nädala jooksul).

Enamus teatatud kõrvaltoimetest olid 1. raskusastmega. 2. ja 3. raskusastme kõrvaltoimetest teatati vastavalt 3,5% (n = 10) ja 0,3% (n = 1) patsientidest, kes said 12 nädala jooksul simepreviiri koos sofosbuviiriga; 4. raskusastme kõrvaltoimetest ei teatatud. Patsientidel, kes said simepreviiri koos sofosbuviiriga 24 nädala jooksul, 2. või 3. astme kõrvaltoimetest ei teatatud; ühel patsiendil (3,2%) esines 4. astme kõrvaltoime (bilirubiini taseme tõus veres). Tõsistest kõrvaltoimetest ei teatatud.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks (esinemissagedus  $\geq$  5% 12- või 24-nädalase ravi järel) olid lööve, kihelus, kõhukinnisus ja valgustundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.4).

12-nädalase ravi rühmas katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu üks patsient (0,3%); 24-nädalase ravi rühmas kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist ei esinenud.

### *Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga*

Simepreviiri ohutusprofiil kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel põhineb koondandmetel, mis on saadud II faasi uuringutest ja III faasi uuringutest C205, C206, C208, C216 ja HPC3007, mis hõlmasid 924 patsienti, kes said simepreviiri 150 mg üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul ja 540 patsienti, kes said platseebot koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

III faasi ühendatud ohutusandmete järgi olid enamik kõrvaltoimetest, millest teatati 12-nädalase simepreviir-ravi ajal, raskuselt 1. või 2. astme kõrvaltoimed. 3. või 4. astme kõrvaltoimetest teatati 3,1%-l patsientidest, kes said simepreviiri koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga *versus* 0,5%-l patsientidest, kes said platseebot koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 0,3% simepreviir-ravi saanutest (2 valgustundlikkuse juhtu vajasisid haiglaravi) ning mitte ühelgi patsiendil, kes oli saanud raviks platseebot koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Esimese 12 ravinädala jooksul olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks (esinemissagedusega  $\geq$  5%) iiveldus, lööve, kihelus, düspnoe, vere bilirubiinitaseme tõus ja valgustundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.4).

Simepreviir-ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu esines 0,9% patsientidest, kes said simepreviiri koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati simepreviiri ja sofosbuviri kombinatsioonravi või simepreviiri ja alfapeginterferooni ning ribaviriini kombinatsioonravi ajal HCV 1. genotüübi infektsiooniga täiskasvanud patsientidel. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 5: Kõrvaltoimed, mis tuvastati simepreviiri ja sofosbuviri kombinatsioonravi ajal või simepreviiri ja alfapeginterferooni ning ribaviriini kombinatsioonravi ajal<sup>1</sup>**

Organsüsteemi klass Esinemissageduse kategorია	simepreviir + sofosbuviri		simepreviir + alfapeginterferoon + ribaviriin N = 781
	12 nädalat N = 286	24 nädalat N = 31	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>			
väga sage			düspnoe*
<i>Seedetrakti häired:</i>			
väga sage			iiveldus
sage	kõhukinnisus	kõhukinnisus	kõhukinnisus
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>			
sage	bilirubiini taseme tõus veres*	bilirubiini taseme tõus veres*	bilirubiini taseme tõus veres*
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>			
väga sage		lööve*	lööve*, kihelus*
sage	lööve*, kihelus*, valgustundlikkus- reaktsioon*	kihelus*, valgustundlikkus- reaktsioon*	valgustundlikkus- reaktsioon*

<sup>1</sup> Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviriiga: koondandmed uuringutest HPC2002, HPC3017 ja HPC3018 (12 nädalat) või uuringust HPC2002 (24 nädalat); simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga: koondandmed III faasi uuringutest C208, C216 ja HPC3007 (esimesed 12 ravinädalat).

\* detailsem teave vt allpool

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Lööve ja kihelus*

Enamus lööbe ja kiheluse juhtudest simepreviiriga ravitud patsientidel olid kerge või mõõduka raskusastmega (1. või 2. aste).

Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviriiga: lööbest ja kihelusest teatati vastavalt 8,0%-l ja 8,4%-l 12-nädalast ravi saanud patsientidest võrreldes vastavalt 12,9%-ga ja 3,2%-ga 24-nädalast ravi saanud patsientidest (kõik astmed). 3. astme lööbest teatati ühel patsiendil (0,3%; 12-nädalase ravi rühm), kes seetõttu katkestas ravi; ühelgi patsiendil ei esinenud 4. astme löövet. Ühelgi patsiendil ei esinenud 3. või 4. astme kihelust; kiheluse tõttu ei katkestanud ravi ükski patsient.

Uuringus HPC2002 teatati lööbest (koondmõiste) 10,7%-l patsientidest, kes said 12 nädala jooksul simepreviiri ja sofosbuviri ilma ribaviriinita, võrreldes 20,4%-ga patsientidest, kes said 12 nädala jooksul simepreviiri ja sofosbuviri koos ribaviriiniga.

Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga: 12-nädalase simepreviir-ravi jooksul teatati lööbest ja kihelusest 21,8% ja 21,9% simepreviir-ravi saanud patsiendil, võrreldes 16,6% ja 14,6%-ga platseebot saanud patsientidest (kõik raskusastmed, III faasi koondandmed). 3. astme lööve või kihelus esines vastavalt 0,5% ja 0,1% simepreviir-ravi saanud patsientidest. Simepreviir-ravi saanutest lõpetas lööbe või kiheluse tõttu simepreviir-ravi 0,8% ja 0,1%, võrreldes 0,3% ja 0%-ga platseebot saanud patsientidest.

#### *Vere bilirubiinitaseme tõus*

Simepreviiriga ravitud patsientidel teatatud direktse ja indirektse bilirubiini taseme tõusud veres olid enamasti kerge või mõõduka raskusastmega. Bilirubiinitaseme tõusuga ei kaasnenud üldjuhul transaminaaside aktiivsuse tõusu ja bilirubiinitasemed normaliseerusid pärast ravi lõpetamist.

Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviiriga: „bilirubiini taseme tõusust veres“ teatati 1,0%-l 12-nädalast ravi saanud patsientidest ja 3,2%-l 24-nädalast ravi saanud patsientidest (kõik raskusastmed). 2. astme „bilirubiini taseme tõusust veres“ teatati ühel patsiendil (0,3%), kes sai 12-nädalast ravi. 3. astme kõrvaltoime juhtudest ei teatatud. Ühel patsiendil (3,2%), kes sai 24-nädalast ravi, esines 4. astme „bilirubiini taseme tõus veres“. „Bilirubiini taseme tõus veres“ ei põhjutanud ühelgi patsiendil ravi katkestamist.

Uuringus HPC2002 teatati bilirubiinitaseme tõusust 0% patsientidest, kes said 12-nädalast ravi simepreviiri ja sofosbuviiriga, ilma ribaviriiniga, võrreldes 9,3%-ga patsientidest, kes said 12-nädalast ravi simepreviiri ja sofosbuviiriga, koos ribaviriiniga.

Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga: 12-nädalase simepreviir-ravi kestel teatati „bilirubiini taseme tõusust veres“ 7,4%-l simepreviir-ravi saanutest võrreldes 2,8%-ga platseebot saanud patsientidest (kõik raskusastmed, III faasi koondandmed). Simepreviir-ravi saanud patsientide seas teatati 3. või 4. astme bilirubiinisalduse suurenemisest vastavalt 2%-l ja 0,3%-l (III faasi uuringute koondandmed). Simepreviir-ravi katkestamine bilirubiinitaseme tõusu tõttu oli harv (0,1%; n = 1).

#### *Valgustundlikkusreaktsioonid*

Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviiriga: valgustundlikkusreaktsioonidest teatati 3,1% simepreviiriga ravitud patsientidest, kes said ravi 12 nädala jooksul, võrreldes 6,5%-ga patsientidest, kes said ravi 24 nädala jooksul (kõik raskusastmed). Valgustundlikkusreaktsioonid olid enamasti kerge raskusastmega (1. aste); 2. astme valgustundlikkusreaktsioonist teatati kahel patsiendil (0,7%), kes said ravi 12 nädala jooksul. 3. või 4. astme valgustundlikkusreaktsioonidest ei teatatud ja ükski patsient ei katkestanud ravi valgustundlikkusreaktsiooni tõttu.

Uuringus HPC2002 teatati valgustundlikkusreaktsioonidest (koondmõiste) 7,1%-l patsientidest, kes said 12-nädalast ravi simepreviiri ja sofosbuviiriga, ilma ribaviriiniga, võrreldes 5,6%-ga patsientidest, kes said 12-nädalast ravi simepreviiri ja sofosbuviiriga, koos ribaviriiniga.

Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga: 12-nädalase simepreviir-ravi kestel teatati valgustundlikkusreaktsioonist 4,7%-l simepreviir-ravi saanutest võrreldes 0,8%-ga platseebot saanud patsientidest (kõik raskusastmed, III faasi koondandmed). Enamik valgustundlikkusreaktsioonidest simepreviir-ravi saanutel olid raskuselt kerged kuni mõõdukad (aste 1 või aste 2); 0,3%-l simepreviir-ravi saanud patsientidest esines tõsiseid valgustundlikkusreaktsioone, mille tõttu oli vajalik haiglaravi (vt lõik 4.4).

#### *Düspnoe*

Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga: simepreviir-ravi esimese 12 nädala jooksul teatati düspnoest 11,8%-l simepreviir-ravi saanutest võrreldes 7,6%-ga platseebot saanud patsientidest (kõik raskusastmed, III faasi koondandmed). Teatati üksnes 1. ja 2. astme kõrvaltoimetest, mille tõttu ei tekkinud vajadus ravi katkestamiseks ühegi uuringuravimi lõikes. Patsientidel vanusega > 45 eluaasta teatati düspnoest 16,4%-l simepreviir-ravi saanutest ning 9,1%-l platseebot saanud patsientidest (kõik raskusastmed, III faasi koondandmed).

#### *Südamearütmiaid*

OLYSIO kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiriga ja samaaegselt koos amiodarooniga on esinenud bradükardia juhtusid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Kõrvalekalded laboratoorseset analüüsides

##### *Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviiriga*

Simepreviiri ja sofosbuviiri kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines ravist tingitud kõrvalekaldeid amülaasi ja lipaasi tasemetes (tabel 6). Amülaasi ja lipaasi tasemetes tõusud olid mööduvad ja raskusastmelt enamasti kerged või mõõdukad. Amülaasi ja lipaasi elevatsioonidega ei kaasnud pankreatiiti.

**Tabel 6: Ravist tingitud laboratoorsed kõrvalekalded amülaasi ja lipaasi tasemetes patsientidel, kes said 12 või 24 nädala jooksul simepreviiri kombinatsioonis sofosbuviiriga (12 nädalat: koondandmed uuringutest HPC2002, HPC3017 ja HPC3018; 24 nädalat: uuring HPC2002)**

Laboratoorne näitaja	WHO toksilisuse vahemik <sup>1</sup>	simepreviir + sofosbuviir 12 nädalat N = 286 n (%)	simepreviir + sofosbuviir 24 nädalat N = 31 n 1(%)
Biokeemiline analüüs			
Amülaas			
1. aste	$\geq 1,1$ kuni $\leq 1,5$ x ULN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
2. aste	$> 1,5$ kuni $\leq 2,0$ x ULN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
3. aste	$> 2,0$ kuni $\leq 5,0$ x ULN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipaas			
1. aste	$\geq 1,1$ kuni $\leq 1,5$ x ULN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
2. aste	$> 1,5$ kuni $\leq 3,0$ x ULN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
3. aste	$> 3,0$ kuni $\leq 5,0$ x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
4. aste	$> 5,0$ x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> WHO halvima toksilisuse aste 1 kuni 4.

