

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OLYSIO 150 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа симепревив натрий, еквивалентен на 150 mg симепревив (simeprevir).

Помощно вещество с известно действие: всяка капсула съдържа 78,4 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Бяла желатинова капсула с приблизителна дължина 22 mm, маркирана с “ТМС435 150” с черно мастило.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

OLYSIO е показан в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За хепатит С вирус (HCV) генотип-специфично действие, вижте точки 4.4 и 5.1.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с OLYSIO трябва да се започне и проследява от лекар, с опит в лечението на СНС.

#### Дозировка

Препоръчителната доза OLYSIO е една капсула от 150 mg веднъж дневно, приемана с храна.

OLYSIO трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на СНС (вж. точка 5.1). Когато се обмисля комбинирано лечение с OLYSIO и пегинтерферон алфа и рибавирин при пациенти с HCV генотип 1a, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличието на вирус с полиморфизъм NS3 Q80K преди започване на лечението (вж. точка 4.4). Направете справка с кратката характеристика на лекарствените продукти, които се използват в комбинация с OLYSIO.

Препоръчителният(ите) лекарствен(и) продукт(и), прилаган(и) съвместно с OLYSIO и продължителност на лечението за комбинираната терапия са дадени в таблици 1 и 2.

**Таблица 1: Препоръчителна продължителност на лечението за комбинираната терапия с OLYSIO със софосбувир при пациенти с HCV генотип 1 или 4, с или без рибавирин**

Популация пациенти	Продължителност на лечение
Пациенти без цироза	12 седмици OLYSIO + софосбувир
Пациенти с цироза <sup>1</sup>	24 седмици OLYSIO + софосбувир или 12 седмици OLYSIO + софосбувир + рибавирин <sup>2</sup>  12 седмици OLYSIO + софосбувир (без рибавирин) може да се имат предвид при пациенти, за които се счита, че имат нисък риск от клинична прогресия на заболяването и при които съществуват възможности за последващо повторно лечение (вж. точки 4.4 и 5.1)

<sup>1</sup> При пациентите с цироза, инфектирани с HCV генотип 1a, може да се има предвид тестване за наличие на Q80K полиморфизъм преди започване на терапията с OLYSIO в комбинация със софосбувир (вж. точка 4.4).

<sup>2</sup> Дневната доза на рибавирин зависи от теглото (< 75 kg = 1000 mg и ≥ 75 kg = 1200 mg) и се прилага перорално в две разделени дози с храна; направете също справка и с кратката характеристика на продукта на рибавирин.

**Таблица 2: Препоръчителна продължителност на лечението за комбинираната терапия с OLYSIO и пегинтерферон алфа и рибавирин<sup>1</sup> при пациенти с HCV генотип 1 или 4**

Популация пациенти	Продължителност на лечение
Нелекувани досега пациенти и пациенти с предходен рецидив <sup>2</sup>	
със или без цироза, които не са коинфектирани с HIV	24 седмици <sup>3</sup>
без цироза, които са коинфектирани с HIV	Лечението с OLYSIO трябва да започне в комбинация с пегинтерферон алфа + рибавирин и да се прилага в продължение на 12 седмици, а след това да бъде последвано от допълнително 12-седмично лечение с пегинтерферон алфа + рибавирин.
с цироза, които са коинфектирани с HIV	48 седмици <sup>3</sup>  Лечението с OLYSIO трябва да започне в комбинация с пегинтерферон алфа + рибавирин и да се прилага в продължение на 12 седмици, а след това да бъде последвано от допълнително 36-седмично лечение с пегинтерферон алфа + рибавирин.
Пациенти без предишен отговор (включително с частичен и без отговор) <sup>2</sup>	
със или без цироза, със или без коинфекция с HIV	48 седмици <sup>3</sup>  Лечението с OLYSIO трябва да започне в комбинация с пегинтерферон алфа + рибавирин и да се прилага в продължение на 12 седмици, а след това и да бъде последвано от допълнително 36-седмично лечение с пегинтерферон алфа + рибавирин.

<sup>1</sup> Когато се обмисля комбинирано лечение с OLYSIO и пегинтерферон алфа и рибавирин при пациенти с HCV генотип 1a, те трябва да се изследват за NS3 Q80K полиморфизъм преди започване на лечението (вж. точка 4.4).

<sup>2</sup> След предходно лечение с интерферон (пегилиран или непегилиран), със или без рибавирин (вж. точка 5.1).

<sup>3</sup> Препоръчителна продължителност на лечение при условие, че пациентът не отговаря на правило за спиране на лечение (вж. таблица 3).

Вижте таблица 3 за правилата за спиране на лечението на базата на нивата на хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV РНК) на седмици 4, 12 и 24 за пациенти, получаващи лечение с OLYSIO, пегинтерферон алфа и рибавирин.

*Прекратяване на лечението при пациенти с незадоволителен вирусологичен отговор към терапията*

*OLYSIO в комбинация със софосбувир*

Няма правила за спиране на вирусологично лечение, които са приложими за комбинацията на OLYSIO със софосбувир.

*OLYSIO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин*

Малко вероятно е, пациентите с незадоволителен вирусологичен отговор към терапията да постигнат траен вирусологичен отговор (sustained virologic response, SVR), поради това се препоръчва прекратяване на лечението при тези пациенти. Нивата на HCV РНК, при които се прекратява лечението (т.е., правилата за спиране на лечението) са представени в таблица 3.

**Таблица 3: Правила за спиране на лечението при пациенти, получаващи OLYSIO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, с незадоволителен вирусологичен отговор към терапията**

HCV РНК	Действие
Седмица 4 от лечението: $\geq 25$ IU/ml	Прекратяване приема на OLYSIO, пегинтерферон алфа и рибавирин
Седмица 12 от лечението: $\geq 25$ IU/ml <sup>1</sup>	Прекратяване приема на пегинтерферон алфа и рибавирин (лечението с OLYSIO е завършено на седмица 12)
Седмица 24 от лечението: $\geq 25$ IU/ml <sup>1</sup>	Прекратяване приема на пегинтерферон алфа и рибавирин

<sup>1</sup> Повторна оценка на HCV РНК се препоръчва в случай на HCV РНК  $\geq 25$  IU/ml след предишна неоткриваема HCV РНК, за да се потвърдят нивата на HCV РНК преди преустановяване на HCV лечението.

*Корекция на дозата или прекъсване на лечението с OLYSIO*

За да се предотврати неуспех на лечението, дозата OLYSIO не трябва да се намалява или лечението да се прекъсва. Ако лечението с OLYSIO е преустановено поради нежелани реакции или незадоволителен вирусологичен отговор към терапията, лечението с OLYSIO не трябва да се възобновява.

*Корекция на дозата или прекъсване на лечението с лекарствени продукти, използвани в комбинация с OLYSIO за лечение на СНС*

Ако нежелани реакции, потенциално свързани с лекарствени продукти, които се използват в комбинация с OLYSIO за лечение на СНС, налагат корекция на дозата или прекъсване на лечението с лекарствения(те) продукт(и), консултирайте се с инструкциите, описани в съответната кратка характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Ако други лекарствени продукти, използвани в комбинация с OLYSIO за лечението на СНС, са трайно преустановени поради някаква причина, OLYSIO също трябва да се преустанови.

Когато рибавирин е добавен към комбинацията на OLYSIO и софосбувир, и употребата на рибавирин е необходимо да се преустанови, лечението с OLYSIO и софосбувир без рибавирин може да продължи (вж. точка 5.1).

*Пропуснатата доза*

Ако доза от OLYSIO е пропусната и пациентът забележи това в рамките на 12 часа от обичайното време на прием, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза OLYSIO с храна възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза OLYSIO по обичайната терапевтична схема.

Ако доза от OLYSIO е пропусната за повече от 12 часа след обичайното време на прием, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза OLYSIO и трябва да възобнови приема на OLYSIO с храна по обичайната терапевтична схема.

### Специални популации

#### *Старческа възраст (над 65 години)*

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на OLYSIO при пациенти на възраст над 65 години. Няма данни за безопасността и ефикасността на OLYSIO при пациенти на възраст над 75 години. Не се налага корекция на дозата OLYSIO при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата OLYSIO при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Повишени експозиции на симепревир вече са били наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане. OLYSIO не е проучван при инфектирани с HCV пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност, включително пациенти, при които се налага диализа. Тъй като експозицията може да бъде увеличена при инфектирани с HCV пациенти с тежко бъбречно увреждане, когато се предписва OLYSIO при тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2). Направете справка със съответната кратка характеристика на лекарствените продукти, които се използват в комбинация с OLYSIO, по отношение на тяхната употреба при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата OLYSIO при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А).

OLYSIO не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В или С) (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Раса*

Не се налага корекция на дозата в зависимост от расата. (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на OLYSIO при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### *Коинфекция с HCV/човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1)*

Не се налага корекция на дозата OLYSIO при пациенти коинфектирани с HCV/HIV-1 (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

OLYSIO в комбинация със софосбувир: пациентите, коинфектирани с HCV/HIV-1, трябва да бъдат лекувани със същата продължителност както пациентите, моноинфектирани с HCV.

OLYSIO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин: Коинфектирани с HCV/HIV-1 пациенти трябва да се лекуват със същата продължителност, както и пациенти, инфектирани само с HCV, с изключение на коинфектирани пациенти с цироза, които трябва да получават 36 седмици лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин след завършване на 12-седмично лечение с OLYSIO, пегинтерферон алфа и рибавирин (обща продължителност на лечението от 48 седмици).

Моля, вижте точки 4.4 и 4.5 за съответните взаимодействия с антиретровирусни средства.

### Начин на приложение

OLYSIO трябва да се приема перорално веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Капсулата трябва да се поглъща цяла.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

Ефикасността на OLYSIO не е проучвана при пациенти с HCV генотипи 2, 3, 5 или 6; следователно OLYSIO не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 5.1).

OLYSIO не трябва да се прилага като монотерапия и трябва да се предписва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на СНС.

Направете справка с кратката характеристика на продукта на съвместно предписани лекарствени продукти преди започване на терапията с OLYSIO. Предупрежденията и предпазните мерки, свързани с тези лекарствени продукти се отнасят също и за тяхната употреба при комбинирано лечение с OLYSIO.

Няма клинични данни за употребата на OLYSIO при пациенти на повторно лечение, които са били лекувани неуспешно с HCV NS3-4A протеазен инхибитор-базирана терапия (вж. точки 5.1 и 5.3).

##### Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност

Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност, включително и случаи с летален изход, са съобщавани в постмаркетинговия период при пациенти, лекувани с OLYSIO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, и в комбинация със софосбувир. Въпреки че е трудно да се установи причинно-следствена връзка на фона на напреднало чернодробно заболяване, не може да бъде изключен потенциален риск.

Поради тази причина, при пациенти, които са изложени на висок риск от чернодробна декомпенсация или чернодробна недостатъчност, чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват преди и, когато е клинично показано, по време на комбинираното лечение с OLYSIO.

##### Чернодробно увреждане

OLYSIO не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас В или С) (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### Тежка брадикардия и сърдечен блок.

Случаи на брадикардия са наблюдавани, когато OLYSIO се използва в комбинация със софосбувир и едновременен прием на амиодарон. Механизмът не е установен. Тези случаи са потенциално животозастрашаващи, следователно амиодарон трябва да се използва само при пациенти, които са на комбинирано лечение с OLYSIO и софосбувир, когато други алтернативни антиаритмични лечения не се понасят добре от пациентите или са противопоказани.

Когато едновременното приложение на амиодарон се счита за необходимо, се препоръчва пациентите да бъдат под внимателно наблюдение при започване на комбинирано лечение с OLYSIO и софосбувир. Пациенти, при които е установен висок риск от брадиаритмия, трябва да се проследяват непрекъснато в рамките на 48 часа при подходящи клинични условия. Поради дългия елиминационен полуживот на амиодарон, при пациентите, които са прекратили терапията с амиодарон в рамките на последните няколко месеца и трябва да започнат комбинирано лечение с OLYSIO и софосбувир, трябва също да се извърши съответен мониторинг.

Всички пациенти, получаващи комбинирано лечение с OLYSIO и софосбувир, в комбинация с амиодарон, със или без други лекарства, които понижават сърдечната честота, трябва също да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешно медицинска помощ, ако получат тези симптоми.

Изследване за NS3 Q80K полиморфизъм преди започване на лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1a

*OLYSIO в комбинация със софосбувир*

При пациентите с цироза, инфектирани с HCV генотип 1a, може да се обмисли изследване за наличие на NS3 Q80K полиморфизъм преди започване на лечението с OLYSIO в комбинация със софосбувир (вж. точка 5.1).

При пациентите без цироза, инфектирани с HCV генотип 1a, ефикасността на симепревивр в комбинация със софосбувир при препоръчителната 12-седмична продължителност на лечение не се повлиява от наличието на NS3 Q80K полиморфизъм (вж. точка 5.1).

*OLYSIO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин*

Ефикасността на симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин е значително намалена при пациенти, инфектирани с вируса на хепатит С генотип 1a с полиморфизъм NS3 Q80K на изходно ниво в сравнение с пациенти с хепатит С генотип 1a без полиморфизъм Q80K (вж. точка 5.1). Когато се обмисля лечение с OLYSIO в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, изследването за наличие на полиморфизъм Q80K при пациенти с HCV генотип 1a е строго препоръчително. Трябва да се обмисли алтернативно лечение на пациентите, инфектирани с HCV генотип 1a с полиморфизъм Q80K, или в случаите, когато не е достъпно изследване.

Едновременно приложение с други антивирусни средства с директно действие срещу HCV

OLYSIO трябва да бъде прилаган едновременно с други антивирусни лекарствени продукти с директно действие, само ако се прецени, че ползите надвишават рисковете въз основа на наличните данни. Няма данни в подкрепа на едновременното приложение на OLYSIO и телапревивр или боцепревивр. Очаква се кръстосана резистентност към тези HCV протеазни инхибитори и едновременното приложение не се препоръчва (вж. също точка 4.5).

OLYSIO в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В клиничните проучвания, пациенти, рандомизирани да получават симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, достигат числено по-ниска честота на SVR12 и също имат вирусологичен пробив и вирусологичен рецидив по-често от тези, лекувани със симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа-2a и рибавирин (вж. точка 5.1).

Бременност и контрацепция

OLYSIO трябва да се използва по време на бременност или при жени с детороден потенциал, само ако ползата оправдава риска. Жените в детородна възраст трябва да използват ефективна форма на контрацепция (вж. точка 4.6).

Противопоказанията и предпазните мерки по отношение на бременността и контрацепцията, приложими към едновременно прилаганите лекарствени продукти, се прилагат и за тяхната употреба при комбинирано лечение с OLYSIO.

Рибавирин може да причини вродени дефекти и/или смърт на плода. Следователно, трябва да се вземат строги предпазни мерки за предотвратяване на бременност при пациенти жени и при жени, партньори на пациенти от мъжки пол (вж. точка 4.6).