ULN = normi ülemine piir (*Upper Limit of Normal*)

*Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga*

Mõlemas ravirühmas ei esinenud erinevusi hemoglobiini, neutrofiilide ja trombotsüütide väärtustes. Ravist tingitud laboratoorsed kõrvalekalded, mida täheldati simepreviir-ravi saanutel suurema esinemissagedusega kui patsientidel, kes said raviks platseebot koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, on loetletud tabelis 7.

**Tabel 7: Ravist tingitud laboratoorsed kõrvalekalded, mida täheldati simepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga saanutel suurema esinemissagedusega (III faasi uuringute koondandmed, uuringud C208, C216 ja HPC3007; esimesed 12 ravinädalat)**

Laboratoorne näitaja	WHO toksilisuse vahemik <sup>1</sup>	simepreviir + alfapeginterferoon + ribaviriin N = 781 n (%)
Biokeemiline analüüs		
Alkaalne fosfataas		
1. aste	$\geq 1,25$ kuni $\leq 2,50$ x ULN	26 (3,3%)
2. aste	$> 2,50$ kuni $\leq 5,00$ x ULN	1 (0,1%)
Hüperbilirubineemia		
1. aste	$\geq 1,1$ kuni $\leq 1,5$ x ULN	208 (26,7%)
2. aste	$> 1,5$ kuni $\leq 2,5$ x ULN	143 (18,3%)
3. aste	$> 2,5$ kuni $\leq 5,0$ x ULN	32 (4,1%)
4. aste	$> 5,0$ x ULN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> WHO halvima toksilisuse aste 1 kuni 4.

ULN = normi ülemine piir (*Upper Limit of Normal*)

Teised patsientide erirühmad

*HIV-1 koinfektsiooniga patsiendid*

Simepreviiri ja alfapeginterferooni ning ribaviriini kombinatsiooni ohutusprofiil on võrreldav HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel nii HIV-1 koinfektsiooni olemasolul kui ka puudumisel.

Aasia päritolu patsiendid

Aasia päritolu patsientidel Hiinas ja Lõuna-Koreas läbi viidud III faasi uuringus oli OLYSIO 150 mg ja alfapeginterferooni ning ribaviriini kombinatsiooni ohutusprofiil võrreldav globaalsete uuringute

III faasi koondpopulatsiooni kuuluvate Aasiast mittepärinevate patsientidega, erandiks oli „vere bilirubiinitaseme tõusu“ juhtude suurem esinemissagedus (vt tabel 8).

**Tabel 8:** „Vere bilirubiinitaseme tõusu“ juhud Aasia päritolu patsientidel III faasi uuringus HPC3005 versus koondandmed III faasi uuringutest C208, C216 ja HPC3007, milles patsiendid said ravi simepreviiri või platseeboga kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga (esimesed 12 ravinädalat)

Bilirubiini taseme tõus veres	III faasi uuring Aasia päritolu patsientidel		III faasi uuringute koondandmed	
	simepreviir + alfapeginterferoon + ribaviriin N = 152 n (%)	platseebo + alfapeginterferoon + ribaviriin N = 152 n (%)	simepreviir + alfapeginterferoon + ribaviriin N = 781 n (%)	platseebo + alfapeginterferoon + ribaviriin N = 397 n (%)
Kõik astmed	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
3. aste	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
4. aste	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Sellega seotud ravi katkestamised	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Simepreviiri ja alfapeginterferooni ning ribaviriini manustamise ajal täheldatud direkte ja indirekte bilirubiini tasemete tõusuga ei kaasnenud üldjuhul maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu ning näidud normaliseerusid pärast ravi lõppu.

#### *Maksakahjustus*

Raske maksakahjustusega patsientidel on ekspositsioon simepreviirile oluliselt suurenenud (vt lõik 5.2). On täheldatud tendentsi, et bilirubiini taseme suurenemise esinemissagedus suureneb koos ekspositsiooni suurenemisega simepreviirile plasmas. Bilirubiini taseme tõusu ei ole seostatud ühegi ohtliku maksa kõrvaltoimega. Kuid turuletulekujärgselt on OLYSIO kombinatsioonravi ajal teatatud maksa dekompensatsiooni ja maksapuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Kaugelearenenud fibroosiga haigetel, kes saavad kombinatsioonravi simepreviiri ja alfapeginterferooni ning ribaviriiniga, on sagedamini teatatud aneemiast.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Simepreviiri üleannustamise kogemus inimestel on vähene. Tervetel täiskasvanutel, kellele anti ühekordseid annuseid kuni 600 mg või üks kord ööpäevas manustatavaid korduvaid annuseid kuni 400 mg viie päeva jooksul ning HCV infektsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes said 200 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, olid kõrvaltoimed kooskõlas nendega, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes soovitava annuse kasutamisel (vt lõik 4.8).

OLYSIO üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot. OLYSIO üleannustamisel on soovitatav rakendada tavalisi toetavaid meetmeid ja jälgida patsiendi kliinilist seisundit.

Simepreviiri seonduvus valkudega on ülitugev, mistõttu ei ole tõenäoline, et dialüüsi abil saaks simepreviiri olulisel määral organismist eemaldada (vt lõik 5.2).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AE14.

#### Toimemehhanism

Simepreviir on viiruse replikatsiooniks hädavajaliku aine, HCV NS3/4A seriinproteaasi spetsiifiline inhibiitor. Biokeemilistes uuringutes inhibeeris simepreviir rekombinantse 1a ja 1b genotüübi HCV NS3/4A proteaaside proteolüütilist toimet, kusjuures keskmised  $K_i$  väärtused olid vastavalt 0,5 nM ja 1,4 nM.

#### Viirusvastane toime *in vitro*

Simepreviiri efektiivse kontsentratsiooni ( $EC_{50}$  ja  $EC_{90}$ ) väärtuste mediaan HCV 1b genotüübi replikoni suhtes olid vastavalt 9,4 nM (7,05 ng/ml) ja 19 nM (14,25 ng/ml). HCV-PI raviga mitte kokku puutunud 1a genotüübi ja 1b genotüübi patsientidelt saadud NS3 järjestusi kodeerivate kimäärsete replikonide puhul olid simepreviiri  $EC_{50}$  väärtuste keskmised kordsed muutused (FC, *folding change*) võrreldes referents-1b genotüübi replikoniga vastavalt 1,4 (N = 78) ja 0,4 (N = 59). Ravielselt Q80K polümorfismiga 1a ja 1b genotüüpide isolaatide puhul olid simepreviiri  $EC_{50}$  keskmised FC väärtused vastavalt 11 (N = 33) ja 8,4 (N = 2). Keskmised simepreviiri FC väärtused testitud 2. genotüübi ja 3. genotüübi ravieelsete isolaatide suhtes olid vastavalt 25 (N = 4) ja 1014 (N = 2). Keskmised simepreviiri FC väärtused 4a genotüübi, 4d genotüübi ja mõne teise 4. genotüübi ravieelsete isolaatide suhtes olid vastavalt 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) ja 0,8 (N = 29). 50% inimseerumi juuresolul vähenes simepreviiri replikoni aktiivsus 2,4 korda. *In vitro* kombinatsioon simepreviirist koos interferooni, ribaviriini, NS5A või NS5B inhibiitoritega andis tulemuseks aditiivseid või sünergilisi toimeid.

#### Viirusvastane toime *in vivo*

Lühiajalise simepreviiri monoterapia andmed uuringutest C201 (1 genotüüp) ja C202 (2., 3., 4., 5. ja 6. genotüüp) patsientidel, kes said 7 päeva jooksul simepreviiri annuseid 200 mg üks kord ööpäevas, on kokku võetud tabelis 9.

**Tabel 9: Viirusvastane toime monoterapial simepreviiri annusega 200 mg (uuringud C201 ja C202)**

Genotüüp	HCV RNA keskmine (SE) muutus päeval 7/8 ( $\log_{10}$ RÜ/ml)
1. genotüüp (N = 9)	-4,18 (0,158)
2. genotüüp (N = 6)	-2,73 (0,71)
3. genotüüp (N = 8)	-0,04 (0,23)
4. genotüüp (N = 8)	-3,52 (0,43)
5. genotüüp (N = 7)	-2,19 (0,39)
6. genotüüp (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Resistentsus

##### *Resistentsus rakukultuuris*

Resistentsust simepreviirile kirjeldati HCV 1a ja 1b genotüübireplikoni sisaldavatel rakkudel. Üheksakümmend kuus protsenti simepreviir-selektiivsetest 1. genotüüp replikonidest kandis ühte või mitut aminohappeasendust NS3 proteaasi positsioonidel 43, 80, 155, 156 ja/või 168, kusjuures kõige sagedamini täheldati asendusi NS3 positsioonil D168. Lisaks hinnati resistentsust simepreviirile HCV 1a ja 1b genotüübi replikonikatsetes, kasutades kohtsuunatud mutatsioone ja NS3 järjestusi kodeerivaid kimäärseid replikone, mis olid saadud kliinilistest isolaatidest. Aminohappeasendused NS3 positsioonidel 43, 80, 122, 155, 156 ja 168 vähendasid simepreviiri aktiivsust *in vitro*. Asendusi nagu D168V või A ning R155K seostati tavaliselt ulatusliku tundlikkuse vähenemisega simepreviiri suhtes *in vitro* (efektiivse kontsentratsiooni ( $EC_{50}$ ) FC > 50), samas kui teised asendused, nt Q80K või R, S122R ja D168E andsid *in vitro* kerge resistentsuse taseme (efektiivse kontsentratsiooni ( $EC_{50}$ ) FC vahemikus 2...50). Ülejäänud asendused, nt Q80G või L, S122G, N või T ei vähendanud simepreviiri

toimet (efektiivse kontsentratsiooni ( $EC_{50}$ )  $FC \leq 2$ ). Aminohappeasendused NS3 positsioonidel 80, 122, 155 ja/või 168, mille *in vitro* resistentsuse tase simepreviirile oli eraldi võttes madal, vähendasid simepreviiri toimet rohkem kui 50-kordselt, kui need esinesid kombinatsioonides.

#### Resistentsus kliinilistes uuringutes

Analüüsidest koondandmeid patsientidelt, kes said raviks 150 mg simepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga ja ei saavutanud püsivat viroloogilist ravivastust kontrollitud II ja III faasi kliinilistes uuringutes (uuringud C205, C206, C208, C216, HPC3007), täheldati 180 patsiendil 197-st (91%) uusi aminohappeasendusi NS3 positsioonidel 80, 122, 155 ja/või 168. Kõige sagedamini esines nendel positsioonidel asendusi D168V ja R155K, kas üksi või kombinatsioonides teiste mutatsioonidega (vt tabel 10). Neist tekkinud asendustest enamuse puhul on rakukultuuri replikonikatsetes näidatud, et need vähendavad simepreviiri HCV-vastast aktiivsust.

Patsientidel, kes ei saavutanud püsivat viroloogilist ravivastust, täheldati simepreviiri ravitekkete aminohappeasenduste puhul HCV 1. genotüübi alatüübile spetsiifilist mustrit. Patsientidel, kellel oli HCV 1a genotüüp, tekkisid ülekaalukalt kas R155K üksi või kombinatsioonis teiste aminohappeasendustega NS3 positsioonidel 80, 122 ja/või 168, samas kui patsientidel HCV 1b genotüübiga tekkis kõige sagedamini D168V asendus (vt tabel 10). Ravielse Q80K aminohappe asendusega ja HCV 1a genotüübiga patsientidel täheldati ravi ebaõnnestumisel kõige sagedamini R155K asenduse teket.

**Tabel 10: Ravitekked aminohappeasendused II ja III faasi koanduuringutes: patsiendid, kes ei saavutanud püsivat ravivastust 150 mg simepreviiri, alfapeginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga**

Uued aminohappeasendused NS3-s	Kõik HCV genotüübid N = 197 % (n)	1a genotüüp <sup>1</sup> N = 116 % (n)	1b genotüüp N = 81 % (n)
Mis tahes asendus NS3 positsioonidel 43, 80, 122, 155, 156 või 168 <sup>2</sup>	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Vähem kui 10%	Vähem kui 10%	Vähem kui 10%

<sup>1</sup> Siia võib kuuluda ka paar patsienti, kelle HCV genotüüp ei ole 1a/1b.

<sup>2</sup> Üksi või kombinatsioonis teiste asendustega (sisaldab kombinatsioone).

<sup>3</sup> Asendusi täheldati ainult kombinatsioonis teiste uute asendustega ühel või mitmel NS3 positsioonil (80, 122, 155 ja/või 168).

<sup>4</sup> Nende kombinatsioonidega patsiendid on lisatud ka teistesse ridadesse, mis kirjeldavad üksikasendusi. X tähistab mitut aminohapet. Teisi topelt- või kolmekordseid mutatsioone leiti väiksemate sagedustega.

<sup>5</sup> Kahel patsiendil tekkis I170T üksikasendus.

Märkus: simepreviiri aktiivsuse langusega *in vitro* seostuvaid asendusi NS3 positsioonidel 43 ja 156 ravi ebaõnnestumisel ei täheldatud.

Uuringus HPC3011 esines 28-l HCV 4. genotüübi infektsiooniga patsiendil 32-st (88%), kes ei olnud saavutanud püsivat viroloogilist ravivastust, uusi aminohappeasendusi NS3 positsioonidel 80, 122, 155, 156 ja/või 168 (peamiselt asendused positsioonil 168; 24 patsienti 32-st [75%]), mis sarnanesid 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel täheldatud uute aminohappeasendustega.



Enamusel HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidest, kes said kombinatsioonravi simepreviiri ja sofosbuviiriga (koos ribaviriiniga või ilma) 12 või 24 nädala jooksul, kuid ei saavutanud püsivat virooloogilist ravivastust virooloogilistel põhjustel, esinesid olemasolevate andmete sekvencerimisele tuginedes uued NS3 aminohappeasendused positsioonil 168 ja/või uus R155K: 5 patsiendil 6-st uuringus HPC2002, 1 patsiendil 3-st uuringus HPC3017 ja 11 patsiendil 13-st uuringus HPC3018. Uute NS3 aminohappeasenduste esinemine oli sarnane nagu oli täheldatud patsientidel, kes ei saavutanud püsivat virooloogilist ravivastust pärast kombinatsioonravi simepreviiri ja alfapeginterferooni ning ribaviriiniga. Patsientidel, kes ei saavutanud püsivat virooloogilist ravivastust pärast kombinatsioonravi simepreviiri ja sofosbuviiriga (koos ribaviriiniga või ilma) 12 või 24 nädala jooksul, ei täheldatud sofosbuviir-resistentsusega seoses uusi NS5B aminohappeasendusi.

#### *Resistentsusega seotud asenduste püsivus*

Ravi ebaõnnestumise järgselt hinnati simepreviir-resistentsete NS3 aminohappeasenduste püsivust.

Analüüsid esitasid koondandmeid patsientidelt, kes said raviks 150 mg simepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga ja ei saavutanud püsivat virooloogilist ravivastust kontrollitud II ja III faasi kliinilistes uuringutes, täheldati, et uuringute lõppemisel pärast keskmiselt 28-nädalast jälgimisperioodi (vahemikus 0...70 nädalat) ei olnud ravitekked simepreviir-resistentsed variatsioonid enam määratavad 90 patsiendil 180-st (50%). 32 patsiendil 48-st (67%), kellel oli tekkinud üksik D168V ja 34 patsiendil 66-st (52%), kellel oli tekkinud üksik R155K, ei olnud vastavad variatsioonid enam määratavad uuringute lõppedes.

Andmed 3-aastasest jätku-uuringust patsientidel, kes ei saavutanud püsivat virooloogilist ravivastust simepreviiri ja alfapeginterferooni pluss ribaviriini kombinatsiooniga varasemas II faasi või III faasi uuringus, näitasid, et 86%-l (37/43) neist patsientidest ei olnud eelneva uuringu ebaõnnestumise ajal tekkinud mutatsioonid enam määratavad pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 180 nädalat (vahemikus 47...230 nädalat) (uuring HPC3002).

Simepreviir-resistentsusega seotud asenduste esinemise ja püsivuse pikaajaline kliiniline mõju on teadmata.

#### *Ravieelsete HCV polümorfismide mõju ravivastusele*

On analüüsitud seoseid loomulikult esinevate ravieelsete NS3/4A aminohappeasenduste (polümorfismide) ja ravitulemuse vahel.

Ravieelseid polümorfisme NS3 positsioonidel 43, 80, 122, 155, 156 ja/või 168, mida on seostatud simepreviiri aktiivsuse vähenemisega *in vitro*, esines HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel (n = 2007; II ja III faasi koonduringud simepreviiri ja alfapeginterferooni ning ribaviriini kombinatsiooniga) üldjuhul aeg-ajalt (1,3%), erandiks oli aga Q80K asendus HCV 1a genotüübiga patsientidel, mida täheldati 30%-l HCV 1a genotüübiga patsientidest ja 0,5%-l HCV 1b genotüübiga patsientidest. Euroopas oli esinemus madalam, 19% (73/377) HCV 1a genotüübi puhul ja 0,3% (3/877) HCV 1b genotüübi puhul.

4. genotüübi infektsiooniga patsientidel Q80K polümorfismi ei täheldatud.

Ravieelse Q80K olemasolu seostus väiksemate SVR määradega HCV 1a genotüübiga patsientidel, kes said raviks simepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga (tabelid 19, 21, 22).

#### Ristuv resistentsus

Simepreviir-ravil patsientidel, kes ei saavutanud kliinilistes uuringutes SVR, tuvastati mõned ravitekked NS3 aminohappeasendused (nt R155K), mille puhul on tõestatud, et need vähendavad telapreviiri, botsepreviiri ja teiste NS3/4A PI-de (proteaasi inhibiitorite) HCV-vastast toimet. Varasema simepreviir-ravi mõju järgnevate HCV NS3/4A PI-põhiste raviskeemide efektiivsusele patsientidel, kes ei saavutanud SVR, ei ole veel teada. Puuduvad kliinilised andmed simepreviiri efektiivsuse kohta patsientidel, kellel on anamneesis kokkupuude NS3/4A PI - telapreviiri või botsepreviiriga.

Ristuvat resistentsust ei eeldata otsese toimega viirusvastaste ravimite puhul, mille toimemehhanismid on erinevad. Uuritud simepreviir-resistentsed variatsioonid säilitasid tundlikkuse esinduslike HCV nukleosiid- ja mitte-nukleosiid-polümeraasi inhibiitorite suhtes ning NS5A inhibiitorite suhtes. Kõik variatsioonid, mis kandsid aminohappeasendusi, mille puhul on näidatud tundlikkuse vähenemist NS5A inhibiitorite (L31F/V, Y93C/H), nukleosiidpolümeraasi inhibiitorite (S282T) ja mitte-nukleosiidpolümeraasi inhibiitorite (C316N, M414I/L, P495A) suhtes, säilitasid *in vitro* tundlikkuse simepreviiri suhtes.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kõigis uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks püsiv viroloogiline ravivastus (SVR), mis defineeriti HCV RNA tasemena < alumist määramispiiri (*Lower Limit Of Quantification*, LLOQ), tuvastatava või tuvastamatuna 12 nädalat (SVR12) või 24 nädalat (SVR24) pärast plaanitud ravi lõppu (uuringud C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 ja HPC3011) või pärast ravi tegelikku lõpetamist (uuringud HPC2014, HPC3017, HPC3018 ja HPC3021) (LLOQ 25 RÜ/ml ja määramispiir 15 RÜ/ml, välja arvatud uuringutes HPC2014 ja HPC3021, kus LLOQ ja määramispiir olid 15 RÜ/ml).

Patsientidel oli kompenseeritud maksahaigus (sh tsirroos), HCV RNA tase vähemalt 10 000 RÜ/ml ja maksa histopatoloogiline leid vastas CHC-le (kui uuring oli teostatud).

#### Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviriiga

Simepreviiri (150 mg üks kord ööpäevas) efektiivsust osana interferoonivabast raviskeemist (sofosbuviri 400 mg üks kord ööpäevas) hinnati HCV 1. või 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud ning patsientidel, kes olid eelnevalt ravi saanud (pärast eelnenud interferoonipõhist ravi (tabel 11)).

**Tabel 11: Simepreviiri + sofosbuviriiga läbi viidud uuringud: populatsioon ja kokkuvõtte uuringu ülesehitusest**

Uuring <sup>1</sup>	Populatsioon	Kaasatud patsientide arv	Kokkuvõtte uuringu ülesehitusest
HPC3017 (OPTIMIST-1; III faas)	1. genotüüp, eelnevalt ravi mitte saanud või eelnevalt ravi saanud <sup>2</sup> , ilma maksatsirroosita	310	SMV + sofosbuviriir 8 või 12 nädalat
HPC3018 (OPTIMIST-2; III faas)	1. genotüüp, eelnevalt ravi mitte saanud või eelnevalt ravi saanud <sup>2</sup> , kompenseeritud maksatsirroosiga	103	SMV + sofosbuviriir 12 nädalat
HPC2002 (COSMOS; II faas)	1. genotüüp, eelnevalt ravi mitte saanud või ilma ravivastuseta <sup>3</sup> , kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	167	SMV + sofosbuviriir, koos ribaviriiniga või ilma <sup>4</sup> 12 või 24 nädalat
HPC2014 (OSIRIS; II faas)	4. genotüüp, eelnevalt ravi mitte saanud või eelnevalt ravi saanud <sup>2</sup> , kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	63	<u>ilma maksatsirroosita patsiendid:</u> SMV + sofosbuviriir 8 või 12 nädalat; <u>maksatsirroosiga patsiendid:</u> SMV + sofosbuviriir 12 nädalat
HPC3021 (PLUTO; III faas)	4. genotüüp, eelnevalt ravi mitte saanud või eelnevalt ravi saanud <sup>2</sup> , kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	40	SMV + sofosbuviriir 12 nädalat

SMV = simepreviir.

- <sup>1</sup> Avatud randomiseeritud uuringud – välja arvatud uuringud HPC3018 ja HPC3021, mis olid üheharulised ning uuring HPC2014, mis oli osaliselt randomiseeritud.
- <sup>2</sup> Kaasa arvatud patsiendid, kellele eelneva interferoonravi (pegüleeritud või mittepegüleeritud, koos ribaviriiniga või ilma) ajal esines haiguse retsidiiv, osaline või puuduv ravivastus.
- <sup>3</sup> Eelnevale ravile alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.
- <sup>4</sup> Ribaviriini annustamine kaks korda ööpäevas kehakaalu alusel vastavalt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttele.