Фоточувствителност

Реакции на фоточувствителност са били наблюдавани при комбинирано лечение с OLYSIO (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от реакции на фоточувствителност и за значението на използване на подходящи слънцезащитни мерки по време на лечението с OLYSIO. Трябва да се избягва прекомерно излагане на слънце и използването на солариум по време на лечението с OLYSIO. Ако се появят реакции на фоточувствителност, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с OLYSIO и пациентите трябва да бъдат проследявани, докато реакцията премине.

### Обрив

Обрив е наблюдаван при комбинирано лечение с OLYSIO (вж. точка 4.8). Пациенти с леки до умерени обриви трябва да се следят за евентуална прогресия на обрива, включително мукозни промени или системни симптоми. В случай на тежък обрив, лечението с OLYSIO други съвместно прилагани лекарствени продукти за лечение на СНС трябва да се преустанови и пациентите трябва да бъдат проследявани до отзвучаване на симптомите.

### Лабораторни изследвания по време на лечение с OLYSIO, пегинтерферон алфа и рибавирин

Нивата на HCV РНК трябва да се проследяват на седмици 4 и 12, както и по клинични показания (вж. също насоки за продължителността на лечението и правила за спиране; точка 4.2). Препоръчва се използване на чувствителен количествен HCV РНК анализ за проследяване на нивата на HCV РНК по време на лечението.

Консултирайте се с кратката характеристика на продукта за пегинтерферон алфа и рибавирин за изискванията за лабораторни изследвания, включващи хематология, биохимия (включително чернодробни ензими и билирубин), както и изискванията за тест за бременност преди, по време на и след лечението.

### Взаимодействие с лекарствени продукти

Едновременното приложение на OLYSIO с вещества, които умерено или силно индуцират или инхибират цитохром P450 3A (CYP3A4) не се препоръчва, тъй като това може да доведе съответно до значително по-ниска или по-висока експозиция на симепревив.

Моля, вижте точка 4.5 за информацията относно взаимодействия с лекарствени продукти.

### Коинфекция с хепатит В вирус (HBV)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вирус на хепатит В (HBV), някои от тях фатални. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/ HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и следва да бъдат наблюдавани и контролирани според актуалните клинични ръководства.

### Пациенти с трансплантирани органи

Не се препоръчва едновременното приложение на OLYSIO с циклоспорин, тъй като това води до значително по-висока експозиция на симепревив, въз основа на данните от текущо проучване фаза 2 при пациенти, заразени с HCV след трансплантация на черен дроб (вж. точка 4.5).

### Помощно вещество в OLYSIO капсули

OLYSIO капсули съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на симепревив

Основният ензим, участващ в биотрансформацията на симепревив е CYP3A4 (вж. точка 5.2) и чрез CYP3A4 могат да възникнат клинично значими ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на симепревив. Едновременното приложение на OLYSIO с умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 може значително да увеличи плазмената експозиция на симепревив, докато съвместно приложение с умерени или мощни индуктори на CYP3A4 може значително да намали плазмената експозиция на симепревив и да доведе до загуба на ефикасност (вж. таблица 4). Затова едновременното приложение на OLYSIO с вещества, които умерено или силно инхибират или индуцират CYP3A4 не се препоръчва.

Чернодробното захващане на симепревив се медира от OATP1B1/3. Инхибитори на OATP1B1/3 като елтромбопаг или гемфиброзил могат да доведат до повишаване на плазмените концентрации на симепревив.



Лекарствени продукти, които са повлияни от употребата на симепревир

Симепревир слабо инхибира активността на CYP1A2 и активността на чревния CYP3A4, макар и да не повлиява активността на чернодробния CYP3A4. Едновременното приложение на OLYSIO с лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти (вж. таблица 4). Симепревир не повлиява CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 *in vivo*. Симепревир инхибира OATP1B1/3, P-гликопротеин (P-gp) и BCRP транспортерите. Едновременното приложение на OLYSIO с лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1/3, P-gp и BCRP транспорта може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти (вж. таблица 4).

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с OLYSIO, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR).

Таблица на взаимодействията

Установени и теоретични взаимодействия между симепревир и избрани лекарствени продукти са изброени в таблица 4 (представени са средни съотношения на най-малките квадрати с 90% доверителни интервали (90% CI), увеличението е отбелязано с "↑", понижението с "↓", без промяна с "↔"). Проучвания за взаимодействията са провеждани при здрави възрастни с препоръчителната доза от 150 mg симепревир веднъж дневно, освен ако не е отбелязано друго.

**Таблица 4: Взаимодействия и препоръки за дозиране с други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефект върху нивата на лекарството Средно съотношение на най-малките квадрати (90% CI)	Препоръки относно едновременно приложение
<b>АНАЛЕПТИЦИ</b>		
Кофеин 150 mg	кофеин AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ кофеин C <sub>max</sub> 1,12 (1,06-1,19) ↔ кофеин C <sub>min</sub> не е проучено	Не се налага корекция на дозата.
<b>АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Дигоксин 0,25 mg	дигоксин AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ дигоксин C <sub>max</sub> 1,31 (1,14-1,51) ↑ дигоксин C <sub>min</sub> не е проучено  (инхибитор на P-gp транспортера)	Концентрациите на дигоксин трябва да се мониторират и да се използват за титриране на дозата дигоксин, за да се осигури желания клиничен ефект.

Амиодарон	<p>Не е проучено. Може да се очаква леко повишение на концентрацията на амиодарон, когато той се прилага перорално.</p> <p>(инхибиране на ензим CYP3A4 в червата)</p> <p>Може да настъпи леко повишение на концентрацията на симепревив в резултат на инхибиране на CYP3A4 от амиодарон.</p>	<p><u>Схема на лечение, която не включва софосбуфир:</u> Препоръчва се повишено внимание и терапевтичен лекарствен мониторинг на амиодарон и/или клинично наблюдение (ЕКГ и т.н.) при перорално приложение.</p> <p><u>Схема на лечение, която включва софосбуфир:</u> Да се използва само когато няма други алтернативи. Препоръчва се внимателно наблюдение, ако този лекарствен продукт се прилага с OLYSIO в комбинация със софосбувир (вж. точка 4.4).</p>
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон Хинидин	<p>Не е проучено. Може да се очакват леки повишения в концентрациите на тези антиаритмични средства, когато тези лекарствени продукти се прилагат перорално.</p> <p>(инхибиране на чревния ензим CYP3A4)</p>	За тези антиаритмични средства се препоръчва повишено внимание и терапевтичен лекарствен мониторинг и/или клинично наблюдение (ЕКГ и т.н.) когато се прилагат перорално.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин и други антагонисти на витамин К	<p>варфарин 10 mg</p> <p>S-варфарин AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔</p> <p>S-варфарин C<sub>max</sub> 1,00 (0,94-1,06) ↔</p> <p>S-варфарин C<sub>min</sub> не е проучено</p>	Въпреки че не се очаква промяна във фармакокинетиката на варфарин, при всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради потенциалните промени в чернодробната функция по време на лечението с OLYSIO.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	<p>Не е проучено. Очаква се значително понижение на плазмените концентрации на симепревив.</p> <p>(силна индукция на CYP3A4)</p>	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с тези антиконвулсанти, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на OLYSIO.

<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Есциталопрам 10 mg веднъж дневно	есциталопрам AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ есциталопрам C <sub>max</sub> 1,03 (0,99-1,07) ↔ есциталопрам C <sub>min</sub> 1,00 (0,95-1,05) ↔ симепревир AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ симепревир C <sub>max</sub> 0,80 (0,71-0,89) ↓ симепревир C <sub>min</sub> 0,68 (0,59-0,79) ↓	Не се налага корекция на дозата.
<b>АНТИХИСТАМИНИ</b>		
Астемизол Терфенадин	Не е проучено. Астемизол и терфенадин имат потенциал за сърдечни аритмии. Може да се очакват леки повишения в концентрациите на тези антихистамини.  (инхибиране на чревния ензим CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с астемизол или терфенадин.
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Антибиотици – макролиди (системно приложение)</b>		
Азитромицин	Не е проучено. Въз основа на пътя на елиминиране на азитромицин не се очакват лекарствени взаимодействия между азитромицин и симепревир.	Не се налага корекция на дозата.
Еритромицин 500 mg три пъти дневно	еритромицин AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ еритромицин C <sub>max</sub> 1,59 (1,23-2,05) ↑ еритромицин C <sub>min</sub> 3,08 (2,54-3,73) ↑ симепревир AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ симепревир C <sub>max</sub> 4,53 (3,91-5,25) ↑ симепревир C <sub>min</sub> 12,74 (10,19-15,93) ↑  (инхибиране на CYP3A4 ензимите и P-gp транспортера както от еритромицин, така и от симепревир)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с еритромицин за системно приложение.
Кларитромицин Телитромицин	Не е проучено. Очакват се повишени плазмени концентрации на симепревир.  (силно инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с кларитромицин или телитромицин.
<b>Противогъбични средства (системно приложение)</b>		
Итраконазол Кетоконазол* Позаконазол	Не е проучено. Очакват се значителни повишения в плазмените концентрации на симепревир.  (силно инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с итраконазол, кетоконазол или позаконазол за системно приложение.
Флуконазол Вориконазол	Не е проучено. Очакват се значителни повишения в плазмените концентрации на симепревир.  (слабо до умерено инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с флуконазол за системно приложение или вориконазол.
<b>Антимикробактериални средства</b>		
Бедахилин	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се налага корекция на дозата.

Рифампицин <sup>1</sup> 600 mg веднъж дневно	рифампицин AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ рифампицин C <sub>max</sub> 0,92 (0,80-1,07) ↔ рифампицин C <sub>min</sub> не е проучено 25-дезацетил-рифампицин AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-дезацетил-рифампицин C <sub>max</sub> 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-дезацетил-рифампицин C <sub>min</sub> не е проучено симепревивир AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ симепревивир C <sub>max</sub> 1,31 (1,03-1,66) ↑ симепревивир C <sub>min</sub> 0,08 (0,06-0,11) ↓  (индуциране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с рифампицин, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на OLYSIO.
Рифабутин Рифапентин	Не е проучено. Очакват се значими понижения в плазмените концентрации на симепревивир.  (индуциране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с рифабутин или рифапентин, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на OLYSIO.
<b>АНТИТУСИВНИ СРЕДСТВА</b>		
Дексотрометорфан (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> не е проучено дексотрофан AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ дексотрофан C <sub>max</sub> 1,03 (0,93-1,15) ↔ дексотрофан C <sub>min</sub> не е проучено	Не се налага корекция на дозата.
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ (перорално приложение)</b>		
Амлодипин Бепридил Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Нисолдипин Верапамил	Не е проучено. Очакват се повишени плазмени концентрации на блокери на калциевите канали, прилагани перорално.  (инхибиране на чревния ензим CYP3A4 и P-гр транспортера)  Може да се появят повишени концентрации на симепревивир в резултат на леко инхибиране на CYP3A4 от амлодипин и умерено инхибиране на CYP3A4 от дилтиазем и верапамил	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение на пациентите, когато тези блокери на калциевите канални се прилагат перорално.
<b>ГЛЮКОКОРТИКОИДИ</b>		
Дексаметазон (системно приложение)	Не е проучено. Очакват се понижени плазмени концентрации на симепревивир.  (умерена индукция на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с дексаметазон, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на OLYSIO.
Будезонид Флутиказон Метилпреднизолон Преднизон	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се налага корекция на дозата.

<b>ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ПРОДУКТИ</b>		
<b>Антиациди</b>		
Алуминиев или Магнезиев хидроксид Калциев карбонат	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се налага корекция на дозата.
<b>H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти</b>		
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се налага корекция на дозата.
<b>Пропулсивни средства</b>		
Цизаприд	Не е проучено. Цизаприд има потенциал да предизвиква сърдечни аритмии. Възможни са повишени концентрации на цизаприд.  (инхибиране на чревния ензим CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с цизаприд.
<b>Инхибитори на протонната помпа</b>		
Омепразол 40 mg	омепразол AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ омепразол C <sub>max</sub> 1,14 (0,93-1,39) ↑ омепразол C <sub>min</sub> не е проучено	Не се налага корекция на дозата.
Дексланзопразол Езомепразол Ланзопразол Пантопризол Рабепразол	Не е проучено. Не се очакват клинично значимо взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.	Не се налага корекция на дозата.
<b>НСV ПРОДУКТИ</b>		
<b>Антивирусни средства</b>		
Даклатасвир 60 mg веднъж дневно	даклатасвир AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ даклатасвир C <sub>max</sub> 1,50 (1,39-1,62) ↑ даклатасвир C <sub>min</sub> 2,68 (2,42-2,98) ↑ симепревир AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ симепревир C <sub>max</sub> 1,39 (1,27-1,52) ↑ симепревир C <sub>min</sub> 1,49 (1,33-1,67) ↑	Не се налага корекция на дозата на даклатасвир или OLYSIO.
Ледипасвир 30 mg веднъж дневно	ледипасвир AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ледипасвир C <sub>max</sub> 1,81 (1,69-2,94) ↑ ледипасвир C <sub>min</sub> не е проучено симепревир AUC 2,69 (2,44-2,69) ↑ симепревир C <sub>max</sub> 2,61 (2,34-2,86) ↑ симепревир C <sub>min</sub> не е проучено	Концентрациите на ледипасвир и симепревир са повишени, когато симепревир се прилага едновременно с ледипасвир. Едновременното приложение не се препоръчва.
Софосбувир <sup>2</sup> 400 mg веднъж дневно	софосбувир AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ софосбувир C <sub>max</sub> 1,91 (1,26-2,90) ↑ софосбувир C <sub>min</sub> не е проучено 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> не е проучено симепревир AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ симепревир C <sub>max</sub> 0,96 (0,71-1,30) ↔ симепревир C <sub>min</sub> не е проучено	Увеличението на експозицията на софосбувир, наблюдавано при фармакокинетично подпроучване, не е клинично значимо.

<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>		
Магарешки бодил ( <i>Silybum marianum</i> )	Не е проучено. Очакват се повишени плазмени концентрации на симепревир.  (инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с магарешки бодил.
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Не е проучено. Очакват се значително понижени плазмени концентрации на симепревир.  (индукция на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с жълт кантарион, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на OLYSIO.
<b>HIV ПРОДУКТИ</b>		
<b>Антиретровирусни средства - CCR5 антагонисти</b>		
Маравирук	Не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.	Не се налага корекция на дозата за никое лекарство, когато OLYSIO се прилага едновременно с маравирук
<b>Антиретровирусни средства - интегразни инхибитори</b>		
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно	ралтегравир AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ ралтегравир C <sub>max</sub> 1,03 (0,78-1,36) ↔ ралтегравир C <sub>min</sub> 1,14 (0,97-1,36) ↑ симепревир AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ симепревир C <sub>max</sub> 0,93 (0,85-1,02) ↔ симепревир C <sub>min</sub> 0,86 (0,75-0,98) ↓	Не се налага корекция на дозата.
Долутегравир	Не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.	Не се налага корекция на дозата.
<b>Антиретровирусни средства - нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</b>		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	ефавиренц AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ ефавиренц C <sub>max</sub> 0,97 (0,89-1,06) ↔ ефавиренц C <sub>min</sub> 0,87 (0,81-0,93) ↔ симепревир AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ симепревир C <sub>max</sub> 0,49 (0,44-0,54) ↓ симепревир C <sub>min</sub> 0,09 (0,08-0,12) ↓  (индуциране на CYP3A4 ензим)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с ефавиренц, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на OLYSIO.
Рилпивирин 25 mg веднъж дневно	рилпивирин AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ рилпивирин C <sub>max</sub> 1,04 (0,95-1,13) ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> 1,25 (1,16-1,35) ↑ симепревир AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ симепревир C <sub>max</sub> 1,10 (0,97-1,26) ↑ симепревир C <sub>min</sub> 0,96 (0,83-1,11) ↔	Не се налага корекция на дозата.
Други NNRTI (делавирдин, етравирин, невирапин)	Не е проучено. Очакват се промени в плазмените концентрации на симепревир.  (индуциране [етравирин или невирапин] или инхибиране [делавирдин] на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с делавирдин, етравирин или невирапин.