### *Efektiivsus HCV 1. genotüübiga patsientidel*

#### OPTIMIST-1 ja OPTIMIST-2

Uuringutes HPC3017 (OPTIMIST-1) ja HPC3018 (OPTIMIST-2) said patsiendid ravi simepreviiri + sofosbuviiriga 8 nädala (ainult HPC3017) või 12 nädala (HPC3017 ja HPC3018) jooksul (vt tabel 11). Uuringusse HPC3017 kaasati ilma maksatsirroosita patsiendid; uuringusse HPC3018 kaasati maksatsirroosiga patsiendid (tabel 12).

**Tabel 12: Demograafilised ja ravieelsed iseloomulikud tunnused (uuringud HPC3017 ja HPC3018)**

	<b>HPC3017 N = 310</b>	<b>HPC3018 N = 103</b>
Vanus (aastates)		
mediaan (vahemik)	56 (19...70)	58 (29...69)
üle 65-aastaste %	6%	6%
Meessugu	55%	81%
Rass		
valge	80%	81%
must/afroameerika	18%	19%
hispaania	16%	16%
KMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Ravieelse HCV RNA taseme mediaan (log <sub>10</sub> RÜ/ml)	6,8	6,8
Maksatsirroosi olemasolu		
ilma maksatsirroosita	100%	0%
maksatsirroosiga	0%	100%
Eelnenud ravi anamnees		
eelnevalt ravi mitte saanud	70%	49%
eelnevalt ravi saanud <sup>1</sup>	30%	51%
<i>IL28B</i> genotüüp		
CC	27%	28%
mitte-CC	73%	72%
HCV geno-/alatiüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral		
HCV genotüüp 1a	75%	70%
Q80K polümorfismidega	41%	47%
HCV genotüüp 1b	25%	30%

<sup>1</sup> Kaasa arvatud patsiendid, kellele eelneva interferoonravi (pegüleeritud või mittepegüleeritud, koos ribaviriiniga või ilma) ajal esines haiguse retsidiiv, osaline või puuduv ravivastus ning interferooni talumatusega patsiendid.

Üldine SVR12 määr ilma maksatsirroosita patsientidel, kes said 8 nädala jooksul ravi simepreviir + sofosbuviir kombinatsiooniga, oli 83% (128/155); kõigil patsientidel, kes ei saavutanud SVR12, oli viirusretsidiiv (17%; 27/155). Ravivastuse määrad maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita patsientidel, kes said 12 nädala jooksul ravi simepreviir + sofosbuviir kombinatsiooniga, on esitatud tabelis 13.

**Tabel 13: Ravitulemused HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes said 12 nädala jooksul ravi simepreviiri + sofosbuviiriga (uuringud HPC3017 ja HPC3018)**

Ravitulemus	Ilma maksatsirroosita patsiendid N = 155 % (n/N)	Maksatsirroosiga patsiendid N = 103 % (n/N)
<b>SVR12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Ravitulemused SVR12 mittesaavutanud patsientidel</b>		
Raviaegne ebaõnnestumine <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Viirusretsiidiiv <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>SVR12 määrad valitud alarühmades</b>		
Eelneva ravi anamnees		
eelnevalt ravi mitte saanud	97% (112/115)	88% (44/50)
eelnevalt ravi saanud <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
<b>HCV geno-/alatiüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral</b>		
genotüüp 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
Q80K olemasolul	96% (44/46)	74% (25/34)
Q80K puudumisel	97% (68/70)	92% (35/38)
genotüüp 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

<sup>1</sup> Paremus võrreldes varasema kontrollmääraga (varasemad SVR määrad otsese toimega viirusvastaste ainete ja alfapeginterferooni + ribaviiri heakskiidetud ravikombinatsioonide kasutamisel).

<sup>2</sup> Raviaegse ebaõnnestumisega 3 patsiendist 2-l esines viiruslõimumurre ja üks patsient lõpetas ravi varem tekkinud kõrvaltoime tõttu.

<sup>3</sup> Viirusretsiidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määramatu (või kinnitamata määratav) HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel.

<sup>4</sup> Kaasa arvatud patsiendid, kellel eelneva interferoonravi (pegüleeritud või mittepegüleeritud, koos ribaviiriiniga või ilma) ajal esines haiguse retsiidiiv, osaline või puuduv ravivastus.

## COSMOS

Uuringus HPC2002 (COSMOS) said eelnevalt ilma ravivastuseta patsiendid, kelle METAVIR fibroosiskoor oli F0...F2 ning eelnevalt ravi mitte saanud ja eelnevalt ilma ravivastuseta, kompenseeritud maksahaigusega patsiendid, kelle METAVIR fibroosiskoor oli F3...F4, 12 või 24 nädala jooksul ravi simepreviir + sofosbuviir kombinatsiooniga, koos ribaviiriiniga või ilma (vt tabel 11). 167 kaasatud patsiendi vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemikus 27 kuni 70 aastat; 5% olid üle 65-aastased); 64% olid meessoost; 81% olid valged, 19% mustanahalised või afroameerika päritolu ja 21% olid hispaania päritolu; 37% KMI oli  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; HCV RNA algtaseme mediaan oli 6,7 log<sub>10</sub> RÜ/ml; 75%-l ei olnud maksatsirroosi (METAVIR fibroosiskoor F0...F3) ja 25%-l oli maksatsirroos (METAVIR fibroosiskoor F4); 78%-l oli HCV 1a genotüüp, neist 45% olid ravieelselt Q80K polümorfismi kandjad; 22%-l oli HCV 1b genotüüp; 86%-l oli mitte-CC *IL28B* alleel (CT või TT); 76% isikutest ei olnud varem saavutanud ravivastust alfapeginterferoonile ja ribaviiriinile ning 24% ei olnud eelnevalt ravi saanud.

Tabelis 14 on esitatud ravivastuse määrad ilma maksatsirroosita patsientidel (METAVIR skoor F0...F3), kes said 12 nädalat simepreviir + sofosbuviir kombinatsiooni koos ribaviiriiniga või ilma; ravi pikendamine 24 nädalani ei suurendanud ravivastuse määrasid võrreldes 12-nädalase raviga. Ribaviiriini kasutamine ja eelneva ravi staatus (eelnevalt ravi mitte saanud ja eelnevalt ilma ravivastuseta) ei mõjutanud ravitulemusi. SVR12 määrad olid sarnased patsientidel, kes said simepreviir + sofosbuviir kombinatsiooni koos ribaviiriiniga või ilma. Ravivastuse määrad maksatsirroosiga patsientidel (METAVIR skoor F4), kes said simepreviir + sofosbuviir kombinatsiooni 12 või 24 nädalat, on esitatud tabelis 15.

**Tabel 14: Ravitulemused HCV 1. genotüübi infektsiooniga ja ilma maksatsirroosita patsientidel, kes said 12 nädala jooksul simepreviiri + sofosbuviri koos ribaviriiniga või ilma (uuring HPC2002)**

Ravitulemus	simepreviir + sofosbuviri N = 21 % (n/N)	simepreviir + sofosbuviri + ribaviriin N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Tulemid patsientidel, kes ei saavutanud SVR12</b>		
Raviaegne ebaõnnestumine	0% (0/21)	0% (0/43)
Viirusretsidiiv <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> Viirusretsidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määramatu HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel ja vähemalt ühe HCV RNA järelkontrolli ajal.

**Tabel 15: Ravitulemused HCV 1. genotüübi infektsiooniga ja maksatsirroosiga patsientidel, kes said 12 või 24 nädala jooksul simepreviiri + sofosbuviri koos ribaviriiniga või ilma (uuring HPC2002)**

Ravitulemus	12 nädalat		24 nädalat	
	simepreviir + sofosbuviri N = 7 % (n/N)	simepreviir + sofosbuviri + ribaviriin N = 11 % (n/N)	simepreviir + sofosbuviri N = 10 % (n/N)	simepreviir + sofosbuviri + ribaviriin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Tulemid patsientidel, kes ei saavutanud SVR12</b>				
Raviaegne ebaõnnestumine <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Viirusretsidiiv <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Üks raviaegse ebaõnnestumisega patsient lõpetas ravi enneaegselt tekkinud kõrvaltoime tõttu.

<sup>2</sup> Viirusretsidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määramatu HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel ja vähemalt ühe HCV RNA järelkontrolli ajal.

#### *Efekttiivsus HCV 4. genotüübi infektsiooniga täiskasvanutel*

Uuringus HPC2014 (OSIRIS) said patsiendid simepreviiri + sofosbuviri 8 nädala jooksul (ilma maksatsirroosita patsiendid) või 12 nädala jooksul (maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita patsiendid) (vt tabel 11). 63 kaasatud patsiendi vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemikus 24 kuni 68 aastat; 2% olid üle 65-aastased); 54% olid meessoost; 43% KMI oli  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; HCV RNA algtaseme mediaan oli 6,01 log<sub>10</sub> RÜ/ml; 37%-l oli maksatsirroos; 30%-l oli HCV genotüüp 4a ja 56%-l oli HCV genotüüp 4c või 4d; 79%-l oli mitte-CC *IL28B* alleel (CT või TT); 52% isikutest ei olnud eelnevalt ravi saanud ja 48% olid eelnevalt ravi saanud.

Uuringus HPC3021 (PLUTO) said patsiendid simepreviiri + sofosbuviri 12 nädala jooksul (vt tabel 11). 40 kaasatud patsiendi vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemikus 29 kuni 69 aastat; 5% olid üle 65-aastased); 73% olid meessoost; 18% KMI oli  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; HCV RNA algtaseme mediaan oli 6,35 log<sub>10</sub> RÜ/ml; 18%-l oli maksatsirroos; 25%-l oli HCV genotüüp 4a ja 73%-l oli HCV genotüüp 4d; 85%-l oli mitte-CC *IL28B* alleel (CT või TT); 33% isikutest ei olnud eelnevalt ravi saanud ja 68% olid eelnevalt ravi saanud.

Üldine SVR12 määr ilma maksatsirroosita patsientidel, kes said 8 nädalat simepreviiri + sofosbuviri, oli 75% (15/20); kõigil SVR12 mittesaavutanud patsientidel oli viirusretsidiiv (25%; 5/20). Kõik maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita patsiendid, kes said 12 nädalat simepreviiri + sofosbuviri, saavutasid SVR12 (tabel 16).

**Tabel 16: Ravitulemused HCV 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes said 12 nädala jooksul simepreviiri + sofosbuviiri (uuringud HPC2014 ja HPC3021)**

Ravitulemus	Uuring HPC2014 N = 43 % (n/N)	Uuring HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
ilma maksatsirroosita	100% (20/20)	100% (33/33)
maksatsirroosiga	100% (23/23)	100% (7/7)

*Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga*

Simepreviiri efektiivsust kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga hinnati HCV 1. või 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kellel oli või puudus HIV-1 koinfektsioon, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud või olid eelnevalt ravi saanud (pärast eelnenud interferoonipõhist ravi) (tabelid 17 ja 18).