<b>Антиретровирусни средства - нуклеозидни или нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (N(t)RTIs)</b>		
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно	тенофовир AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ тенофовир C <sub>max</sub> 1,19 (1,10-1,30) ↑ тенофовир C <sub>min</sub> 1,24 (1,15-1,33) ↑ симепревир AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ симепревир C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,99) ↓ симепревир C <sub>min</sub> 0,93 (0,78-1,11) ↓	Не се налага корекция на дозата.
Други NRTI (абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, зидовудин)	Не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.	Не се налага корекция на дозата.
<b>Антиретровирусни средства - протеазни инхибитори (PIs)</b>		
Дарунавир/ ритонавир <sup>3</sup> 800/100 mg веднъж дневно	дарунавир AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ дарунавир C <sub>max</sub> 1,04 (0,99-1,10) ↔ дарунавир C <sub>min</sub> 1,31 (1,13-1,52) ↑ ритонавир AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ритонавир C <sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,32) ↑ ритонавир C <sub>min</sub> 1,44 (1,30-1,61) ↑ симепревир AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* симепревир C <sub>max</sub> 1,79 (1,55-2,06) ↑* симепревир C <sub>min</sub> 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * дарунавир/ритонавир + 50 mg симепревир сравнено със 150 mg симепревир самостоятелно.  (силно инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с дарунавир/ритонавир.
Ритонавир <sup>1</sup> 100 mg два пъти дневно	симепревир AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ симепревир C <sub>max</sub> 4,70 (3,84-5,76) ↑ симепревир C <sub>min</sub> 14,35 (10,29-20,01) ↑  (силно инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с ритонавир.
Други, усилен с ритонавир или неусилени HIV протеазни инхибитори (атазанавир, (фос)ампренавир, лопинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)	Не е проучено. Очакват се повишени плазмени концентрации на симепревир.  (индуциране или инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с никакви HIV PI със или без ритонавир.
Кобицистат-съдържащи лекарствени продукти	Не е проучено. Очакват се значително повишени плазмени концентрации на симепревир.  (силно инхибиране на ензима CYP3A4)	Не се препоръчва едновременния прием на OLYSIO с кобицистат-съдържащи лекарствени продукти.

<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG СО-А РЕДУКТАЗАТА</b>		
Розувастатин 10 mg	розувастатин AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ розувастатин C <sub>max</sub> 3,17 (2,57-3,91) ↑ розувастатин C <sub>min</sub> не е проучено  (инхибиране на OATP1B1/3, BCRP транспортери)	Дозата на розувастатин да се титрира внимателно и да се използва най-ниската необходима доза при проследяване на безопасността, когато се прилага едновременно с OLYSIO.
Питавастатин Правастатин	Не е проучено. Очакват се повишени плазмени концентрации на питавастатин и правастатин.  (инхибиране на OATP1B1/3 транспортера)	Дозата на питавастатин и правастатин да се титрира внимателно и да се използва най-ниската необходима доза при проследяване на безопасността, когато се прилага едновременно с OLYSIO.
Аторвастатин 40 mg	аторвастатин AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ аторвастатин C <sub>max</sub> 1,70 (1,42-2,04) ↑ аторвастатин C <sub>min</sub> не е проучено 2-ОН-аторвастатин AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-ОН-аторвастатин C <sub>max</sub> 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-ОН-аторвастатин C <sub>min</sub> не е проучено  (инхибиране на OATP1B1/3 транспортера и/или ензима CYP3A4)  Може да се появят повишени концентрации на симепрепир в резултат на инхибиране на OATP1B1 от аторвастатин.	Дозата на аторвастатин да се титрира внимателно и да се използва най-ниската необходима доза при проследяване на безопасността, когато се прилага едновременно с OLYSIO.
Симвастатин 40 mg	симвастатин AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ симвастатин C <sub>max</sub> 1,46 (1,17-1,82) ↑ симвастатин C <sub>min</sub> не е проучено симвастатинова киселина AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ симвастатинова киселина C <sub>max</sub> 3,03 (2,49-3,69) ↑ симвастатинова киселина C <sub>min</sub> не е проучено  (инхибиране на OATP1B1 транспортера и/или ензима CYP3A4)	Дозата на симвастатин да се титрира внимателно и да се използва най-ниската необходима доза при проследяване на безопасността, когато се прилага едновременно с OLYSIO.
Ловастатин	Не е проучено. Очакват се повишени плазмени концентрации на ловастатин.  (инхибиране на OATP1B1 транспортера и/или ензима CYP3A4)	Дозата на ловастатин да се титрира внимателно и да се използва най-ниската необходима доза при проследяване на безопасността, когато се прилага едновременно с OLYSIO.
Флувастатин	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се налага корекция на дозата.



<b>ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Етинилестрадиол и норетиндрон 0,035 mg веднъж дневно/ 1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ етинилестрадиол C <sub>max</sub> 1,18 (1,09-1,27) ↑ етинилестрадиол C <sub>min</sub> 1,00 (0,89-1,13) ↔ норетиндрон AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ норетиндрон C <sub>max</sub> 1,06 (0,99-1,14) ↔ норетиндрон C <sub>min</sub> 1,24 (1,13-1,35) ↑	Не се налага корекция на дозата.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин 100 mg  индивидуализирана доза за пациент <sup>4</sup>	циклоспорин AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ циклоспорин C <sub>max</sub> 1,16 (1,07-1,26) ↑ циклоспорин C <sub>min</sub> не е проучено симепревивир AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑ <sup>5</sup> симепревивир C <sub>max</sub> 4,74 (3,12-7,18) ↑ <sup>5</sup> симепревивир C <sub>min</sub> не е проучено <sup>5</sup>  (OATP1B1/3, P-gp и CYP3A инхибиране от циклоспорин)	Не се препоръчва едновременният прием на OLYSIO с циклоспорин.
Такролимус 2 mg  индивидуализирана доза за пациент <sup>4</sup>	такролимус AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ такролимус C <sub>max</sub> 0,76 (0,65-0,90) ↓ такролимус C <sub>min</sub> не е проучено симепревивир AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ <sup>6</sup> симепревивир C <sub>max</sub> 1,79 (1,22-2,62) ↑ <sup>6</sup> симепревивир C <sub>min</sub> не е проучено <sup>6</sup>  (OATP1B1 инхибиране от такролимус)	Не се налага корекция на дозата на което и да е лекарство при едновременен прием на OLYSIO с такролимус. Препоръчва се мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта.
Сиролимус	Не е проучено. Може да се появи слабо повишение или понижение на плазмените концентрации на сиролимус.	Препоръчва се мониториране на концентрациите на сиролимус в кръвта.
<b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Метадон <sup>7</sup> 30-150 mg веднъж дневно, индивидуална доза	R(-) метадон AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) метадон C <sub>max</sub> 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) метадон C <sub>min</sub> 1,02 (0,93-1,12) ↔	Не се налага корекция на дозата.
Бупренорфин Налоксон	Не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.	Не се налага корекция на дозата.

<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5</b>		
Силденафил Тадалафил Варденафил	<p>Не е проучено. Може да се очаква леко увеличение на концентрацията на PDE-5 инхибиторите.</p> <p>(инхибиране на чревния ензим CYP3A4)</p> <p>Може да се появят леко повишени концентрации на симепревир в резултат на леко инхибиране на OATP1B1 от силденафил.</p>	<p>Не се налага корекция на дозата при едновременен прием на OLYSIO със силденафил, варденафил или тадалафил, показани за лечение на еректилна дисфункция.</p> <p>Може да се наложи корекция на дозата на PDE-5 инхибитора, при едновременен прием на OLYSIO със силденафил или тадалафил прилагани дългосрочно в дози, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония. Да се обмисли започване с най-ниската доза на PDE-5 инхибитор и увеличение, ако е необходимо, при подходящо клинично наблюдение.</p>
<b>СЕДАТИВИ/АНКСИОЛИТИЦИ</b>		
<p>Мидазолам</p> <p><i>Перорално приложение:</i> 0,075 mg/kg</p> <p><i>Интравенозно приложение:</i> 0,025 mg/kg</p>	<p><i>Перорално приложение:</i> мидазолам AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ мидазолам C<sub>max</sub> 1,31 (1,19-1,45) ↑ мидазолам C<sub>min</sub> не е проучено</p> <p><i>Интравенозно приложение:</i> мидазолам AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ мидазолам C<sub>max</sub> 0,78 (0,52-1,17) ↓ мидазолам C<sub>min</sub> не е проучено</p> <p>(слабо инхибиране на чревния ензим CYP3A4)</p>	<p>Плазмените концентрации на мидазолам не се повлияват, когато се прилага интравенозно, тъй като симепревир не инхибира чернодробния CYP3A4.</p> <p>Препоръчва се повишено внимание, когато този лекарствен продукт с тесен терапевтичен индекс се прилага перорално едновременно с OLYSIO.</p>
Триазолам (перорално приложение)	<p>Не е проучено. Може да се очакват леки повишения в концентрациите на триазолам.</p> <p>(инхибиране на чревния ензим CYP3A4)</p>	Препоръчва се повишено внимание, когато този лекарствен продукт с тесен терапевтичен индекс се прилага перорално едновременно с OLYSIO.
<b>СТИМУЛАНТИ</b>		
Метилфенидат	Не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.	Не се налага корекция на дозата.

---

Посоката на стрелката (↑ = увеличение, ↓ = намаление, ↔ = без промяна) за всеки фармакокинетичен параметър се базира на 90% доверителен интервал на геометричното средно съотношение в рамките на (↔), под (↓) или над (↑) диапазона 0,80 - 1,25.

- 1 Това проучване за взаимодействията е проведено с доза, по-висока от препоръчителната доза симепревив, оценявайки максималния ефект на едновременно приложеното лекарство. Препоръката за дозиране е приложима за препоръчителната доза от 150 mg симепревив веднъж дневно.
  - 2 Сравнение, базирано на исторически контроли. Взаимодействието между симепревив и лекарствения продукт е оценено във фармакокинетично подпроучване в рамките на проучване фаза 2 при 22 пациенти, инфектирани с HCV.
  - 3 Дозата на симепревив в това проучване за взаимодействията е 50 mg при едновременен прием в комбинация с дарунавир/ритонавир, в сравнение със 150 mg в групата, лекувана самостоятелно със симепревив.
  - 4 Индивидуализирана доза за пациент по преценка на лекаря, според местната клинична практика.
  - 5 Сравнение на базата на исторически контроли. Междинни данни от проучване фаза 2 при 9 пациенти инфектирани с HCV след чернодробна трансплантация.
  - 6 Сравнение на базата на исторически контроли. Междинни данни от проучване фаза 2 при 11 пациенти инфектирани с HCV след чернодробна трансплантация.
  - 7 Взаимодействието между симепревив и лекарствения продукт е оценено в едно фармакокинетично проучване при опиоиднозависими възрастни на постоянна поддържаща терапия с метадон.
- \* Кетоконазол: очаква се по-нататъшна АТС класификация.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания със симепревив при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). OLYSIO трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, само ако ползата оправдава риска. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна форма на контрацепция.

Поради това, че OLYSIO трябва да бъде прилаган съвместно с други лекарствени продукти за лечение на СНС, противопоказанията и предупрежденията, приложими за тези лекарствени продукти се отнасят също и за тяхната употреба при комбинирано лечение с OLYSIO (вж. точка 4.3).

Значими тератогенни и/или ембриоцидни ефекти са доказани при всички животински видове, изложени на рибавирин. Трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за избягване на бременност при пациенти жени и при жени, партньори на пациенти мъже. Пациенти жени с детероден потенциал и пациенти мъже с партньори, жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението с рибавирин и след приключване на лечението с рибавирин за срок, както е посочено в кратката характеристика на продукта за рибавирин.

### Кърмене

Не е известно дали симепревив или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Когато се прилага при плъхове в период на лактация, симепревив се открива в плазмата на плъхове сукалчета, това вероятно се дължи на екскрецията на симепревив чрез млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с OLYSIO, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на симепревив върху фертилитета. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета в проучванията при животни (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

OLYSIO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Комбинираното лечение на OLYSIO с други лекарствени продукти за лечение на СНС може да повлияе способността на пациента за шофиране и работа с машини. Направете справка

с кратката характеристика на продукта за тези едновременно прилагани лекарствени продукти, по отношение на тяхното потенциално въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на симепревивр се основава на данни от 580 пациенти, инфектирани с HCV генотип 1, които са получавали симепревивр в комбинация със софосбувир със или без рибавирин (сборни данни от клиничното проучване HPC2002 фаза 2 и клиничните проучвания HPC3017 и HPC3018 фаза 3), и 1 486 пациенти, инфектирани с HCV генотип 1, които са получавали симепревивр (или плацебо) в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (сборни данни от клиничните проучвания C205 и C206 фаза 2 и клиничните проучвания C208, C216 и HPC3007 фаза 3).

Профилът на безопасност на симепревивр е сравним при пациенти с инфекция с HCV генотип 4 и инфекция с HCV генотип 1, когато се прилага в комбинация или със софосбувир, или с пегинтерферон алфа и рибавирин.

##### *Симепревивр в комбинация със софосбувир*

Профилът на безопасност на симепревивр в комбинация със софосбувир при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 със или без цироза се основава на сборни данни от клиничното проучване HPC2002 фаза 2 и клиничните проучвания HPC3017 и HPC3018 фаза 3, които включват 472 пациенти, които са получавали симепревивр със софосбувир без рибавирин (155, 286 и 31 пациенти, получили съответно 8, 12 или 24-седмично лечение) и 108 пациенти, получавали симепревивр със софосбувир и рибавирин (54 пациенти, получили 12 или 24-седмично лечение).

Повечето от съобщените нежелани реакции са с тежест степен 1. Нежелани реакции степен 2 и 3 са съобщени съответно при 3,5% (n = 10) и 0,3% (n = 1) от пациентите, получаващи симепревивр със софосбувир за 12 седмици. Не са съобщени нежелани реакции степен 4. При пациентите, получаващи симепревивр със софосбувир за 24 седмици, не са съобщени нежелани реакции степен 2 или 3. Един пациент (3,2%) е получил нежелана реакция степен 4 (повишен билирубин в кръвта). Не са съобщени сериозни нежелани реакции.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (честота  $\geq$  5% след 12 или 24-седмично лечение) са обрив, сърбеж, запек и реакция на фоточувствителност (вж. точка 4.4).

Един пациент в групата с 12-седмично лечение (0,3%) е преустановил лечението поради нежелани реакции. В групата с 24-седмично лечение нито един пациент не е преустановил лечението поради нежелани реакции.

##### *Симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин*

Профилът на безопасност на симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин при пациенти с генотип 1 HCV инфекция се основава на сборни данни от проучвания фаза 2 и проучвания фаза 3 C205, C206, C208, C216 и HPC3007, които включват 924 пациенти, които са получавали симепревивр 150 mg веднъж дневно в продължение на 12 седмици и 540 пациенти, които са получавали плацебо с пегинтерферон алфа и рибавирин.

При сборните данни за безопасност от фаза 3, по-голямата част от нежеланите реакции, съобщени по време на 12-седмично лечение със симепревивр са степен 1 до 2 по тежест. Нежелани реакции от степен 3 или 4 са съобщени при 3,1% от пациентите, получаващи симепревивр с пегинтерферон алфа и рибавирин, в сравнение с 0,5% от пациентите, приемащи плацебо с пегинтерферон алфа и рибавирин. Сериозни нежелани реакции са съобщени при 0,3% от пациентите, лекувани със симепревивр (2 реакции на фоточувствителност, налагащи хоспитализация) и при нито един от пациентите, приемащи плацебо с пегинтерферон алфа и рибавирин.

По време на първите 12 седмици от лечението, най-често съобщаваните нежелани реакции (честота  $\geq 5\%$ ) са гадене, обрив, сърбеж, диспнея, повишение на билирубин в кръвта и реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4).

Прекратяване на приема на симепревив поради нежелани реакции е наблюдавано при 0,9% от пациентите, получаващи симепревив с пегинтерферон алфа и рибавирин.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции на симепревив в комбинация със софосбувир или в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, съобщени при възрастни пациенти с инфекция с HCV генотип 1, са изброени в таблица 5. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) и честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

**Таблица 5: Нежелани реакции, идентифицирани със симепревив в комбинация със софосбувир или симпревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин<sup>1</sup>**

СОК Категория на честота	симепревив + софосбувир		симепревив + пегинтерферон алфа + рибавирин N = 781
	12 седмици N = 286	24 седмици N = 31	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>			
много чести			диспнея*
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>			
много чести			гадене
чести	запек	запек	запек
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>			
чести	повишен билирубин в кръвта*	повишен билирубин в кръвта*	повишен билирубин в кръвта*
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>			
много чести		обрив*	обрив*, сърбеж*
чести	обрив*, сърбеж*, реакция на фоточувствителност*	сърбеж*, реакция на фоточувствителност*	реакция на фоточувствителност*

<sup>1</sup> Симепревив в комбинация със софосбувир: сборни проучвания НРС2002, НРС3017 и НРС3018 (12 седмици) или проучване НРС2002 (24 седмици); симепревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин: сборни проучвания С208, С216 и НРС3007 фаза 3 (първите 12 седмици на лечение).

\* вижте раздела по-долу за повече подробности

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Обрив и сърбеж

Повечето от случаите на обрив и сърбеж при пациентите, лекувани със симепревив, са с лека или умерена тежест (степен 1 или 2).

Симепревив в комбинация със софосбувир: Обрив и сърбеж са съобщени съответно при 8,0% и 8,4% от пациентите, получавали 12-седмично лечение, в сравнение със съответно 12,9% и 3,2% от пациентите, получавали 24-седмично лечение (всички степени). Обрив степен 3 е съобщен при един пациент (0,3%; група с 12-седмично лечение), който е довел до преустановяване на лечението. Нито един от пациентите не е получил обрив степен 4. Нито един от пациентите не е получил сърбеж степен 3 или 4. Нито един от пациентите не е преустановил лечението поради сърбеж.

В проучване НРС2002 обрив (групиран термин) се съобщава при 10,7% от пациентите, получаващи за 12 седмици симепревив и софосбувир без рибавирин, спрямо 20,4% от пациентите, получаващи за 12 седмици симепревив и софосбувир с рибавирин.

Симепревир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин: По време на 12-седмично лечение със симепревир обрив и сърбеж са съобщени съответно при 21,8% и 21,9% от пациентите, лекувани със симепревир, в сравнение с 16,6% и 14,6% при пациентите, лекувани с плацебо (всички степени; сборни проучвания фаза 3). Обрив или сърбеж със степен 3 са възникнали съответно при 0,5% и 0,1% от пациентите, лекувани с симепревир. Прекратяване на приема на симепревир поради обрив или сърбеж, е настъпило съответно при 0,8% и 0,1% от пациентите, лекувани със симепревир, в сравнение с 0,3% и 0% при пациентите, лекувани с плацебо.

#### *Повишение на билирубин в кръвта*

При пациенти, лекувани със симепревир са съобщавани повишение на директния и индиректния билирубин, като то е предимно с лека или умерена тежест. Обикновено, повишенията на билирубина не са били свързани с повишение на чернодробните трансминази и нивата на билирубина са се нормализирали след края на лечението.

Симепревир в комбинация със софосбувир: „Повишен билирубин в кръвта“ се съобщава при 1,0% от пациентите, получавали 12-седмично лечение, в сравнение с 3,2% от пациентите, получавали 24-седмично лечение (всички степени). „Повишен билирубин в кръвта“ степен 2 се съобщава при един пациент (0,3%), получавал 12-седмично лечение. Не се съобщават събития от степен 3. Един пациент (3,2%), получавал 24-седмично лечение, е имал събитие с „повишен билирубин в кръвта“ степен 4. Нито един от пациентите не е преустановил лечението поради „повишен билирубин в кръвта“.

В проучване HPC2002 повишен билирубин се съобщава при 0% от пациентите, получавали за 12 седмици симепревир и софосбувир без рибавирин, спрямо 9,3% от пациентите, получавали за 12 седмици симепревир и софосбувир с рибавирин.

Симепревир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин: По време на 12-седмично лечение със симепревир „повишен билирубин в кръвта“ се съобщава при 7,4% от пациентите, лекувани със симепревир, в сравнение с 2,8% от пациентите, лекувани с плацебо (всички степени; сборни проучвания фаза 3). При 2% и 0,3% от пациентите, лекувани със симепревир „повишен билирубин в кръвта“ е съобщено съответно от степен 3 или 4, (сборни проучвания фаза 3). Прекратяване на лечението със симепревир поради „повишен билирубин в кръвта“ е наблюдавано рядко (0,1%; n = 1).

#### *Реакции на фоточувствителност*

Симепревир в комбинация със софосбувир: Реакции на фоточувствителност се съобщават при 3,1% от лекуваните със симепревир пациенти, получавали 12-седмично лечение, в сравнение с 6,5% от пациентите, получавали 24-седмично лечение (всички степени). Повечето от реакциите на фоточувствителност са с лека тежест (степен 1). Реакции на фоточувствителност степен 2 се съобщават при двама пациенти (0,7%), получавали 12-седмично лечение. Не се съобщават реакции на фоточувствителност степен 3 или 4 и нито един от пациентите не е преустановил лечението поради реакции на фоточувствителност.

В проучване HPC2002 реакции на фоточувствителност (групиран термин) се съобщават при 7,1% от пациентите, получавали за 12 седмици симепревир и софосбувир без рибавирин, спрямо 5,6% от пациентите, получавали за 12 седмици симепревир и софосбувир с рибавирин.

Симепревир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин: По време на 12-седмично лечение със симепревир реакции на фоточувствителност са съобщавани при 4,7% от пациентите, лекувани със симепревир в сравнение с 0,8% от пациентите, лекувани с плацебо (всички степени; сборни проучвания фаза 3). Повечето реакции на фоточувствителност при пациенти, лекувани със симепревир са с лека или умерена тежест (степен 1 или 2); 0,3% от пациентите, лекувани със симепревир са имали сериозни реакции, които са довели до хоспитализация (вж. точка 4.4).

### Диспнея

Симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин: По време на първите 12 седмици лечение със симепревивр, диспнея се съобщава при 11,8% от пациентите, лекувани със симепревивр, в сравнение с 7,6% от пациентите, лекувани с плацебо (всички степени; сборни проучвания фаза 3). Съобщавани са само реакции степен 1 и 2 и не е имало реакции, водещи до прекъсване на приема на някое от изпитваните лекарства. При пациенти на възраст > 45 години, диспнея е съобщена при 16,4% от пациентите, лекувани със симепревивр, в сравнение с 9,1% от пациентите, лекувани с плацебо (всички степени; сборни проучвания фаза 3).

### Сърдечна аритмия

Случаи на брадикардия са наблюдавани, когато OLYSIO се използва в комбинация със софосбувир и едновременно прием на амиодарон (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Отклонения в лабораторните показатели

#### Симепревивр в комбинация със софосбувир

При пациентите, лекувани със симепревивр в комбинация със софосбувир, са наблюдавани отклонения в лабораторните показатели на амилазата и липазата, свързани с лечението (таблица 6). Повишенията на амилазата и липазата са преходни и предимно с лека или умерена тежест. Повишенията на амилазата и липазата не са свързани с панкреатит.

**Таблица 6: Отклонения в лабораторните показатели на амилаза и липаза, свързани с лечението, при пациенти, получавали за 12 или 24 седмици симепревивр в комбинация със софосбувир (12 седмици: сборни проучвания НРС2002, НРС3017 и НРС3018; 24 седмици: проучване НРС2002)**

Лабораторен показател	Степен на токсичност според СЗО <sup>1</sup>	12 седмици симепревивр + софосбувир N = 286 n (%)	24 седмици симепревивр + софосбувир N = 31 n (%)
<b>Биохимия</b>			
<b>Амилаза</b>			
Степен 1	≥ 1,1 до ≤ 1,5 x ULN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Степен 2	> 1,5 до ≤ 2,0 x ULN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Степен 3	> 2,0 до ≤ 5,0 x ULN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
<b>Липаза</b>			
Степен 1	≥ 1,1 до ≤ 1,5 x ULN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Степен 2	> 1,5 до ≤ 3,0 x ULN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Степен 3	> 3,0 до ≤ 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Степен 4	> 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> Най-тежки степени на токсичност според СЗО от 1 до 4.  
ULN = Горна граница на нормата.

#### Симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин

Не е имало разлика в стойностите на хемоглобин, неутрофили или тромбоцити между двете терапевтични групи. В таблица 7 са дадени отклоненията в лабораторните показатели, свързани с лечението, които се наблюдават с по-висока честота при пациенти, лекувани със симепревивр, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо, пегинтерферон алфа и рибавирин.

**Таблица 7: Отклонения в лабораторните показатели, свързани с лечението, които се наблюдават с по-висока честота при пациенти, получаващи симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (сборни проучвания фаза 3 C208, C216 и HPC3007; първите 12 седмици от лечението)**

Лабораторен параметър	Степен на токсичност според СЗО <sup>1</sup>	симепревивр + пегинтерферон алфа + рибавирин N = 781 n (%)
Биохимия		
Алкална фосфатаза		
Степен 1	≥ 1,25 до ≤ 2,50 x ULN	26 (3,3%)
Степен 2	> 2,50 до ≤ 5,00 x ULN	1 (0,1%)
Хипербилирубинемия		
Степен 1	≥ 1,1 до ≤ 1,5 x ULN	208 (26,7%)
Степен 2	> 1,5 до ≤ 2,5 x ULN	143 (18,3%)
Степен 3	> 2,5 до ≤ 5,0 x ULN	32 (4,1%)
Степен 4	> 5,0 x ULN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> Най-тежки степени на токсичност според СЗО от 1 до 4.  
ULN = Горна граница на нормата

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с HIV-1

Профилът на безопасност на симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин е сравним при пациенти инфектирани с генотип 1 HCV със и без HIV-1 коинфекция.

Пациенти от азиатски произход

Профилът на безопасност на OLYSIO 150 mg в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин в проучване фаза 3, проведено при пациенти от азиатски произход в Китай и Южна Корея е сравним с този при сборна популация пациенти от глобални проучвания фаза 3, които не са от азиатски произход, с изключение на по-голямата честота на нежелани събития, свързани с повишение на билирубин в кръвта (вж. таблица 8).

**Таблица 8: Нежелани събития, свързани с повишение на билирубина в кръвта, наблюдавани при пациенти от азиатски произход в проучване фаза 3 HPC3005, спрямо сборни проучвания фаза 3 C208, C216 и HPC3007 при пациенти, получаващи симепревивр или плацебо в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (първите 12 седмици от лечението)**

Повишен билирубин в кръвта	Проучване Фаза 3 при пациенти от азиатски произход		Сборни проучвания фаза 3	
	симепревивр + пегинтерферон алфа + рибавирин N = 152 n (%)	плацебо + пегинтерферон алфа + рибавирин N = 152 n (%)	симепревивр + пегинтерферон алфа + рибавирин N = 781 n (%)	плацебо + пегинтерферон алфа + рибавирин N = 397 n (%)
Всички степени	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Степен 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Степен 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Свързани преустановявания на лечението	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)



По време на прилагането на симепревивир с пегинтерферон алфа и рибавирин, повишенията в директния и общия билирубин обикновено не са свързани с повишаване на чернодробните трансминази и се нормализират след края на лечението.

#### Чернодробно увреждане

Експозицията на симепревивир е значително повишена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Наблюдава се тенденция за по-висока честота на повишени нива на билирубин с увеличаване плазмената експозиция на симепревивир. Тези повишения на нивата на билирубин не се свързват с чернодробни находки, касаещи безопасността. Все пак, в постмаркетинговия период са получени съобщения за чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност по време на комбинирана терапия с OLYSIO (вж. точка 4.4). Докладвана е по-висока честота на анемия при пациенти с напреднала фиброза, получавали симепревивир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

Опитът при хора с предозиране със симепревивир е ограничен. При здрави възрастни индивиди, получавали единични дози до 600 mg или веднъж дневно дози до 400 mg в продължение на 5 дни, и при инфектирани с HCV възрастни пациенти, получавали 200 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици, нежеланите лекарствени реакции са били сходни с тези, наблюдавани при клинични проучвания с препоръчителната доза (вж. точка 4.8).

Няма специфичен антидот за предозиране с OLYSIO. В случай на предозиране с OLYSIO се препоръчва да се предприемат общи поддържащи мерки и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Симепревивир се свързва във висока степен с протеините, следователно малко вероятно е диализата да доведе до значително отстраняване на симепревивир (вж. точка 5.2).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства с директно действие, АТС код: J05AE14.

#### Механизъм на действие

Симепревивир е специфичен инхибитор на HCV NS3/4A сериновата протеаза, която е от съществено значение за вирусната репликация. При биохимичен анализ, симепревивир инхибира протеолитичната активност на рекомбинантен генотип 1a и 1b HCV NS3/4A протеазите, с медиана на  $K_i$  съответно 0,5 nM и 1,4 nM.