**Tabel 17: Simepreviir + alfapeginterferoon + ribaviriin kombinatsiooniga läbi viidud uuringud: populatsioon ja kokkuvõtte uuringu ülesehitusest**

Uuring <sup>1</sup>	Populatsioon	Kaasatud patsientide arv	Kokkuvõtte uuringu ülesehitusest
C208...C216 (QUEST 1 ja QUEST 2; III faas)	1. genotüübiga, eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid, kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	785	SMV + peg-IFN-alfa + RBV 12 nädalat, seejärel peg-IFN-alfa + RBV 12 või 36 nädalat <sup>3</sup> ; <u>kontrollrühm</u> : platseebo + peg-IFN-alfa + RBV 48 nädalat
HPC3007 (PROMISE; III faas)	1. genotüübiga, eelneva haiguse retsidiiviga <sup>2</sup> , kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	393	
C206 (ASPIRE; II faas)	1. genotüübiga, eelnevalt ravi saanud <sup>4</sup> patsiendid, kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	462	SMV 12, 24 või 48 nädalat kombinatsioonis peg-IFN-alfa + RBV-ga 48 nädalat; <u>kontrollrühm</u> : platseebo + peg-IFN-alfa + RBV 48 nädalat
C212 (III faas)	1. genotüübiga, eelnevalt ravi mitte saanud või eelnevalt ravi saanud <sup>4</sup> , HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsiendid, kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	106	<u>eelnevalt ravi mitte saanud või eelneva haiguse retsidiiviga, ilma maksatsirroosita patsiendid</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV 12 nädalat, seejärel peg-IFN-alfa + RBV 12 või 36 nädalat <sup>3</sup> ; <u>eelnevalt ravile mitteallunud (osalise ja puuduva ravivastusega), ilma maksatsirroosita patsiendid ning kõik eelnevalt ravi mitte saanud ja eelnevalt ravi saanud maksatsirroosiga patsiendid</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV 12 nädalat, seejärel peg-IFN-alfa + RBV 36 nädalat

HPC3011 (RESTORE; III faas)	4. genotüübiga, eelnevalt ravi mitte saanud või eelnevalt ravi saanud <sup>4</sup> patsiendid, kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita	107	<u>eelnevalt ravi mitte saanud või eelneva haiguse retsidiiviga patsiendid</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV 12 nädalat, seejärel peg-IFN-alfa + RBV 12 või 36 nädalat <sup>3</sup> ; <u>eelnevalt ravile mitteallunud patsiendid (osaline või puuduv ravivastus)</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV 12 nädalat, seejärel peg-IFN-alfa + RBV 36 nädalat
-----------------------------	--	-----	---

peg-IFN-alfa = alfapeginterferoon; RBV = ribaviiriin (ribaviiriini annustamine kaks korda ööpäevas kehakaalu alusel vastavalt ribaviiriini ravimi omaduste kokkuvõttele); SMV = simepreviir.

- <sup>1</sup> Topeltpimedad randomiseeritud platseebokontrolliga uuringud - välja arvatud C212 ja HPC3011, mis olid avatud üheharulised uuringud.
- <sup>2</sup> Haiguse retsidiiv pärast eelnenud interferoonipõhist ravi.
- <sup>3</sup> peg-IFN-alfa + RBV ravi kogukestus sõltus ravivastusest. HCV ravi plaanitud kogukestus oli 24 nädalat, kui patsient vastas järgmistele ravieasetele protokollilistele ravivastusest oleneva ravi kriteeriumitele: HCV RNA tase < 25 RÜ/ml määratav või määramatu 4. nädalal JA määramatu HCV RNA tase 12. nädalal. HCV ravi puhul kasutati ravi peatamise reegleid, mis tagasid, et ebapiisava ravieagse virooloogilise ravivastusega patsiendid lahkusid ravilt aegsasti.
- <sup>4</sup> Kaasa arvatud patsiendid, kellel eelneva ravi ajal peginterferooni ja ribaviiriiniga esines haiguse retsidiiv, osaline või puuduv ravivastus.

**Tabel 18: Simepreviir + alfapeginterferoon + ribaviiriin kombinatsiooniga läbi viidud uuringud: demograafilised ja ravieelsed omadused**

	<b>C208 ja C216 koond</b> <b>N = 785</b>	<b>HPC 3007</b> <b>N = 393</b>	<b>C206</b> <b>N = 462</b>	<b>C212<sup>1</sup></b> <b>N = 106</b>	<b>HPC3011</b> <b>N = 107</b>
<b>Vanus (aastates)</b>					
mediaan (vahemik)	47 (18...73)	52 (20...71)	50 (20...69)	48 (27...67)	49 (27...69)
üle 65-aastaste %	2%	3%	3%	2%	5%
Meessugu	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Rass</b>					
valge	91%	94%	93%	82%	72%
must/afroameerika	7%	3%	5%	14%	28%
aasia	1%	2%	2%	1%	-
hispaania	17%	7%	-	6%	7%
KMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Ravieelse HCV RNA tase > 800 000 RÜ/ml)	78%	84%	86%	86%	60%
<b>METAVIR fibroosiskoor</b>					
F0...F2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>IL28B genotüüp</b>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>HCV geno/alatüüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral</b>					
HCV genotüüp 1a	48%	42%	41%	82%	-
Q80K	34%	31%	27%	34%	-
polümorfismidega	51%	58%	58%	17%	-
HCV genotüüp 1b	-	-	-	-	42%...24%
HCV genotüüp 4	-	-	-	-	-

Eelnenud ravi anamnees					
eelnevat ravi mitte saanud	100%	-	-	50%	33%
eelnevat ravi saanud <sup>2</sup>	-	100%	40%	14%	21%
eelnev haiguse retsidiiv		-	35%	9%	9%
eelnev osaline ravivastus		-	25%	26%	37%
eelnev ravivastuse puudumine					

<sup>1</sup> HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsiendid.

<sup>2</sup> Eelnevalt ravitud patsiendid, varasemale ravile peginterferooni ja ribaviiriiniga.

#### *Efektivsus eelnevalt ravi mitte saanud HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel*

Uuringutes C208 (QUEST-1) ja C216 (QUEST-2) said eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid 12 nädala jooksul simepreviiri (150 mg üks kord ööpäevas) + alfapeginterferooni + ribaviiriini ning seejärel täiendavalt 12 või 36 nädala jooksul alfapeginterferooni + ribaviiriini (vt tabelid 17 ja 18). Uuringus C208 said kõik patsiendid alfa-2a-peginterferooni; uuringus C216 sai 69% patsientidest alfa-2a-peginterferooni ja 31% alfa-2b-peginterferooni.

Tabelis 19 on esitatud ravivastuse määrad HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud.

**Tabel 19: Ravitulemus HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud (koondandmed uuringutest C208 ja C216)**

Ravitulemus	simepreviir + peginterferoon + ribaviiriin N = 521 % (n/N)	platseebo + peginterferoon + ribaviiriin N = 264 % (n/N)
<b>Üldine SVR12</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Tulemid patsientidel, kellel puudus SVR12</b>		
Raviaegne ebaõnnestumine	8% (42/521)	33% (87/264)
Viirusretsidiiv <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>SVR12 määrad valitud alarühmades</b>		
<b>METAVIR fibroosiskoor</b>		
F0...F2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3...F4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<b>IL28B genotüüp</b>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
<b>HCV geno/ala tüüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral</b>		
genotüüp 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
Q80K olemasolul	58% (49/84)	52% (23/44)
Q80K puudumisel	84% (138/165)	43% (36/83)
genotüüp 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

<sup>1</sup> p < 0,001.

<sup>2</sup> Viirusretsidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määratu HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel. Siia kuulub 4 simepreviir-ravi saanud patsienti, kellel tekkis retsidiiv pärast SVR12 saavutamist.

Kaheksakümmend kaheksa protsenti (459/521) simepreviir-ravi saanud patsientidest kvalifitseerusid 24-nädalaseks raviks; nende patsientide puhul oli SVR12 määr 88%. Seitsmekümne üheksal protsendil (404/509) simepreviir-ravi saanud patsientidest oli 4. nädalal määratu HCV RNA tase; neil patsientidel oli SVR12 määr 90%. Simepreviir-ravi saanud patsientide seas oli 4. nädalal HCV RNA < 25 RÜ/ml määratav tase 14% (70/509); 67% saavutas SVR12.



Uuringute C208 ja C216 koondanalüüsis kvalifitseerus 69% (58/84) simepreviiriga ravitud HCV 1a genotüübi infektsiooniga, ravieelse Q80K polümorfismiga patsientidest 24-nädalaseks raviks; nende patsientide puhul oli SVR12 määr 78%. Kuuekümne viiel protsendil (53/81) simepreviir-ravi saanud HCV 1a genotüübi infektsiooniga ja Q80K polümorfismiga patsientidest oli 4. nädalal määratu HCV RNA tase; neil patsientidelt oli SVR12 määr 79%.

SVR12 määrad olid statistiliselt olulisel määral kõrgemad patsientidel, kes said simepreviiri koos alfa-2a- või -2b-peginterferooni ja ribaviriiniga (vastavalt 88% ja 78%) võrreldes patsientidega, kes said platseebot koos alfa-2a- või -2b-peginterferooni ja ribaviriiniga (vastavalt 62% ja 42%) (uuring C216).

*Efektiivsus eelnevalt ravi saanud HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel*

Uuringus HPC3007 (PROMISE) said patsiendid, kellel oli tekkinud haiguse retsidiiv pärast eelnenud IFN-põhist ravi, 12 nädala jooksul simepreviiri (150 mg üks kord ööpäevas) + alfa-2a-peginterferooni + ribaviriini, seejärel täiendavalt 12 või 36 nädala jooksul alfa-2a-peginterferooni + ribaviriini (vt tabelid 17 ja 18).

Uuringus C206 (ASPIRE) said patsiendid, kellel eelnev peg-IFN/RBV-ravi oli ebaõnnestunud, 12, 24 või 48 nädala jooksul simepreviiri (100 mg või 150 mg üks kord ööpäevas) kombinatsioonis 48-nädalase alfa-2a-peginterferooni + ribaviriiniga (vt tabelid 17 ja 18).

Tabelis 20 on esitatud ravivastuse määrad eelnevalt ravi saanud HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel. Tabelis 21 on näidatud SVR määrad valitud alarühmades uuringus HPC3007.

**Tabel 20: Ravitulemus eelnevalt ravi saanud<sup>1</sup> HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel (uuringud HPC3007 ja C206)**

Ravitulemus	Uuring HPC3007		Uuring C206	
	simepreviir % (n/N)	platseebo % (n/N)	150 mg simepreviiri 12 nädala jooksul % (n/N)	platseebo % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
Eelnev retsidiiv	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Eelnev osaline ravivastus	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Eelnev ravivastuse puudumine	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Tulemid patsientidel, kellel puudus SVR12</b>				
Raviaegne ebaõnnestumine				
Eelnev retsidiiv	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Eelnev osaline ravivastus	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Eelnev ravivastuse puudumine	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
<b>Viirusretsidiiv<sup>4</sup></b>				
Eelnev retsidiiv	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Eelnev osaline ravivastus	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Eelnev ravivastuse puudumine	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

<sup>1</sup> Eelnevalt ravitud patsiendid, varasemale ravile peginterferooni ja ribaviriiniga.

<sup>2</sup> SVR: SVR12 uuringus HPC3007 ja SVR24 uuringus C206.

<sup>3</sup> p < 0,001.

<sup>4</sup> Viirusretsidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määratu HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel ja vähemalt ühel jälgimisperioodi HCV RNA määramisel. Uuring HPC3007: siia kuulub 5 simepreviir-ravi saanud patsienti, kellel tekkis retsidiiv pärast SVR12 saavutamist.