#### Антивирусна активност *in vitro*

Медианата на  $EC_{50}$  и  $EC_{90}$  за симепревивир спрямо тази за генотип 1b HCV репликон са съответно 9,4 nM (7,05 ng/ml) и 19 nM (14,25 ng/ml). Химерни репликони, пренасящи NS3 секвенции, получени от пациенти с HCV, нелекувани преди с PI, генотип 1a и генотип 1b показват средна кратна промяна (fold change, FC) при стойностите на  $EC_{50}$  за симепревивир съответно 1,4 (N = 78) и 0,4 (N = 59) в сравнение с референтния репликон генотип 1b. Изолати от генотип 1a и 1b с изходен полиморфизъм Q80K водят до средна FC при стойностите на  $EC_{50}$

за симерпревир съответно 11 (N = 33) и 8,4 (N = 2). Средна FC на стойностите за симерпревир спрямо изследвани изходни изолати от генотип 2 и генотип 3, са съответно 25 (N = 4) и 1014 (N = 2). Средна FC на стойностите за симерпревир спрямо изследвани изходни изолати от генотип 4a, генотип 4d и генотип 4 други са съответно 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) и 0,8 (N = 29). Наличието на 50% човешки серум понижава активността на реплика на симерпревир с 2,4 пъти. *In vitro* комбинацията от симерпревир с интерферон, рибавирин, NS5A и NS5B инхибитори води до адитивни или синергични ефекти.

#### Антивирусна активност *in vivo*

Данни от краткосрочни проучвания с монотерапия със симерпревир C201 (генотип 1) и C202 (генотип 2, 3, 4, 5 и 6) при пациенти, приемащи симерпревир 200 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни, са представени в таблица 9.

**Таблица 9: Антивирусна активност на симерпревир 200 mg монотерапия (проучвания C201 и C202)**

Генотип	Средна (SE) промяна на HCV РНК на ден 7/8 ( $\log_{10}$ IU/mL)
Генотип 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Генотип 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Генотип 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Генотип 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Генотип 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Генотип 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Резистентност

##### *Резистентност в клетъчни култури*

Резистентността към симерпревир е характеризирана при генотип 1a и 1b HCV реплика-съдържащи клетки. Деведесет и шест процента от симерпревир-селектирани генотип 1 репликони пренасят едно или множество аминокиселинни замествания на позиции 43, 80, 155, 156 и/или 168 в NS3 протеазата, най-често се наблюдават замествания на NS3 позиция D168 (78%). Освен това, резистентност към симерпревир е била оценена при изследване на генотип 1a и 1b HCV репликони като са използвани насочени мутантни и химерни репликони, пренасящи NS3 секвенции, получени от клинични изолати. Аминокиселинни замествания в NS3 на позиции 43, 80, 122, 155, 156, и 168 понижават активността на симерпревир *in vitro*. Замествания на позиции D168V или A, и R155K обикновено са свързани с големи намаления в чувствителността към симерпревир *in vitro* (FC при EC<sub>50</sub> > 50), докато други замествания като Q80K или R, S122R и D168E показват *in vitro* ниска степен на резистентност (FC при EC<sub>50</sub> между 2 и 50). Други замествания като Q80G или L, S122G, N или T не понижават активността на симерпревир (FC при EC<sub>50</sub> ≤ 2). Аминокиселинните замествания в NS3 на позиции 80, 122, 155 и/или 168, свързани с *in vitro* ниска степен на резистентност към симерпревир, когато настъпят самостоятелно, намаляват активността на симерпревир с повече от 50 пъти, когато са в комбинация.

##### *Резистентност при клинични проучвания*

В сборен анализ на пациенти, лекувани със 150 mg симерпревир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, които не са постигнали SVR в контролирани фаза 2 и фаза 3 клинични проучвания (проучвания C205, C206, C208, C216, HPC3007), новопоявили се аминокиселинни замествания в NS3 на позиции 80, 122, 155 и/или 168 се наблюдават при 180 от 197 (91%) пациенти. Най-често се появяват замествания D168V и R155K самостоятелно или в комбинация с други мутации на тези позиции (таблица 10). Повечето от тези новопоявили се замествания показват, че намаляват анти-HCV активността на симерпревир при анализи на реплика в клетъчна култура.

При пациенти, които не постигат SVR са наблюдавани генотип 1 HCV подтип специфични модели на новопоявили се аминокиселинни замествания, свързани с лечението със симерпревир.

Пациенти с генотип 1a HCV доминиращо имат новопоявили се R155K самостоятелно или в комбинация с аминокиселинни замествания в NS3 на позиции 80, 122 и/или 168, докато пациенти с генотип 1b HCV имат най-често появата на D168V заместване (таблица 10). При пациенти с генотип 1a HCV при изходно заместване на Q80K аминокиселина се наблюдава поява на R155K заместване най-често при неуспех.

**Таблица 10: Новопоявили се аминокиселинни замествания, свързани с лечението в обобщени проучвания фаза 2 и фаза 3: пациенти, които не са достигнали SVR при 150 mg симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин**

Новопоявили се аминокиселинни замествания в NS3	Всички HCV генотипи N = 197 % (n)	Генотип 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Генотип 1b N = 81 % (n)
Замествания в NS3 на позиция 43, 80, 122, 155, 156, или 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>	По-малко от 10%	По-малко от 10%	По-малко от 10%

<sup>1</sup> Може да включва няколко пациенти без генотип 1a/1b HCV.

<sup>2</sup> Самостоятелно или в комбинация с други замествания (включва комбинации).

<sup>3</sup> Замествания се наблюдават само в комбинации с други новопоявили се замествания в една или повече от позиции 80, 122, 155 и/или 168 в NS3.

<sup>4</sup> Пациенти с тези комбинации също са включени в други от редовете, описващи отделните замествания. X представлява няколко аминокиселини. Други двойни или тройни мутации са наблюдавани с по-ниски честоти.

<sup>5</sup> Двама пациенти са имали единично новопоявило се заместване I170T.

Забележка, замествания в NS3 на позиция 43 и 156, свързани с намалена активност на симепревивр *in vitro*, не са наблюдавани по време на неуспех.

В проучване HPC3011 при инфектирани пациенти с HCV генотип 4, 28 от 32 (88%) от пациентите, които не са постигнали SVR са имали новопоявили се аминокиселинни замествания в NS3 на позиции 80, 122, 155, 156 и/или 168 (основно замествания на позиция 168; 24 от 32 [75%] пациенти), подобно на новопоявилите се аминокиселинни замествания, наблюдавани при генотип 1 инфектирани пациенти.

Повечето от пациентите, инфектирани с HCV генотип 1, лекувани със симепревивр в комбинация със софосбувир (със или без рибавирин) в продължение на 12 или 24 седмици, които не са постигнали SVR поради вирусологични причини и имат налични данни от секвенциите, имат новопоявили се аминокиселинни замествания NS3 в позиция 168 и/или новопоявили се R155K: 5 от 6 пациенти в проучване HPC2002, 1 от 3 пациенти в проучване HPC3017 и 11 от 13 пациенти в проучване HPC3018. Новопоявилите се аминокиселинни замествания NS3 са подобни на тези, наблюдавани при пациентите, които не са постигнали SVR след лечение със симепревивр в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Не са наблюдавани новопоявили се аминокиселинни замествания NS5B, свързани с резистентност към софосбувир, при пациенти, които не са постигнали SVR след лечение със симепревивр в комбинация със софосбувир (със или без рибавирин) в продължение на 12 или 24 седмици.

### *Устойчивост на свързани с резистентност замествания*

Устойчивостта на аминокиселинни замествания в NS3, свързани с резистентност към симепревив, е оценена след неуспех на лечението.

В сборен анализ на пациенти, приемащи 150 mg симепревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин при контролирани проучвания фаза 2 и фаза 3, новопоявили се по време на лечението симепревив-резистентни варианти вече не се откриват при 90 от 180 пациенти (50%) в края на проучванията след средно проследяване от 28 седмици (диапазон 0-70 седмици). При 32 от 48 пациенти (67%), с единични новопоявили се D168V и при 34 от 66 (52%) от пациентите с единични новопоявили се R155K, съответните новопоявили се варианти не се откриват в края на проучванията.

Данните от текущо, дългосрочно проучване за проследяване (проучване HPC3002) при пациенти, които не са постигнали SVR при прием на симепревив в предишно проучване фаза 2 показват, че при 70% (16/23) от тези пациенти новопоявилите се мутации вече не се откриват след средно проследяване от 88 седмици (диапазон 47-147 седмици).

Дългосрочното клинично въздействие на появата или устойчивостта на заместванията, свързани с резистентност към симепревив, не е известно.

### *Ефект на HCV полиморфизъм на изходно ниво върху терапевтичния отговор*

Проведени са анализи с цел да се проучи връзката между естествено появилите се на изходно ниво аминокиселинни замествания в NS3/4A (полиморфизъм) и резултата от лечението.

Полиморфизъм на изходно ниво в NS3 на позиции 43, 80, 122, 155, 156 и/или 168, свързан с намалена активност на симепревив *in vitro*, в повечето случаи е наблюдаван нечесто (1,3%) при пациенти с генотип 1 HCV инфекция (n = 2 007; сборни проучвания фаза 2 и фаза 3 със симепревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин), с изключение на заместването Q80K при пациенти с генотип 1a HCV, което е наблюдавано при 30% от пациентите с генотип 1a HCV, и 0,5% от пациентите с генотип 1b HCV. Разпространението в Европа е по-ниско, 19% (73/377) при пациенти с генотип 1a HCV и 0,3% (3/877) при генотип 1b.

Полиморфизъм Q80K не се наблюдава при пациенти с инфекция с генотип 4.

Наличието на Q80K на изходно ниво е било свързано с по-ниска степен на SVR при пациенти с генотип 1a HCV, лекувани със симепревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (таблици 19, 21, 22).

### Кръстосана резистентност

Някои от аминокиселинните замествания в NS3, възникнали по време на лечението, открити при лекувани със симепревив пациенти, които не са постигнали SVR в клинични проучвания (например, R155K) са показали, че намаляват анти-HCV активността на телапревив, боцепревив и други NS3/4A протеазни инхибитори. Не е установено въздействието на предварителна експозиция на симепревив при пациенти, които не постигат SVR, върху ефикасността на последващите схеми на лечение, базирани на HCV NS3/4A протеазни инхибитори. Няма клинични данни за ефикасността на симепревив при пациенти с анамнеза за експозиция на NS3/4A протеазните инхибитори телапревив или боцепревив.

Не се очаква кръстосана резистентност между директно действащите антивирусни средства с различни механизми на действие. Изследваните, резистентни на симепревив варианти остават чувствителни към HCV нуклеозидни и нуклеозидни полимеразни инхибитори и NS5A инхибитори. Варианти, носещи аминокиселинни замествания, давайки намалена чувствителност към NS5A инхибитори (L31F/V, Y93C/H), нуклеозидни полимеразни инхибитори (S282T) и нуклеозидни полимеразни инхибитори (C316N, M414I / L, P495A) остават чувствителни към симепревив *in vitro*.

### Клинична ефикасност и безопасност

Първичната крайна точка при всички проучвания е бил трайният вирусологичен отговор (SVR), определен като HCV РНК < долната граница на количествено определение (lower limit of quantification, LLOQ), откриваема или неоткриваема 12 седмици (SVR12) или 24 седмици (SVR24) след планирания край на лечението (проучвания C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 и HPC3011) или след действителния край на лечението (проучвания HPC2014, HPC3017, HPC3018 и HPC3021) (LLOQ от 25 IU/ml и граница на откриване от 15 IU/ml, с изключение на проучвания HPC2014 и HPC3021, при които LLOQ и границата на откриване са 15 IU/ml).

Пациентите са били с компенсирано чернодробно заболяване (включително цироза), HCV РНК най-малко 10 000 IU/ml, и чернодробна хистопатология, която съответства на СНС (при наличие).

### Симепревивр в комбинация със софосбувир

Ефикасността на симепревивр (150 mg веднъж дневно) като част от схема на лечение без интерферон (софосбувир, 400 mg веднъж дневно) е оценена при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 или 4, нелекувани досега или лекувани преди това (след предшестваща терапия на базата на интерферон) (таблица 11).

**Таблица 11: Проучвания, проведени със симепревивр + софосбувир: популация и резюме на дизайна на проучването**

Проучване <sup>1</sup>	Популация	Брой включени пациенти	Резюме на дизайна на проучването
HPC3017 (OPTIMIST-1; фаза 3)	Генотип 1, нелекувани или лекувани <sup>2</sup> , без цироза	310	SMV + софосбувир за 8 или 12 седмици
HPC3018 (OPTIMIST-2; фаза 3)	Генотип 1, нелекувани или лекувани <sup>2</sup> , с компенсирана цироза	103	SMV + софосбувир за 12 седмици
HPC2002 (COSMOS; фаза 2)	Генотип 1, нелекувани или неповлияващи се <sup>3</sup> , с компенсирана цироза или без цироза	167	SMV + софосбувир за 12 или 24 седмици, със или без рибавирин <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; фаза 2)	Генотип 4, нелекувани или лекувани <sup>2</sup> , с компенсирана цироза или без цироза	63	<u>пациенти без цироза:</u> SMV + софосбувир за 8 или 12 седмици; <u>пациенти с цироза:</u> SMV + софосбувир за 12 седмици
HPC3021 (PLUTO; фаза 3)	Генотип 4, нелекувани или лекувани <sup>2</sup> , с компенсирана цироза или без цироза	40	SMV + софосбувир за 12 седмици

SMV = симепревивр.

<sup>1</sup> Открити, рандомизирани, с изключение на проучвания HPC3018 и HPC3021, които са с едно рамо, и на проучване HPC2014, което е частично рандомизирано.

<sup>2</sup> Включва пациенти с рецидив, с частичен отговор и без отговор към предишно лечение с интерферон (пегилиран или непегилиран), със или без рибавирин.

<sup>3</sup> Към предишно лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин.

<sup>4</sup> Дозирание на рибавирин два пъти дневно въз основа на телесното тегло, в съответствие с кратката характеристика на продукта на рибавирин.

### Ефикасност при пациенти с HCV генотип 1

#### **OPTIMIST-1 и OPTIMIST-2**

В проучвания HPC3017 (OPTIMIST-1) и HPC3018 (OPTIMIST-2) пациентите са получавали симепревивр + софосбувир в продължение на 8 седмици (само HPC3017) или 12 седмици (HPC3017 и HPC3018) (вж. таблица 11). В проучване HPC3017 са включвани пациенти без цироза; в проучване HPC3018 са включвани пациенти с цироза (таблица 12).