**Tabel 21: SVR12 määrad valitud alarühmades (uuring HPC3007)**

Alarühm	simepreviir + peginterferoon + ribaviriin % (n/N)	platseebo + peginterferoon + ribaviriin % (n/N)
METAVIR fibroosiskoor		
F0...F2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3...F4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
<i>IL28B</i> genotüüp		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno/alatüüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral		
genotüüp 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
Q80K olemasolul	47% (14/30)	30% (6/20)
Q80K puudumisel	79% (62/79)	26% (9/34)
genotüüp 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

93% (241/260) uuringus HPC3007 simepreviir-ravi saanud patsientidest kvalifitseerusid 24-nädalaseks raviks; nende patsientide puhul oli SVR12 määr 83%. Seitsmekümne seitsmel protsendil (200/259) simepreviir-ravi saanud patsientidest oli 4. nädalal määratu HCV RNA tase; neil patsientidel oli SVR12 määr 87%. Simepreviir-ravi saanud patsientide seas oli 4. nädalal HCV RNA tase < 25 RÜ/ml, kuid määratav 18% (47/259); 60% saavutas SVR12.

80% (24/30) uuringus HPC3007 simepreviir-ravi saanud HCV 1a genotüübiga ja ravieelse Q80K polümorfismiga patsientidest kvalifitseerusid 24-nädalaseks raviks; nende patsientide puhul oli SVR12 määr 58%. Neljakümne viiel protsendil (13/29) simepreviir-ravi saanud HCV 1a genotüübiga ja ravieelse Q80K polümorfismiga patsientidest oli 4. nädalal määratu HCV RNA tase; neil patsientidel oli SVR12 määr 77%.

#### *Efektiivsus HCV 1. genotüübiga ja HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel*

Uuringus C212 said HIV-koinfektsiooniga patsiendid, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud või kelle varasem peg-IFN/RBV-ravi oli ebaõnnestunud, 12 nädala jooksul simepreviiri (150 mg üks kord ööpäevas) + alfa-2a-peginterferooni + ribaviriini, seejärel täiendavalt 12 või 36 nädala jooksul alfa-2a-peginterferooni + ribaviriini (vt tabelid 17 ja 18). Kaheksakümmend kaheksa protsenti (n = 93) patsientidest sai HIV-vastast ravi, kõige sagedamini 2 NRTI + raltegraviiriga. Keskmine ravieelne CD4+ rakkude arv üliaktiivset retroviirusvastast ravi (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) saavate patsientide seas oli  $561 \times 10^6$  rakku/ml (vahemikus  $275 \dots 1407 \times 10^6$  rakku/ml).

Tabelis 22 on esitatud ravivastuse määrad HCV 1. genotüübi infektsiooniga ja HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel.

**Tabel 22: Ravitulemus HCV 1. genotüübi infektsiooni ja HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel (uuring C212)**

Ravitulemus	Varem ravi mitte saanud N = 53 % (n/N)	Eelneva retsidiiviga N = 15 % (n/N)	Eelneva osalise ravivastusega N = 10 % (n/N)	Eelnev ravivastuse puudumine N = 28 % (n/N)
<b>SVR12</b>	79% (42/53) <sup>1</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>1</sup>
<b>Tulemid patsientidel, kellel puudus SVR12</b>				
Raviaegne ebaõnnestumine	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Viirusretsidiiv <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
<b>SVR12 määrad valitud alarühmades</b>				
METAVIR fibroosiskoor				

F0...F2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3...F4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
<b>IL28B genotüüp</b>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
<b>HCV geno/ala tüüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral</b>				
genotüüp 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
Q80K olemasolul	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
Q80K puudumisel	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
genotüüp 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

<sup>1</sup> p < 0,001 võrreldes varasema alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini kontrollrühmaga.

<sup>2</sup> Viirusretsiidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määratu HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel ja vähemalt ühe HCV RNA järelkontrolli ajal. Siia kuulub ka üks eelnevalt puuduva ravivastusega patsient, kellel tekkis retsiidiiv pärast SVR12; tema puhul oli arvatavalt tegemist HCV reinfektsiooniga (fülogeneetiliste analüüside alusel).

Kaheksakümmend üheksa protsenti (54/61) simepreviir-ravi saanud patsientidest, kes varem ei olnud ravi saanud või olid eelneva retsiidiiviga ja kellel ei olnud tsirroosinähte, kvalifitseerusid 24-nädalaseks raviks; nende patsientide puhul oli SVR12 määr 87%. Seitsmekümne ühel protsendil (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) ja 36% (10/28) simepreviir-ravi saanud patsientidest, kes jagunesid vastavalt ravi mitte saanud, eelneva retsiidiiviga, eelneva osalise ravivastusega ja eelnevalt ilma ravivastusega patsientideks, oli 4. nädalal HCV RNA tase määratu. Nende patsientide seas jagunesid SVR12 määrad vastavalt 89%, 93%, 75% ja 90%.

Kahel patsiendil oli HIV virooloogiline ravi ebaõnnestumine, mis defineeriti kui kinnitatud HIV-1 RNA  $\geq 200$  koopiat/ml pärast varasemat analüüsitulemust < 50 koopiat/ml; need ravi ebaõnnestumised ilmsesid 36 ja 48 nädalat pärast simepreviiriga ravi lõpetamist.

#### *Efektivsus HCV 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel*

Uuringus HPC3011 (RESTORE) said patsiendid, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud või kelle eelnev peg-IFN/RBV-ravi oli ebaõnnestunud, 12 nädala jooksul simepreviiri (150 mg üks kord ööpäevas) + alfa-2a-peginterferooni + ribaviriini, seejärel täiendavalt 12 või 36 nädala jooksul alfa-2a-peginterferooni + ribaviriini (vt tabelid 17 ja 18).

Tabelis 23 on näidatud ravivastuse määrad HCV 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel.

**Tabel 23: Ravitulemused HCV 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel (uuring HPC3011)**

<b>Ravitulemus</b>	<b>Varem ravi mitte saanud</b>	<b>Eelneva retsiidiiviga</b>	<b>Eelneva osalise ravivastusega</b>	<b>Eelnev ravivastuse puudumine</b>
	<b>N = 35</b> <b>% (n/N)</b>	<b>N = 22</b> <b>% (n/N)</b>	<b>N = 10</b> <b>% (n/N)</b>	<b>N = 40</b> <b>% (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Tulemid patsientidel, kellel puudus SVR12</b>				
Raviaegne ebaõnnestumine	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Viirusretsiidiiv <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>SVR12 määrad valitud alarühmades</b>				
<b>METAVIR fibroosiskoor</b>				
F0...F2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3...F4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)

<i>IL28B</i> genotüüp				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

<sup>1</sup> Viirusretsiidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määramatu (või kinnitamata määratav) HCV RNA tase tegelikul ravi lõpetamise hetkel.

Kaheksakümmend üheksa protsenti (51/57) simepreviir-ravi saanud patsientidest, kes varem ei olnud ravi saanud või olid eelneva retsiidiiviga, kvalifitseerusid 24-nädalaseks raviks; nende patsientide puhul oli SVR12 määr 94%. Kaheksakümnel protsendil (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) ja 49% (19/39) simepreviir-ravi saanud ja vastavalt varem ravi mitte saanud, eelneva retsiidiiviga, eelneva osalise ravivastusega või eelnevalt ilma ravivastuseta patsientidest oli 4. nädalal HCV RNA tase määramatu. Nende patsientide seas jagunesid SVR12 määrad vastavalt 96%, 94%, 100% ja 68%.

Viiruse läbilöögi määrad 4a, 4d ja 4/muu genotüübiga patsientidel olid vastavalt 24% (11/45), 20% (5/25) ja 11% (4/36). Viiruse läbilöögi määrade erinevuste kliiniline tähendus on teadmata.

#### QT-intervalli kliinilised uuringud

Simepreviiri mõju QT-intervallile annuste 150 mg üks kord ööpäevas ja 350 mg üks kord ööpäevas võtmisel 7 päeva jooksul hinnati ühes randomiseeritud topeltpimedas platseebo- ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas), 4-rajalises risturingus 60 tervel uuritaval. Olulisi muutusi QTc-intervallis ei täheldatud nii soovitatava annuse 150 mg üks kord ööpäevas kasutamisel kui ka supratherapeutilise annuse 350 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

#### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada simepreviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta vanuses 3 kuni < 18 eluaastat kroonilise viirusliku C-hepatiidi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Simepreviiri farmakokineetilisi omadusi on hinnatud tervetel täiskasvanutel ning täiskasvanud HCV infektsiooniga patsientidel. HCV infektsiooniga patsientidel oli ekspositsioon simepreviirile plasmas (AUC) ligikaudu 2 kuni 3 korda suurem võrreldes tervete uuritavatega. Simepreviiri  $C_{max}$  plasmas ja AUC olid samaväärsed ainult simepreviiri manustamisel ja siis, kui simepreviiri manustati koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

#### Imendumine

Pärast 150 mg simepreviiri suukaudse annuse ühekordset manustamist täiskõhu seisundis oli simepreviiri keskmine absoluutne biosaadavus 62%. Maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas ( $C_{max}$ ) saavad tüüpiliselt 4 kuni 6 tundi pärast annuse manustamist.

*In vitro* katsed inimese Caco-2 rakkudel näitasid, et simepreviir on P-gp substraat.

#### Toidu mõju imendumisele

Võrreldes ravimi manustamisega ilma toiduta, suurenesid AUC väärtused simepreviiri manustamisel koos toiduga tervetele uuritavatele pärast rasva- ja kaloririkast (928 kcal) einet 61% võrra ning pärast normaalse kalorsusega hommikueinet (533 kcal) 69% võrra ning imendumine pikenes vastavalt 1 tunni ja 1,5 tunni võrra.

Simepreviiri peab võtma koos toiduga (vt lõik 4.2). Toidu iseloom ei mõjuta ekspositsiooni simepreviirile.

#### Jaotumine

Simepreviir seondub ulatuslikult plasmavalkudele (> 99,9%), peamiselt albumiinidele ning vähemal määral ka alfa-1 happelisele glükoproteiinile. Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole plasmavalkude seonduvus oluliselt muutunud.

### Biotransformatsioon

Simepreviiri metabolism toimub maksas. *In vitro* katsed inimese maksa mikroosoomidel näitasid, et simepreviir allub peamiselt oksüdatiivsele metabolismile maksa CYP3A4 süsteemi vahendusel. CYP2C8 ja CYP2C19 osalust ei saa välistada. Mõõdukad või tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad märkimisväärselt simepreviiri ekspositsiooni plasmas ning mõõdukad või tugevad CYP3A4 indutseerijad vähendavad märkimisväärselt simepreviiri ekspositsiooni plasmas. Simepreviir ei indutseeri CYP1A2 ega CYP3A4 *in vitro*. Simepreviir ei ole kliiniliselt oluline katepsiin A ensümaatilise aktiivsuse inhibiitor.

*In vitro* katsed näitavad, et simepreviir on ainetransporterite P-glükoproteiini (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 ja OATP2B1 substraat. Simepreviir inhibeerib sissevoolu transportereid OATP1B1/3 ja NTCP ning väljavoolu transportereid P-gp/MDR1, MRP2, BCRP ja BSEP. OATP1B1/3 ja MRP2 osalevad bilirubiini transpordil hepatotsüütidesse ja hepatotsüütidest välja. Simepreviir ei inhibeeri OCT2 *in vitro*.