**Таблица 12: Демографски данни и изходни характеристики (проучвания HPC3017 и HPC3018)**

	<b>HPC3017 N = 310</b>	<b>HPC3018 N = 103</b>
<b>Възраст (години)</b>		
медиана (граница)	56 (19-70)	58 (29-69)
% над 65 г.	6%	6%
<b>Мъжки пол</b>		
	55%	81%
<b>Раса</b>		
Бяла раса	80%	81%
Чернокожи/афроамериканци	18%	19%
Латино-американци	16%	16%
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Медиана на изходните нива на HCV РНК (log <sub>10</sub> IU/ml)	6,8	6,8
<b>Наличие на цироза</b>		
без цироза	100%	0%
с цироза	0%	100%
<b>Анамнеза за предшестващо лечение</b>		
нелекувани досега	70%	49%
лекувани преди това <sup>1</sup>	30%	51%
<b>IL28B генотип</b>		
СС	27%	28%
не-СС	73%	72%
<b>HCV гено/подтип и наличие на изходен Q80K полиморфизъм при HCV генотип 1a</b>		
HCV генотип 1a	75%	70%
с Q80K	41%	47%
HCV генотип 1b	25%	30%

<sup>1</sup> Включва пациенти с рецидив, с частичен отговор и без отговор към предишно лечение с интерферон (пегилиран или непегилиран), със или без рибавирин, и пациенти с непоносимост към интерферон.

Общата степен на SVR12 при пациентите без цироза, получаващи симепревивр + софосбувир за 8 седмици, е 83% (128/155). Всички пациенти, които не са достигнали SVR12, имат вирусен рецидив (17%; 27/155). Степента на отговор при пациентите със или без цироза, получавали симепревивр + софосбувир в продължение на 12 седмици, е показана в таблица 13.

**Таблица 13: Резултат от лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1, получаващи симепревивр + софосбувир за 12 седмици (проучвания HPC3017 и HPC3018)**

<b>Резултат от лечението</b>	<b>Пациенти без цироза N = 155 % (n/N)</b>	<b>Пациенти с цироза N = 103 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Резултат при пациенти без SVR12</b>		
Неуспех по време на лечение <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Вирусен рецидив <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Степен на SVR12 за избрани подгрупи</b>		
<b>Анамнеза за предшестващо лечение</b>		
нелекувани досега	97% (112/115)	88% (44/50)
лекувани преди това <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
<b>HCV гено/подтип и наличие на изходен Q80K полиморфизъм при HCV генотип 1a</b>		
Генотип 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
с Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
без Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)

Генотип 1b	97% (38/39)	84% (26/31)
------------	-------------	-------------

- <sup>1</sup> По-висока честота спрямо честотата при историческите контроли (исторически честоти на SVR към разрешени комбинирани лечения с антивирусни средства с директно действие с пегинтерферон алфа и рибавирин).
- <sup>2</sup> От 3 пациенти с неуспех по време на лечението, 2 пациенти са получили вирусен пробив и един пациент е преустановил рано лечението поради нежелано събитие.
- <sup>3</sup> Степента на вирусологичен рецидив е изчислена със знаменател пациентите с неоткриваема HCV РНК (или непотвърдено откриваема) HCV РНК в ЕОТ.
- <sup>4</sup> Включва пациенти с рецидив, с частичен отговор и без отговор към предишно лечение с интерферон (пегилиран или непегилиран), със или без рибавирин.

## COSMOS

В проучване HPC2002 (COSMOS) пациенти, без отговор към предишно лечение и със скор за фиброза F0-F2 по METAVIR или нелекувани досега пациенти и пациенти без отговор към предишно лечение със скор за фиброза F3-F4 по METAVIR и компенсирано чернодробно заболяване са получавали симепревивр + софосбувир, със или без рибавирин, в продължение на 12 или 24 седмици (вж. таблица 11). Включените в проучването 167 пациенти имат медиана на възрастта от 57 години (границы 27 до 70 години; като 5% са над 65 години); 64% са мъже; 81% са от бялата раса, 19% чернокожи или афроамериканци и 21% са латино-американци; 37% имат BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; медианата на HCV РНК на изходното ниво е  $6,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$ ; 75% нямат цироза (скор за фиброза F0-3 по METAVIR), а 25% имат цироза (скор за фиброза по F4 METAVIR); 78% имат HCV генотип 1a, от които 45% са носители на Q80K на изходно ниво, а 22% имат HCV генотип 1b; 86% имат не-СС *IL28B* алели (СТ или ТТ); 76% не са се повлияли от предшествашо лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин, а 24% нелекувани досега.

Таблица 14 показва степента на отговор на пациентите без цироза (скор F0-3 по METAVIR), получавали симепревивр +софосбувир със или без рибавирин в продължение на 12 седмици. Продължаването на лечението до 24 седмици не повишава степента на отговор в сравнение с 12-седмичното лечение. Употребата на рибавирин и статусът на предходно лечение (нелекувани досега и пациенти без отговор) не повлияват изхода от лечението. Общата SVR12 честота е подобна при пациентите, получаващи симепревивр + софосбувир със или без рибавирин. Степента на отговор при пациентите с цироза (скор F4 по METAVIR), получавали 12 или 24 седмици на лечение със симепревивр + софосбувир, е показана в таблица 15.

**Таблица 14: Резултат от лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1, без цироза, получаващи симепревивр + софосбувир със или без рибавирин за 12 седмици (проучване HPC2002)**

Резултат от лечението	симепревивр + софосбувир N = 21 % (n/N)	симепревивр + софосбувир + рибавирин N = 43 % (n/N)
<b>SVR12</b>	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Резултат при пациенти без SVR12</b>		
Неуспех по време на лечение	0% (0/21)	0% (0/43)
Вирусен рецидив <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> Степените на вирусологичен рецидив са изчислени със знаменател пациентите с неоткриваема HCV РНК в ЕОТ и с най-малко една оценка на HCV РНК при проследяването.

**Таблица 15: Резултат от лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1, с цирроза, получаващи симепревир + софосбувир със или без рибавирин за 12 или 24 седмици (проучване HPC2002)**

Резултат от лечението	12 седмици		24 седмици	
	симепревир + софосбувир N = 7 % (n/N)	симепревир + софосбувир + рибавирин N = 11 % (n/N)	симепревир + софосбувир N = 10 % (n/N)	симепревир + софосбувир + рибавирин N = 13 % (n/N)
<b>SVR12</b>	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Резултат при пациенти без SVR12</b>				
Неуспех по време на лечение <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Вирусен рецидив <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Единственият пациент с неуспех по време на лечение е преустановил рано лечението поради нежелано събитие.

<sup>2</sup> Степента на вирусологичен рецидив е изчислена със знаменател пациентите с неоткриваема HCV РНК в ЕОТ и с най-малко една оценка на HCV РНК при проследяването.

#### *Ефикасност при възрастни с HCV генотип 4*

В проучване HPC2014 (OSIRIS) пациентите са получавали симепревир + софосбувир в продължение на 8 седмици (пациенти без цирроза) или 12 седмици (пациенти със или без цирроза) (вж. таблица 11). Включените в проучването 63 пациенти имат медиана на възрастта от 51 години (граница 24 до 68 години; като 2% са над 65 години); 54% са мъже; 43% имат BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; медианата на изходното ниво на HCV РНК е  $6,01 \log_{10} \text{ IU/ml}$ ; 37% имат цирроза; 30% имат HCV генотип 4a, а 56% HCV генотип 4c или 4d; 79% имат не-CC *IL28B* алели (СТ или ТТ); 52% са нелекувани досега, а 48% са лекувани преди това.

В проучване HPC3021 (PLUTO), пациентите са получавали симепревир + софосбувир в продължение на 12 седмици (вж. таблица 11). Включените в проучването 40 пациенти имат медиана на възрастта от 51 години (граница 29 до 69 години; като 5% са над 65 години); 73% са мъже; 18% имат BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; медианата на изходното ниво на HCV РНК е  $6,35 \log_{10} \text{ IU/ml}$ ; 18% имат цирроза; 25% имат HCV генотип 4a, а 73% HCV генотип 4d; 85% имат не-CC *IL28B* алели (СТ или ТТ); 33% са нелекувани досега, а 68% са лекувани преди това.

Общата степен на SVR12 при пациентите без цирроза, получаващи симепревир + софосбувир за 8 седмици, е 75% (15/20). Всички пациенти, които не постигат SVR12, имат вирусен рецидив (25%; 5/20). Всички пациенти със или без цирроза, получаващи симепревир + софосбувир за 12 седмици, достигат SVR12 (таблица 16).

**Таблица 16: Резултат от лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 4, получаващи симепревир + софосбувир за 12 седмици (проучвания HPC2014 и HPC3021)**

Резултат от лечението	Проучване HPC2014 N = 43 % (n/N)	Проучване HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
без цирроза	100% (20/20)	100% (33/33)
с цирроза	100% (23/23)	100% (7/7)

#### *Симепревир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин*

Ефикасността на симепревир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин е оценена при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 или 4, със или без коинфекция с HIV-1, нелекувани досега или лекувани преди това (след предшестваща терапия на базата на интерферон) (таблици 17 и 18).



**Таблица 17: Проучвания, проведени със симепревивр + пегинтерферон алфа + рибавирин: популация и резюме на дизайна на проучването**

Проучване <sup>1</sup>	Популация	Брой включени пациенти	Резюме на дизайна на проучването
C208 - C216 (QUEST-1 и QUEST-2; фаза 3)	Генотип 1, нелекувани пациенти, с компенсирана цироза или без цироза	785	SMV + peg-IFN-alfa + RBV за 12 седмици, последвано от peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> за 12 или 36 седмици; <u>контролна група:</u> плацебо + peg-IFN-alfa + RBV за 48 седмици
HPC3007 (PROMISE; фаза 3)	Генотип 1, пациенти с предшестващ рецидив <sup>2</sup> , с компенсирана цироза или без цироза	393	плацебо + peg-IFN-alfa + RBV за 48 седмици
C206 (ASPIRE; фаза 2)	Генотип 1, лекувани <sup>4</sup> пациенти, с компенсирана цироза или без цироза	462	12, 24 или 48 седмици лечение със SMV в комбинация с peg-IFN-alfa + RBV за 48 седмици; <u>контролна група:</u> плацебо + peg-IFN-alfa + RBV за 48 седмици
C212 (фаза 3)	Генотип 1, нелекувани или лекувани <sup>4</sup> , пациенти, коинфектирани с HCV/HIV-1, с компенсирана цироза или без цироза	106	<u>нелекувани пациенти или пациенти с предишен рецидив без цироза:</u> SMV + peg-IFN-alfa + RBV за 12 седмици, последвано от peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> за 12 или 36 седмици; <u>неповлияли се преди това пациенти (с частичен отговор и без отговор) без цироза и всички нелекувани и лекувани пациенти с цироза:</u> SMV + peg-IFN-alfa + RBV за 12 седмици, последвано от peg-IFN-alfa + RBV за 36 седмици
HPC3011 (RESTORE; фаза 3)	Генотип 4, нелекувани или лекувани <sup>4</sup> пациенти, с компенсирана цироза или без цироза	107	<u>нелекувани пациенти или пациенти с предшестващ рецидив:</u> SMV + peg-IFN-alfa + RBV за 12 седмици, последвано от peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> за 12 или 36 седмици; <u>неповлияли се преди това пациенти (с частичен отговор и без отговор):</u> SMV + peg-IFN-alfa + RBV за 12 седмици, последвано от peg-IFN-alfa + RBV за 36 седмици

peg-IFN-alfa = пегинтерферон алфа; RBV = рибавирин (дозирание на рибавирин два пъти дневно въз основа на телесното тегло, в съответствие с Кратката характеристика на продукта на рибавирин); SMV = симепревивр.

<sup>1</sup> Двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, с изключение на проучвания C212 и HPC3011, които са открити с едно рамо.

<sup>2</sup> Пациенти с рецидив след предшестваща терапия на базата на интерферон.

<sup>3</sup> Общата продължителност на лечение с peg-IFN-alfa и RBV зависи от отговора. Планираната обща продължителност на лечението на HCV е 24 седмици, ако пациентите отговарят на следните критерии за терапия в зависимост от отговора, предварително определени в протокола: HCV РНК < 25 IU/ml откриваема или неоткриваема на седмица 4 И неоткриваема HCV РНК на седмица 12. Правилата за спиране на терапията на HCV са използвани, за да се гарантира, че пациенти с недостатъчен вирусологичен отговор по време на лечение ще преустановят навреме лечението.

<sup>4</sup> Включва пациенти с рецидив, с частичен отговор и без отговор към предишно лечение с пегинтерферон и рибавирин.

**Таблица 18: Проучвания, проведени със симепревивр + пегинтерферон алфа + рибавирин: демографски данни и изходни характеристики**

	<b>Сборно C208 и C216 N = 785</b>	<b>НРС3007 N = 393</b>	<b>C206 N = 462</b>	<b>C212<sup>1</sup> N = 106</b>	<b>НРС3011 N = 107</b>
<b>Възраст (години)</b>					
медиана (граница)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% над 65 г.	2%	3%	3%	2%	5%
<b>Мъжки пол</b>					
	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Раса</b>					
Бели	91%	94%	93%	82%	72%
Чернокожи/афроамериканци	7%	3%	5%	14%	28%
Азиатци	1%	2%	2%	1%	-
Латино	17%	7%	-	6%	7%
<b>BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></b>	23%	26%	25%	12%	14%
<b>Изходни нива на HCV РНК &gt; 800 000 IU/ml</b>	78%	84%	86%	86%	60%
<b>Скор за фиброза по METAVIR</b>					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>IL28B генотип</b>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>HCV гено/подтип и наличие на изходен Q80K полиморфизъм при HCV генотип 1a</b>					
HCV генотип 1a	48%	42%	41%	82%	-
с Q80K	34%	31%	27%	34%	-
HCV генотип 1b	51%	58%	58%	17%	-
HCV генотип 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
<b>Анамнеза за предшестващо лечение</b>					
нелекувани досега	100%	-	-	50%	33%
лекувани преди това <sup>2</sup>	-				
пациент с предшестващ рецидив		100%	40%	14%	21%
с предшестващ частичен отговор		-	35%	9%	9%
без предшестващ отговор		-	25%	26%	37%

<sup>1</sup> Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV-1.

<sup>2</sup> Лекувани преди това с пегинтерферон и рибавирин.

*Ефикасност при нелекувани досега пациенти с генотип 1 HCV инфекция*

В проучвания C208 (QUEST-1) и C216 (QUEST-2) нелекувани досега пациенти, инфектирани с HCV генотип 1, получават симепревивр (150 mg веднъж дневно) + пегинтерферон алфа + рибавирин в продължение на 12 седмици, последвано от пегинтерферон алфа + рибавирин за още 12 или 36 седмици (вж. таблици 17 и 18). В проучване C208 всички пациенти получават пегинтерферон алфа-2a; в проучване C216, 69% от пациентите получават пегинтерферон алфа-2a и 31% получават пегинтерферон алфа-2b.

Таблица 19 показва степента на отговор при нелекувани досегапациенти, инфектирани с HCV генотип 1.