Pärast 200 mg <sup>14</sup>C-simepreviiri ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele uuritavatele oli enamus plasmas leiduvast radioaktiivsusest (kuni 98%) tingitud muutumatu ravimist ning vaid väike osa plasmas leiduvast radioaktiivsusest oli seotud metaboliitidega (mis ei olnud peamised metaboliidid). Metaboliidid, mis tuvastati väljaheites, olid moodustunud oksüdeerumise teel kas makrotsükliilises fragmendis või aromaatses fragmendis või mõlemas ja O-demetüleerimisel koos järgneva oksüdeerimisega.

### Eritumine

Simepreviir eritub sapiga. Renaalne kliirens ei oma eritumisel erilist rolli. Pärast <sup>14</sup>C-simepreviiri ühekordse annuse 200 mg suukaudset manustamist tervetele uuritavatele tuvastati keskmiselt 91% kogu radioaktiivsusest väljaheites. Uriinist leiti vähem kui 1% manustatud annusest. Muutumatu simepreviiri hulk väljaheites moodustas keskmiselt 31% manustatud annusest.

Simepreviiri lõplik poolväärtusaeg oli pärast 200 mg simepreviiri manustamist tervetel isikutel 10 kuni 13 tundi ja HCV infektsiooniga isikutel 41 tundi.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Plasma C<sub>max</sub> ja plasma aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid rohkem kui annus-proportsionaalselt pärast 75 mg ja 200 mg annuste korduvat manustamist üks kord ööpäevas ning korduval annustamisel esines toimeaine akumulatsioon organismis. Tasakaaluseisund saabus pärast 7 päeva kestnud üks kord ööpäevas annustamist.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad (üle 65-aastased)*

Simepreviiri kasutamise kohta üle 65-aastastel on vähe andmeid. Vanus (18...73 eluaastat) ei omanud kliiniliselt olulist mõju simepreviiri farmakokineetikale vastavalt populatsiooni farmakokineetika analüüsile (n = 21, vanus üle 65 eluaasta) HCV infektsiooniga patsientidel, kes said raviks simepreviiri. Eakatel patsientidel ei ole vajalik kohandada simepreviiri annuseid (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

Simepreviiri renaalne eliminatsioon on minimaalne. Seetõttu ei ole oodata, et neerukahjustus võiks omada kliiniliselt olulist mõju simepreviiri ekspositsioonile.

Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga tervete isikutega (klassifitseerimisel kasutati *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] (Dieedi muutused neeruhaiguste korral) eGFR valemit; eGFR ≥ 80 ml/min), oli simepreviiri keskmine tasakaaluseisundi AUC raske neerukahjustusega uuritavatel (eGFR alla 30 ml/min) 1,62 korda suurem (90% usaldusintervall: 0,73...3,6). Et HCV infektsiooniga ja raske neerukahjustusega patsientidel on ekspositsioon suurenenud, siis on soovitatav ettevaatus simepreviiri määramisel neile patsientidele (vt lõik 4.2).

Kuna simepreviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis on ebatõenäoline, et seda saaks dialüüsi abil organismist märkimisväärselt eemaldada.

Lugege koos simepreviiriga kasutatavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid, et saada teavet nende kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel.

#### *Maksakahjustus*

Simepreviiri metabolism toimub peamiselt maksas.

HCV infektsiooniga patsientidel oli ekspositsioon simepreviirile plasmas ligikaudu 2 kuni 3 korda suurem võrreldes tervete vabatahtlikega.

Normaalse maksafunktsiooniga tervete vabatahtlikega võrreldes oli simepreviiri keskmine tasakaaluseisundi AUC 2,4 korda suurem mitte-HCV-infitseeritud, mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) uuritavatel ning 5,2 korda suurem mitte-HCV-infitseeritud, raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) uuritavatel.

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja simepreviiri annust kohandada. Simepreviiri ohutus ja efektiivsus HCV infektsiooniga ning mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh B või C) patsientidel ei ole tõestatud. OLYSIO<sup>®</sup> ei ole soovitatav kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B või C) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lugege koos simepreviiriga kasutatavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid, et saada teavet nende kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel.

#### *Sugu*

Patsiendi soo alusel ei ole annuseid vaja muuta. Patsiendi sugu ei omanud kliiniliselt olulist mõju simepreviiri farmakokineetikale, nagu nähtub populatsiooni farmakokineetika analüüsist HCV infektsiooniga patsientidel, kes said raviks simepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

#### *Kehakaal*

Annuse kohandamine kehakaalu või kehamassi indeksi järgi ei ole vajalik. Need omadused ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral simepreviiri farmakokineetikat, nagu nähtub populatsiooni farmakokineetika analüüsist HCV infektsiooniga patsientidel, kes said raviks simepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

#### *Rass*

Simepreviiri ekspositsiooni populatsiooni farmakokineetilised näitajad olid samaväärsed euroopa (kaukaasia) ja musta/afroameerika rassist HCV infitseeritud patsientidel, kes said raviks simepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Hiinas ja Lõuna-Koreas läbi viidud III faasi uuringus oli Aasia päritolu HCV infektsiooniga patsientidel simepreviiri plasmakontsentratsioon 2,1 korda suurem kui globaalsete uuringute III faasi koondpopulatsiooni kuuluvatel Aasiast mittepärinevatel patsientidel.

Rassi tõttu ei ole tarvis annuseid kohandada.

#### *HIV-1 koinfektsiooniga patsiendid*

HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel olid simepreviiri farmakokineetilised parameetrid samaväärsed nii HIV-1 koinfektsiooni olemasolul kui ka puudumisel.

#### *Lapsed*

Simepreviiri farmakokineetikat alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Närilistel avaldas simepreviir toksilisi toimeid maksale, kõhunäärmele ja seedetraktile. Loomade annused andsid tulemuseks samaväärsed (koertel) või väiksemad (rottidel) ekspositsioonid võrreldes ekspositsiooniga inimestel soovitatava annuse 150 mg üks kord ööpäevas kasutamisel. Koertel seostati simepreviiri kasutamist pöörduva multifokaalse hepatotsellulaarse nekroosiga koos ALAT, ASAT, alkaalse fosfataasi ja/või bilirubiini tõusuga. Seda kõrvaltoimet täheldati simepreviiri suurte süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 11-kordselt ekspositsiooni inimestel soovitatava annuse 150 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

*In vitro* oli simepreviiril väga kerge ärritav toime silmadele. *In vitro* indutseeris simepreviir fototoksilise vastusreaktsiooni BALB/c 3T3 fibroplastides pärast UVA kiirgusele eksponeerimist, seda nii valgulisandite juuresolekul kui ka puudumisel. Simepreviir ei omanud nahka ärritavat toimet küülikutel ning ei ole tõenäoline, et see võiks põhjustada naha sensibiliseerumist.

Simepreviiri loomkatsetes ei esinenud kõrvaltoimeid elutähtsatele funktsioonidele (südame, hingamis- ja närvisüsteemile).

#### Kartsinogeensus ja mutageensus

Simepreviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ja *in vivo* katseseeriates. Simepreviiriga ei ole läbi viidud kartsinogeensusu uuringuid.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel teostatud uuringutes ei ilmnenud olulisi leide fertiilsuse, embrüo-loote arengu või pre- ja postnataalse arengu suhtes ühegi testitud annuse juures (need vastasid rottide plasmakontsentratsioonidele, mis olid samaväärsed või väiksemad kui plasmakontsentratsioon inimestel, mis saabub soovitatava annusega 150 mg üks kord ööpäevas). Hiirtel teatati lisaroietest ning luustumise hilinemisest ekspositsioonide juures, mis ületasid 4-kordselt plasmakontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse 150 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

Tiinetal rottidel olid simepreviiri kontsentratsioonid platsentas, loote maksas ja loodetes väiksemad kui üldveres. Kui simepreviiri manustati lakteerivatele rottidele, leiti ainet ka imetatava järglaskonna plasmas, mis oli ilmselt tingitud simepreviiri eritumisest rinnapiima.

#### Keskkonnamiski hindamine

Simepreviir on klassifitseeritud kui PBT (püsiv, bioakumuleeruv ja toksiline) aine (vt lõik 6.6).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu

Naatriumlaaurüülsulfaat  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriumkroskarmelloos  
Laktoosmonohüdraat

#### Kapsli kest

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)

#### Must trükitint

Šellak (E904)  
Must raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatu polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüvinülideenkloriid (PVC/PE/PVDC) - alumiinium läbisurutavad blisterpakendid 7 kapsliga.

Pakendi suurused: 7 või 28 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

See ravim on keskkonnaohtlik (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/924/001 (7 kapslit)

EU/1/14/924/002 (28 kapslit)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. mai 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>



## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Itaalia

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### • Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et hinnata OLYSIO kasutamisega seotud hepatotsellulaarse kartsinoomi retsidiveerumist, viib müügiloa hoidja läbi prospektiivse ohutusuuringu ja esitab uuringutulemused, kasutades andmeid, mis on saadud selgesti määratletud patsiendirühma kohordist, põhinedes kokkulepitud protokollil. Lõplik uuringuraport esitatakse:	2021. aasta II kvartaliks

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OLYSIO 150 mg kõvakapslid  
simeprevirum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab naatriumsimepreviiri koguses, mis vastab 150 mg simepreviirile.

### 3. ABIAINED

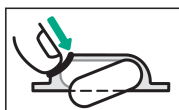
Sisaldab laktoosmonohüdraati

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit  
28 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne



Vajutage tasku servale

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitamine: lugege pakendi infolehte.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/924/001 (7 kapslit)  
EU/1/14/924/002 (28 kapslit)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

olysio 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

OLYSIO 150 mg kapslid  
simeprevirum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### OLYSIO 150 mg kõvakapslid simepreviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on OLYSIO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne OLYSIO võtmist
3. Kuidas OLYSIO't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas OLYSIO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis ravim on OLYSIO ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis ravim on OLYSIO**

- OLYSIO sisaldab toimeainet nimega simepreviir. See toimib teatud viiruse vastu, mis põhjustab C-hepatiidi infektsiooni – C-hepatiidi viirus (HCV).
- OLYSIO't ei tohi kasutada ainsa ravimina. OLYSIO't võetakse alati osana ravikuurist koos teiste kroonilise C-hepatiidi infektsiooni ravimitega. Seega on tähtis lugeda läbi ka nende teiste ravimite pakendi infolehed, enne kui alustate OLYSIO võtmist. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Milleks OLYSIO't kasutatakse**

OLYSIO't kasutatakse koos teiste ravimitega kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi infektsiooni raviks täiskasvanutel.

#### **Kuidas OLYSIO toimib**

OLYSIO aitab võidelda C-hepatiidi infektsiooni vastu, takistades HCV paljunemist. Kasutades seda ravimit koos teiste kroonilise C-hepatiidi infektsiooni ravimitega, aitab OLYSIO teie organismist HCV välja tõrjuda.

### **2. Mida on vaja teada enne OLYSIO võtmist**

**Ärge võtke OLYSIO't**, kui olete simepreviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Ärge võtke OLYSIO't, kui see kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne OLYSIO võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne OLYSIO võtmist rääkige oma arstile või apteekrile kõigist oma haigustest, aga eriti tähtis on rääkida:

- kui teil on C-hepatiit, mille puhul ei ole tegemist 1. genotüübi või 4. genotüübiga;
- kui te olete kunagi võtnud mis tahes ravimeid C-hepatiidi raviks;

- kui teil on lisaks C-hepatiidile veel mõni muu maksaprobleem;
- kui teil on praegu või on varem olnud B-hepatiidi viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida;
- kui teile on tehtud või on plaanis teha organsiirdamine.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne OLYSIO võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

OLYSIO kombinatsioonravi ajal teatage oma arstile, kui teil on tekkinud järgmisi sümptomeid, sest need võivad viidata maksaprobleemide süvenemisele:

- märkate oma naha või silmade muutumist kollaseks;
- teie uriin on tavalisest tumedam;
- märkate paistetust oma kõhupiirkonnas.