**Таблица 19: Резултат от лечението при нелекувани досега пациенти, инфектирани с HCV генотип 1 (сборни данни от проучвания C208 и C216)**

Резултат от лечението	симепревивр + пегинтерферон + рибавирин N = 521 % (n/N)	плацебо + пегинтерферон + рибавирин N = 264 % (n/N)
<b>Общ SVR12</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Резултат при пациенти без SVR12</b>		
Неуспех на лечението	8% (42/521)	33% (87/264)
Вирусологичен рецидив <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Степен на SVR12 за избрани подгрупи</b>		
Скор за фиброза по METAVIR		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<b>IL28B генотип</b>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
<b>HCV гено/подтип и наличие на изходен Q80K полиморфизъм при HCV генотип 1a</b>		
Генотип 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
с Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
без Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Генотип 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

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

<sup>2</sup> Степента на вирусологичен рецидив е изчислена със знаменател пациентите с неоткриваема HCV РНК при реалния край на лечението. Включва 4 пациенти, лекувани със симепревивр, при които има рецидив след SVR12.

Осемдесет и осем процента (459/521) от пациентите, лекувани със симепревивр, са били подходящи за обща продължителност на лечението 24 седмици. При тези пациенти степента на SVR12 е 88%.

Седемдесет и девет процента (404/509) от пациентите, лекувани със симепревивр са имали неоткриваема HCV РНК на седмица 4; при тези пациенти степента на SVR12 е 90%. Процентът на пациентите, лекувани със симепревивр с HCV РНК < 25 IU/ml, откриваема на седмица 4, е бил 14% (70/509); 67% са постигнали SVR12.

В сборния анализ на проучвания C208 и C216 69% (58/84) от пациентите, лекувани със симепревивр и инфектирани с HCV генотип 1a с Q80K полиморфизъм на изходно ниво, са били подходящи за обща продължителност на лечение от 24 седмици. При тези пациенти степента на SVR12 е 78%. Шестдесет и пет процента (53/81) от пациентите, лекувани със симепревивр и инфектирани с HCV генотип 1a с Q80K полиморфизъм, имат неоткриваема HCV РНК на седмица 4. При тези пациенти степента на SVR12 е 79%.

Степента на SVR12 е статистически значимо по-висока при пациентите, приемащи симепревивр с пегинтерферон алфа-2a или пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (88% и 78% съответно) в сравнение с пациентите, приемащи плацебо с пегинтерферон алфа-2a или пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (62% и 42% съответно) (проучване C216).

*Ефикасност при лекувани преди това пациенти с генотип 1 HCV инфекция*

В проучване HPC3007 (PROMISE) пациенти, с рецидив след предшестваща терапия на базата на интерферон са получавали симепревивр (150 mg веднъж дневно) + пегинтерферон алфа-2a + рибавирин в продължение на 12 седмици, последвано от пегинтерферон алфа-2a + рибавирин за още 12 или 36 седмици (вж. таблици 17 и 18).

В проучване C206 (ASPIRE) пациенти, с неуспех на предшестваща терапия с пегинтерферон алфа и рибавирин са получавали симепревивр (100 mg или 150 mg веднъж дневно) в продължение на 12, 24 или 48 седмици в комбинация с пегинтерферон алфа-2a + рибавирин за 48 седмици (вж. таблици 17 и 18).

Таблица 20 показва степента на отговор при лекувани пациенти с инфекция с HCV генотип 1. Таблица 21 показва степента на SVR при избрани подгрупи в проучване HPC3007.

**Table 20: Резултат от лечението при лекувани пациенти, инфектирани с HCV генотип 1 (проучвания HPC3007 и C206)**

Резултат от лечението	Проучване HPC3007		Проучване C206	
	симепревивр % (n/N)	плацебо % (n/N)	150 mg симепревивр 12 седмици % (n/N)	плацебо % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
Пациенти с предишен рецидив	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Пациенти с предшестващ частичен отговор	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Пациенти без предшестващ отговор	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Резултат при пациенти без SVR</b>				
<b>Неуспех по време на лечение</b>				
Пациенти с предишен рецидив	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Пациенти с предшестващ частичен отговор	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Пациенти без предшестващ отговор	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
<b>Вирусологичен рецидив<sup>4</sup></b>				
Пациенти с предишен рецидив	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Пациенти с предшестващ частичен отговор	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Пациенти без предшестващ отговор	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

<sup>1</sup> Лекувани преди това с пегинтерферон рибавирин.

<sup>2</sup> SVR: SVR12 за проучване HPC3007 и SVR24 за проучване C206.

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

<sup>4</sup> Степента на вирусологичен рецидив е изчислена със знаменател пациентите с неоткриваема HCV РНК в ЕОТ и с поне една проследяваща оценка на HCV РНК. Проучване HPC3007: включва 5 пациенти, лекувани със симепревивр, при които има рецидив след SVR12.

**Таблица 21: Степен на SVR12 при избрани подгрупи (проучване HPC3007)**

Подгрупа	симепревивр + пегинтерферон + рибавирин % (n/N)	плацебо + пегинтерферон + рибавирин % (n/N)
<b>Скор за фиброза по METAVIR</b>		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)

<i>IL28B</i> генотип		
СС	89% (55/62)	53% (18/34)
СТ	78% (131/167)	34% (28/83)
ТТ	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV гено/подтип и наличие на изходен Q80K полиморфизъм при HCV генотип 1a		
Генотип 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
с Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
без Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Генотип 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

В проучване HPC3007 93% (241/260) от пациентите, лекувани със симепревивр, са били подходящи за обща продължителност на лечението от 24 седмици. При тези пациенти степента на SVR12 е 83%. Седемдесет и седем процента (200/259) от пациентите, лекувани със симепревивр са имали неоткриваема HCV РНК на седмица 4; при тези пациенти степента на SVR12 е 87%. Процентът на пациентите, лекувани със симепревивр с HCV РНК < 25 IU/ml, откриваема на седмица 4, е бил 18% (47/259); 60% са постигнали SVR12.

В проучване HPC3007 80% (24/30) от пациентите, лекувани със симепревивр и инфектирани с HCV генотип 1a с Q80K полиморфизъм на изходно ниво, са били подходящи за обща продължителност на лечение от 24 седмици. При тези пациенти степента на SVR12 е 58%. Четиридесет и пет процента (13/29) от пациентите, лекувани със симепревивр и инфектирани с HCV генотип 1a с Q80K полиморфизъм, имат неоткриваема HCV РНК на седмица 4. При тези пациенти степента на SVR12 е 77%.

#### *Ефикасност при пациенти с генотип 1 HCV инфекция и HIV-1 коинфекция*

В проучване C212 пациенти, инфектирани с HCV генотип 1 с коинфекция с HIV-1, които не са лекувани досега или при които предишна терапия с пегинтерферон алфа и рибавирин е била неуспешна са получавали симепревивр (150 mg веднъж дневно) + пегинтерферон алфа-2a + рибавирин в продължение на 12 седмици, последвано от пегинтерферон алфа-2a + рибавирин за още 12 или 36 седмици (вж. таблици 17 и 18).

Осемдесет и осем процента (n = 93) от пациентите са лекувани за HIV, най-често с 2 NRTI + ралтегравир. Медианата на CD4 + клетките на изходно ниво при пациенти на високо активна антиретровирусна терапия (highly active antiretroviral therapy, HAART) е 561 x 10<sup>6</sup> клетки/ml (диапазон: 275-1 407 x 10<sup>6</sup> клетки/ml).

Таблица 22 показва процентите на отговор при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1 с коинфекция с HIV-1.

**Таблица 22: Резултат от лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1 с HIV-1 коинфекция (проучване C212)**

Резултат от лечението	Нелекувани преди пациенти N = 53 % (n/N)	Пациенти с предходен рецидив N = 15 % (n/N)	Предишен частичен отговор N = 10 % (n/N)	Без предишен отговор 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>Резултат от лечението при пациенти без SVR12</b>				
Неуспех на лечението	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Вирусологичен рецидив <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
<b>Степен на SVR12 за избрани подгрупи</b>				
Скор за фиброза по METAVIR				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	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)

<i>IL28B</i> генотип				
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)
HCV гено/подтип и наличие на изходен Q80K полиморфизъм при HCV генотип 1a				
Генотип 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
с Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
без Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Генотип 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

<sup>1</sup>  $p < 0,001$  в сравнение с историческата контрола на пегинтерферон алфа и рибавирин.

<sup>2</sup> Степента на вирусологичен рецидив е изчислена със знаменател пациентите с неоткриваема HCV РНК при реалния край на лечението и с поне една проследяваща оценка на HCV РНК. Включва един пациент без предишен отговор, който е имал рецидив след SVR12 и за когото се счита, че има HCV реинфекция (въз основа на филогенетичен анализ).

Осемдесет и девет процента (54/61) от лекуваните със симепревивр, нелекувани преди пациенти, и пациентите с предходен рецидив без цироза са били подходящи за 24 седмици лечение; при тези пациенти степента на SVR12 е 87%.

Седемдесет и един процента (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) и 36% (10/28) от лекуваните със симепревивр, нелекувани преди пациенти, пациентите с предходен рецидив, с предишен частичен отговор и без предишен отговор, са имали неоткриваема HCV РНК на седмица 4. При тези пациенти степента на SVR12 е съответно 89%, 93%, 75% и 90%.

Двама пациенти са имали вирусологичен HIV неуспех, дефиниран като потвърдена HIV-1 РНК  $\geq 200$  копия/ml след предходна  $< 50$  копия/ml; тези неуспехи са настъпили 36 и 48 седмици след края на лечението със симепревивр.

#### *Ефикасност при пациенти с генотип 4 HCV инфекция*

В проучване HPC3011 (RESTORE) пациенти, които не са лекувани досега или при които предишна терапия с пегинтерферон алфа и рибавирин е била неуспешна, са получавали симепревивр (150 mg веднъж дневно) + пегинтерферон алфа-2a + рибавирин в продължение на 12 седмици, последвано от пегинтерферон алфа-2a + рибавирин за още 12 или 36 седмици (вж. таблици 17 и 18).

Таблица 23 показва степента на повлияване при пациенти, инфектирани с HCV генотип 4.

**Таблица 23: Резултат от лечението при пациенти, инфектирани с HCV генотип 4 (проучване HPC3011)**

Резултат от лечението	Нелекувани преди пациенти N = 35 % (n/N)	Пациенти с предходен рецидив N = 22 % (n/N)	Предишен частичен отговор N = 10 % (n/N)	Без предишен отговор N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Резултат от лечението при пациенти без SVR12</b>				
Неуспех на лечението	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Вирусологичен рецидив <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>Степен на SVR12 за избрани подгрупи</b>				
<b>Скор за фиброза по METAVIR</b>				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	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> генотип				
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> Степента на вирусологичен рецидив е изчислена със знаменател пациентите с неоткриваема (или непотвърдена откриваема) HCV РНК при реалния край на лечението.

Осемдесет и девет процента (51/57) от лекуваните със симепревив, нелекувани преди пациенти и пациентите с предходен рецидив са били подходящи за цялостно лечение от 24 седмици; при тези пациенти степента на SVR12 е 94%.

Осемдесет процента (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) и 49% (19/39) от лекуваните със симепревив, нелекувани преди пациенти, пациентите с предходен рецидив, с предишен частичен отговор и без предишен отговор, са имали неоткриваема HCV РНК на седмица 4. При тези пациенти степента на SVR12 е съответно 96%, 94%, 100% и 68%.

Степента на вирусологичен рецидив е съответно 24% (11/45), 20% (5/25) и 11% (4/36) при пациенти с генотип 4a, 4d и 4/друг. Клиничната значимост на тази разлика в степента на вирусологичен рецидив не е известна.

#### Клинично проучване, оценяващо QT интервала

Ефектът върху QT интервала на симепревив 150 mg веднъж дневно и 350 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни е оценен в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо- и позитивно контролирано (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно), 4-кратно кръстосано проучване при 60 здрави индивиди. Незначими промени в QTc-интервала са наблюдавани при препоръчителната доза от 150 mg веднъж дневно или при доза над терапевтичната 350 mg веднъж дневно.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със симепревив в една или повече подгрупи на педиатричната популация от 3 години до 18 години за лечение на хроничен вирусен хепатит С (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на симепревив са оценени при здрави възрастни индивиди и при възрастни пациенти, инфектирани с HCV. Плазмената експозиция на симепревив (AUC) при пациенти, инфектирани с HCV, е около 2 до 3 пъти по-висока в сравнение с тази, наблюдавана при здрави индивиди. Плазмената  $C_{max}$  и AUC на симепревив са подобни по време на едновременно приложение на симепревив с пегинтерферон алфа и рибавирин, в сравнение с приложение на симепревив самостоятелно.

#### Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност на симепревив след единична перорална доза от 150 mg симепревив след хранене е 62%. Максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) обикновено се достигат между 4 до 6 часа след прием на дозата.

Експерименти *in vitro* с човешки клетки Caco-2 показват, че симепревив е субстрат на P-gp.

#### Ефект на храната върху абсорбцията

При сравнение на прием без храна, приложението на симепревив с храна при здрави индивиди повишава AUC съответно с 61%, след богата на мазнини, високо калорична закуска (928 kcal) и с 69% след нормално калорична закуска (533 kcal) и забавя абсорбцията съответно с 1 час и 1,5 часа.

Симепревив трябва да се приема с храна (вж. точка 4.2). Видът храна не влияе върху експозицията на симепревив.

### Разпределение

Симепревир се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,9%), основно с албумин и в по-малка степен с алфа-1-кисел гликопротеин. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значимо при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

### Биотрансформация

Симепревир се метаболизира в черния дроб. Експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че симепревир предимно претърпява оксидативен метаболизъм чрез чернодробната система CYP3A4. Участието на CYP2C8 и CYP2C19 не може да се изключи. Умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 увеличават значително плазмената експозиция на симепревир, а умерени или мощни индуктори на CYP3A4 намаляват значително плазмената експозиция на симепревир. Симепревир не индуцира CYP1A2 или CYP3A4 *in vitro*. Симепревир не е клинично значим инхибитор на ензимната активност на катепсин А.

Експериментите *in vitro* показват, че симепревир е субстрат за лекарствените транспортери Р-гликопротеин (Р-gp), MRP2, OATP1B1/3 и OATP2B1. Симепревир инхибира инфлуксните транспортери OATP1B1/3 и NTCP и ефлуксните транспортери Р-gp/MDR1, MRP2, BCRP и BSEP. OATP1B1/3 и MRP2 участват в транспортирането на билирубин във и от хепатоцитите. Симепревир не инхибира OCT2 *in vitro*.

След еднократно перорално приложение на 200 mg <sup>14</sup>C-симепревир на здрави индивиди, по-голямата част от радиоактивността в плазмата (до 98%) се пада на непромененото лекарство и една малка част от радиоактивността в плазмата е свързана с метаболитите (никой от които не е основен метаболит). Метаболитите, открити във фецеса, са образувани чрез окисление на макроциклична група или ароматната група, или и двете чрез О-деметиране, последвано от окисление.

### Елиминиране

Елиминирането на симепревир става чрез билиарна екскреция. Бъбречният клирънс играе незначителна роля в елиминирането му. След еднократно перорално приложение на 200 mg <sup>14</sup>C-симепревир на здрави индивиди, средно 91% от общата радиоактивност се открива във фецеса. По-малко от 1% от приложената доза се открива в урината. Непромененият симепревир във фецеса е средно 31% от приложената доза.