See on eriti oluline, kui nende sümptomitega kaasneb üks järgmistest sümptomitest:

- iiveldus (süda paha), oksendamine või söögiisu kaotus;
- segasus.

OLYSIO kombinatsioonravi sofosbuviiriga, kui seda võetakse koos amiodarooniga (ravim, mida kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi korral), võib põhjustada südame löögisageduse (pulsi) aeglustumist koos teiste sümptomitega.

Teatage oma arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- te võtate või olete paari viimase kuu jooksul võtnud ravimit, mida nimetatakse amiodarooniks (kui te olete seda ravimit võtnud, võib teie arst kaaluda muud ravi);
- te võtate teisi ravimeid kas ebaregulaarse pulsi või kõrgvererõhutõve raviks.

Teatage otsekohe oma arstile, kui te võtate OLYSIO't koos sofosbuviiri ja mis tahes südameravimitega ning teil tekib ravi ajal:

- hingeldus
- joobnud tunne
- südamepekslemine (palpitatsioonid)
- minestamine.

#### Tundlikkus päikesevalguse suhtes

OLYSIO võtmise ajal võite olla päikesevalguse suhtes tundlikumad (valgustundlikkus) (teave kõrvaltoimete kohta vt lõik 4).

OLYSIO-ravi ajal kasutage sobivaid päikesekaitsevahendeid (nt suvemüts, päikeseprillid ja päikesekaitsefaktoriga kosmeetikavahendid). Elukõige tuleb hoiduda pikemaajalisest või intensiivsest päikese käes olemisest (sama kehtib päevitusseadmete kohta).

Kui teil tekib ravi ajal valgustundlikkusreaktsioon, pöörduge otsekohe oma arsti poole.

#### Lööve

OLYSIO-ravi ajal võib teil esineda löövet. Lööve võib muutuda raskekujuliseks.

Kui teil tekib ravi ajal lööve, pöörduge otsekohe oma arsti poole.

#### Vereanalüüsid

Enne ravi alustamist teeb arst teile mõned vereanalüüsid ning neid korratakse regulaarselt ka ravi ajal.

Vereanalüüsid on arstile vajalikud:

- et kontrollida, kas teie ravi toimib
- et kontrollida teie maksafunktsiooni.

#### **Lapsed ja noorukid**

OLYSIO't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel (alla 18-aastastel), sest seda ravimit ei ole antud vanuserühmas uuritud.

#### **Muud ravimid ja OLYSIO**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, kuna OLYSIO ja teised ravimid võivad omada koostoimeid.

Eriti oluline on rääkida oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- digoksiin, disopüramiid, flekainiid, meksiletiin, propafenoon või kinidiin (suukaudne) või amiodaroon ebaregulaarse südamerütmi raviks
- klaritromütsiin, erütromütsiin (suukaudne või süstitav) või telitromütsiin bakteriaalsete infektsioonide raviks
- varfariin ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvad teised sarnased ravimid, mida kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehüübimist
- karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin krampide ärahoidmiseks
- astemisool või terfenadiin allergiate raviks
- itrakonasool, flukonasool, ketokonasool, posakonasool või vorikonasool (suukaudne või süstitav) seeninfektsioonide raviks
- rifabutiin, rifampitsiin või rifapentiin tuberkuloosilaadsete infektsioonide raviks
- amlodipiin, bepridiil, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, nisoldipiin või verapamiil (suukaudne) vererõhu langetamiseks
- deksametasoon (süstitav või suukaudne) astma või põletiku ja autoimmuunhaiguste raviks
- tsisapriid maoprobleemide raviks
- piimohakas (ravimtaim) maksaprobleemide raviks
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), ravimtaim ärevuse või depressiooni raviks
- ledipasviir C-hepatiidi raviks
- kobitsistaat, et suurendada veres mõnede HIV infektsioonide raviks kasutatavate ravimite sisaldust
- atasanaviir, darunaviir, delavirdiin, efavirens, etraviriin, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, nevirapiin, ritonaviir, sakvinaviir või tipranaviir HIV infektsiooni raviks
- atorvastatiin, lovastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin kolesteroolitaseme langetamiseks
- tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus immuunvastuse vähendamiseks või organi siirdamise ebaõnnestumise ärahoidmiseks
- sildenafil või tadalafiil kopsuarteri hüpertensiooni raviks
- midasolaam või triasolaam (suukaudne) kasutamiseks uinutina või ärevuse vastu

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole päris kindel), siis pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui alustate OLYSIO võtmist.

Lisaks rääkige oma arstile, kui te võtate mis tahes ravimeid ebaregulaarse südamerütmi või kõrgvererõhutõve raviks.

## **Rasedus, raseduse vältimine ja imetamine**

### Rasedus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Naised ei tohi võtta OLYSIO't raseduse ajal, välja arvatud juhul kui arst on spetsiaalselt nii määranud. Kui OLYSIO't kasutatakse koos ribaviriiniga, siis lugege palun ribaviriini pakendi infolehte, et saada rasedusse puutuvat teavet. Ribaviriin võib kahjustada teie sündimata last.

- Kui olete naine, siis te **ei tohi rasestuda ravi ajal ja mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.**
- Kui olete mees, siis teie naispartner **ei tohi rasestuda teie ravi ajal ja mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.**

Kui sel ajal toimub siiski rasestumine, peate kohe pöörduma oma arsti poole.

### Raseduse vältimine

OLYSIO-ravi jooksul peavad naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui OLYSIO't kasutatakse koos ribaviriiniga, siis lugege ribaviriini pakendi infolehte, et saada rasedusse puutuvat teavet. Te peate koos partneriga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit nii ravi ajal kui ka mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Imetamine

Teatage oma arstile, kui te toidate last rinnaga, enne kui alustate OLYSIO võtmist. See on tähtis, kuna ei ole teada, kas simepreviir jõuab rinnapiima. Arst soovib teil kas lõpetada imetamine või kui te kavatsete imetada, siis lõpetada OLYSIO kasutamine.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kombinatsioonravi OLYSIO ja teiste teile kroonilise C-hepatiidi infektsiooni raviks määratud ravimitega võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekib minestamistunne või nägemishäireid, siis ärge juhtige autot ega käsitlege masinaid. Lugege ka oma teiste ravimite pakendite infolehti, et saada teavet autojuhtimise ja masinatega töötamise kohta.

### **OLYSIO sisaldab laktoosi**

OLYSIO sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## **3. Kuidas OLYSIO't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Te peate võtma OLYSIO't osana ravikuurist koos teiste ravimitega, mis on teile määratud kroonilise C-hepatiidi infektsiooni raviks. OLYSIO-ravi kestab kas 12 nädalat või 24 nädalat, kuid võimalik, et teisi ravimeid tuleb võtta kauem, vastavalt arsti juhistele. Teavet oma teiste ravimite annuste kohta ja juhised nende võtmiseks leiate nende ravimite pakendi infolehtedest.

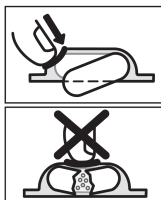
### **Kuidas OLYSIO't võtta**

- OLYSIO soovitatav annus on üks kapsel (150 mg) üks kord ööpäevas.
- Blistrile on trükitud nädalapäevade tähised - see on teile abiks kapslite võtmisel.
- Püüdke võtta OLYSIO't iga päev samal kellaajal.
- Võtke OLYSIO't alati koos toiduga. Toidu liik ei oma tähtsust.
- Seda ravimit võetakse suu kaudu.
- Neelake kapsel tervelt alla.

### **Kuidas kapslit kätte saada**

Vajutage tasku ühele **servale**, et suruda kapsel läbi fooliumi, nagu joonisel näidatud.

**Ärge** suruge kapslile tasku keskosas. Sedasi võite kapsli rikkuda või lahti murda.



Kui kapsli kest on purunenud või avanenud, võib osa ravimit kaduma minna ning te peate võtma uue kapsli. Kui kapsli kest on muljutud või paindunud, kuid see ei ole purunenud ega avanenud, võib kapslit endiselt kasutada.

### **Kui te võtate OLYSIO't rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtsite OLYSIO't rohkem kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui te unustate OLYSIO't võtta**

- Kui teie järgmise annuse võtmiseni on jäänud rohkem kui 12 tundi, võtke vahele jäänud annus koos toiduga nii ruttu kui võimalik. Seejärel jätkake OLYSIO võtmist tavapärasel ajal.
  - Kui teie järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 12 tundi, siis jätke unustatud annus vahele. Jätkake järgmise OLYSIO annusega tavapärasel ajal.
  - Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## Ärge lõpetage OLYSIO võtmist

Ärge lõpetage OLYSIO võtmist, kuni arst ei ole seda teile soovitanud. Kui lõpetate ravimi kasutamise, siis teie ravim ei pruugi anda soovitud tulemusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka OLYSIO põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**OLYSIO** kasutamisel **kombinatsioonis sofosbuviiriga** võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid:

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10st:

- nahasügelus;
  - nahalööve\*;
  - kõhukinnisus;
  - tundlikkus päikesevalguse suhtes (valgustundlikkus);
  - bilirubiini taseme tõus veres (bilirubiin on pigment, mida toodetakse maksas).
- \* OLYSIO kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiriga 24 nädala jooksul võib nahalööbeid esineda rohkem kui 1 inimesel 10st (väga sage).

**OLYSIO** kasutamisel **kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga** võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid:

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st:

- iiveldus;
- nahasügelus;
- nahalööve;
- hingeldus.

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10st:

- bilirubiini taseme tõus veres (bilirubiin on pigment, mida toodetakse maksas)\*;
  - tundlikkus päikesevalguse suhtes (valgustundlikkus);
  - kõhukinnisus.
- \* Ühes kliinilises uuringus, mis viidi läbi Aasia päritolu patsientidel Hiinas ja Lõuna-Koreas, teatati bilirubiini taseme tõusust veres rohkem kui 1 inimesel 10st (väga sage).

Kõrvaltoimete kohta, mis esinevad teie teiste C-hepatiidi raviks kasutatavate ravimite puhul, leiate infot nende ravimite pakendi infolehtedest.

## Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas OLYSIO't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- See ravim võib olla keskkonnaohtlik. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida OLYSIO sisaldab

- Toimeaine on simepreviir. Üks kapsel sisaldab naatriumsimepreviiri koguses, mis vastab 150 milligrammile simepreviirile.
- Teised koostisosad on naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, želatiin, titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172) ja šellak (E904).

### Kuidas OLYSIO välja näeb ja pakendi sisu

Valged kõvakapslid, millel on musta tindiga trükitud märgistus „TMC435 150“.

OLYSIO on saadaval läbisurutavates blisterpakendites, mis sisaldavad 7 kapslit. Blistrile on trükitud nädalapäevade tähised.

OLYSIO on saadaval pakendites, mis sisaldavad 7 kapslit (1 blister) või 28 kapslit (4 blistrit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

### Tootja

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 711 1111

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.