Терминалният живот на полуелиминиране на симепревир е от 10 до 13 часа при здрави доброволци и 41 часа при пациенти, инфектирани с HCV, получаващи 200 mg симепревир.

### Линейност/нелинейност

Плазмената C<sub>max</sub> и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличават пропорционално на дозата след многократни дози между 75 mg и 200 mg веднъж дневно, с кумулиране, което се получава след многократно приложение. Стационарно състояние се достига след прилагане 7 дни веднъж дневно.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Има ограничени данни за употребата на симепревир при пациенти на възраст над 65 години. Възрастта (18 до 73 години) не е имала клинично значим ефект върху фармакокинетиката на симепревир въз основа на популационен фармакокинетичен анализ (n = 21, възраст над 65 години) на HCV-инфектирани пациенти, лекувани със симепревир. Не се налага корекция на дозата на симепревир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Елиминирането на симепревир чрез бъбреците е незначително. Поради това не се очаква бъбречното увреждане да оказва клинично значим ефект върху експозицията на симепревир.



В сравнение със здрави индивиди с нормална бъбречна функция (класифицирани като се използва модификация на диета при бъбречно заболяване [Modification of Diet in Renal Disease, MDRD] по eGFR; eGFR  $\geq$  80 ml/min), средната AUC в стационарно състояние на симепревив е 1,62 пъти по-висока (90% доверителен интервал: 0,73-3,6) при лица с тежко бъбречно увреждане (eGFR под 30 ml/min). Тъй като експозицията може да бъде увеличена при HCV пациенти с тежко бъбречно увреждане, когато се предписва симепревив при тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 4.2).

Тъй като симепревив се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да бъде значимо отстранен чрез диализа.

Направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на лекарствените продукти, използвани в комбинация със симепревив, по отношение на тяхната употреба при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Симепревив се метаболизира главно в черния дроб.

Плазмената експозиция на симепревив при пациенти, инфектирани с HCV, е около 2 до 3 пъти по-висока в сравнение с тази, наблюдавана при здрави индивиди.

В сравнение със здрави индивиди с нормална чернодробна функция, средната AUC в стационарно състояние на симепревив е 2,4 пъти по-висока при неинфектирани с HCV пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас B) и 5,2 пъти по-висока при неинфектирани с HCV пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас C).

Не е необходима корекция на дозата на симепревив при пациенти с леко чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на симепревив не са установени при пациенти, инфектирани с HCV, с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас B или C). OLYSIO не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас B или C) (виж точки 4.2 и 4.4).

Направете справка със съответната кратка характеристика на лекарствените продукти, използвани в комбинация със симепревив, по отношение на тяхната употреба при пациенти с чернодробно увреждане.

#### *Пол*

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола. Полът не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на симепревив въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на инфектирани пациенти с HCV, лекувани със симепревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.

#### *Телесно тегло*

Не се налага корекция на дозата в зависимост от телесното тегло или индекса на телесна маса. Тези характеристики не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на симепревив въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на инфектирани с HCV пациенти, лекувани със симепревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.

#### *Раса*

Популационните фармакокинетични оценки на експозицията на симепревив са били сравними между пациенти от бялата раса и чернокожи/афроамериканци, инфектирани с HCV, лекувани със симепревив в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.

В проучване фаза 3, проведено в Китай и Южна Корея, средната плазмена експозиция на симепревив при HCV-инфектирани пациенти от азиатски произход е 2,1 пъти по-висока в сравнение с HCV-инфектирани пациенти, които не са от азиатски произход в сборна популация на глобални проучвания фаза 3.

Не се налага корекция на дозата в зависимост от расата.

#### Пациенти, коинфектирани с HIV-1

Фармакокинетичните параметри на симепревивр са били сравними между пациенти с генотип 1 HCV инфекция със или без HIV-1 коинфекция.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на симепревивр при деца на възраст под 18 години не е изследвана.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При гризачи, симепревивр предизвиква токсични ефекти в черния дроб, панкреаса и стомашно-чревния тракт. Прилагането при животни води до подобни (кучета) или по-ниски (плъхове) експозиции, отколкото тези, наблюдавани при хора при препоръчителната доза от 150 mg веднъж дневно. При кучета, симепревивр се свързва с обратима мултифокална, хепатоцелуларна некроза с повишаване на ALT, AST, алкална фосфатаза и/или билирубин. Този ефект се наблюдава при по-високи системни експозиции (11 пъти) от тези при хора при препоръчителната доза от 150 mg веднъж дневно.

Симепревивр *in vitro* е бил много леко дразнещ за очите. *In vitro* симепревивр индуцира фототоксичен отговор на BALB/c 3T3 фибробласти след излагане на ултравиолетово лъчение (UVA), в присъствието и отсъствието на протеинови добавки. Симепревивр не е бил дразнещ за кожата на зайци и не е вероятно да причини кожна сенсибилизация.

Няма съобщения за нежелани ефекти на симепревивр върху жизнените функции (сърдечна, дихателна и централна нервна система) в проучвания при животни.

#### Карциногенност и мутагенност

Симепревивр не е бил генотоксичен в поредица от *in vitro* и *in vivo* тестове. Не са провеждани проучвания за карциногенност със симепревивр.

#### Репродуктивна токсикология

Проучванията, проведени при плъхове не откриват значими находки по отношение на фертилитета, ембриофеталното развитие или пренаталното и постнаталното развитие при всяка от изпитваните дози (съответстващи на системна експозиция при плъхове, сходна или по-ниска от тази, наблюдавана при хора при препоръчителната доза от 150 mg веднъж дневно). Има съобщения за допълнителни ребра и забавена осификация при мишки при експозиции четири пъти по-високи от тези наблюдавани при хора при препоръчителната доза от 150 mg веднъж дневно.

При бременни плъхове, концентрацията на симепревивр в плацентата, феталния черен дроб и плода са по-ниски в сравнение с тези, наблюдавани в кръвта. Когато се прилага при плъхове в период на лактация, симепревивр е бил открит в плазмата на плъхове сукалчета, това вероятно се дължи на екскрецията на симепревивр чрез млякото.

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Симепревивр се класифицира като РВТ (устойчиво, биокумулиращо и токсично) вещество (вж. точка 6.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Натриев лаурилсулфат

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат

Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)

Черно печатно мастило

Шеллак (E904)  
Железен оксид, черен (E172)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Непрозрачни блистери от поливинилхлорид/полиетилен/поливинилиден хлорид (PVC/PE/PVDC) и алуминиево фолио, през което капсулите се избутват, по 7 капсули.

Опаковки по 7 или 28 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).  
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 май 2014 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание. (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За да оцени повторната поява на хепатоцелуларен карцином свързан с OLYSIO, ПРУ ще проведе и представи резултатите от проспективно проучване за безопасност, като използва данните от кохорта от добре дефинирана група от пациенти, на основата на одобрен протокол. Крайният доклад от проучването ще бъде представен до:	Q2 2021 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

OLYSIO 150 mg твърди капсули  
симепревир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа симепревир натрий, еквивалентно на 150 mg симепревир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

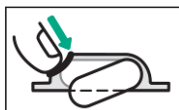
Съдържа лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
28 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение



Натиснете гнездото на капсулата от единия край.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляне: Прочетете листовката.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

olysio 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

OLYSIO 150 mg капсули  
симепревир

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

ПН  
ВТ  
СР  
ЧТ  
ПТ  
СБ  
НД

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### OLYSIO 150 mg твърди капсули симепревир (simeprevir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява OLYSIO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете OLYSIO
3. Как да приемате OLYSIO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате OLYSIO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява OLYSIO и за какво се използва

##### Какво представлява OLYSIO

- OLYSIO съдържа активното вещество симепревир. То действа срещу вирус, който причинява инфекция с хепатит С, наречен "хепатит С вирус" (HCV).
- OLYSIO не трябва да се използва самостоятелно. OLYSIO трябва винаги да се използва като част от курса на лечение с други лекарства за лечение на хронична хепатит С инфекция. Ето защо е важно, Вие да прочетете също листовките, които се предоставят с тези лекарства, преди да започнете да приемате OLYSIO. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

##### За какво се използва OLYSIO

OLYSIO се използва с други лекарства за лечение на хронична (дългосрочна) хепатит С инфекция при възрастни.

##### Как действа OLYSIO

OLYSIO помага на организма да се бори срещу хепатит С инфекцията чрез предотвратяване на размножаването на HCV. Когато се използва заедно с други лекарства за лечение на хронична хепатит С инфекция, OLYSIO помага да се изчисти HCV от организма Ви.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете OLYSIO

**Не приемайте OLYSIO** ако сте алергични към симепревир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Не приемайте OLYSIO, ако това се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете OLYSIO.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство, ако:

- имате хепатит С вирус, който не е "генотип 1" или "генотип 4"
- някога сте приемали лекарства за лечение на хепатит С
- имате някакви други проблеми с черния дроб, в допълнение към хепатит С
- имате хепатит В инфекция
- имате настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение
- сте имали или Ви предстои трансплантация на орган.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете OLYSIO.

При приемане на комбинирано лечение с OLYSIO, уведомете Вашия лекар, ако имате следните симптоми, тъй като те може да са признак за влошаване на проблеми с черния дроб:

- забележимо пожълтяване на кожата или очите
- урината Ви е по-тъмна от нормалното
- забележимо подуване в областта на стомаха.

Това е от особено значение, ако те са придружени от някой от следните симптоми:

- гадене, повръщане или загуба на апетит
- обърканост.

Комбинираното лечение с OLYSIO и софосбувир може да предизвика забавяне на сърдечната честота (пулса), заедно с други симптоми, когато се приема с амиодарон–лекарство за лечение на неравномерен сърдечен ритъм.

- Уведомете Вашия лекар, ако някое от посочените по-долу се отнася за Вас:
- в момента приемате или сте приемали в рамките на последните няколко месеца лекарството амиодарон (Вашият лекар може да обмисли алтернативно лечение, ако сте приемали това лекарство)
- приемате други лекарства за регулиране на неравномерен сърдечен ритъм или високо кръвно налягане.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако приемате OLYSIO със софосбувир или някакви лекарства за сърдечни проблеми и ако по време на лечението получите:
- задух
- прималяване
- сърцебиене
- припадък.

## Чувствителност към слънчева светлина

Вие може да бъдете по-чувствителни към слънчева светлина (фоточувствителност), когато приемате OLYSIO (вижте точка 4 за информацията относно страничните ефекти).

По време на лечението с OLYSIO, използвайте подходяща защита от слънцето (като шапка за защита от слънцето, слънчеви очила и слънцезащитен крем). Особено избягвайте интензивно или продължително излагане на слънчева светлина (включително солариум).

Ако развиете реакция на фоточувствителност по време на лечението, незабавно се свържете с Вашия лекар.

## Обрив

Може да получите обрив по време на лечението с OLYSIO. Обривът може да стане тежък.

Ако получите обрив по време на лечението, незабавно се свържете с Вашия лекар.

## Кръвни изследвания

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди да започнете лечението и редовно по време на лечението Ви. Тези кръвни тестове помагат на Вашия лекар

- да провери дали лечението Ви действа
- да провери чернодробната Ви функция.

## Деца и юноши

OLYSIO не трябва да се използва при деца и юноши (под 18-годишна възраст), тъй като не е проучван при тази възрастова група.

## Други лекарства и OLYSIO

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е така, защото OLYSIO и други лекарства могат да взаимодействат помежду си.

По-специално информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- дигоксин, дизопирамид, флекаинид, мексилетин, пропафенон или хинидин (когато се приема през устата) или амиодарон - за лечение на неправилен сърдечен ритъм
- кларитромицин, еритромицин (когато се приема през устата или се прилага чрез инжекция) или телитромицин - за лечение на бактериални инфекции
- варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.
- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин - за предотвратяване на гърчове
- астемизол или терфенадин - за лечение на алергии
- итраконазол, флуконазол, кетоназол, позаконазол или вориконазол (когато се приема през устата или се прилага чрез инжекция) - за лечение на гъбични инфекции
- рифабутин, рифампицин или рифапентин - за лечение на инфекции като туберкулоза
- амлодипин, бепридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, низолдипин или верапамил (когато се приема през устата) - за понижаване на кръвното налягане
- дексаметазон (когато се прилага чрез инжекция или се приема през устата) - за лечение на астма или възпаление и автоимунни заболявания
- цизаприд - за лечение на стомашни проблеми
- магарешки бодил (растителен лекарствен продукт) - при проблеми с черния дроб
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, растителен лекарствен продукт) - за лечение на тревожност или депресия
- ледипасвир - за лечение на хепатит С инфекция
- кобицистат - за повишаване на нивата на някои лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция
- атазанавир, дарунавир, делавирдин, ефавиренц, етравирин, фозампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, невирапин, ритонавир, саквинавир или типранавир - за лечение на ХИВ инфекция
- аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин или симвастатин - за понижаване на нивата на холестерола
- циклоспорин, сиролимус или такролимус - за понижаване на имунната реакция или за предотвратяване на реакция на отхвърляне при трансплантация на органи
- силденафил или тадалафил - за лечение на белодробна артериална хипертония
- мидазолам или триазолам (когато се приема през устата) – за да Ви помогне да спите или за състояния на тревожност

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете OLYSIO.

В допълнение, кажете на Вашия лекар, ако приемате никакви лекарства, които се използват за лечение на неравномерен сърдечен ритъм или високо кръвно налягане.

## Бременност, контрацепция и кърмене

### Бременност

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременните жени не трябва да приемат OLYSIO, освен ако не е изрично предписан от лекар.

Когато OLYSIO се използва в комбинация с рибавирин, моля, прочетете листовката на рибавирин за информация по отношение на бременността. Рибавирин може да увреди плода.

- Ако сте жена, **Вие не трябва да забременявате по време на лечението и в продължение на няколко месеца след това.**
- Ако сте мъж, партньорката Ви **не трябва да забременява по време на Вашето лечение и в продължение на няколко месеца след това.**

Ако настъпи бременност по време на този период, трябва да се свържете с Вашия лекар веднага.

#### Контрацепция

Жените трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с OLYSIO.

Когато OLYSIO се използва в комбинация с рибавирин, прочетете листовката на рибавирин за информацията относно изискванията за предпазване от забременяване.

Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на няколко месеца след това.

#### Кърмене

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете OLYSIO, ако кърмите. Това е важно, тъй като не е известно дали симепрепирин може да премине в кърмата. Лекарят ще Ви посъветва да спрете да кърмите или да спрете приема на OLYSIO, докато кърмите.

#### **Шофиране и работа с машини**

Комбинираното лечение с OLYSIO и други лекарства, използвани за лечение на хроничната хепатит С инфекция може да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не използвайте машини, ако Ви прилошава или имате проблеми със зрението. Прочетете листовките на другите лекарства за информация по отношение на шофиране и работа с машини.

#### **OLYSIO съдържа лактоза**

OLYSIO съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар някога Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

### **3. Как да приемате OLYSIO**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вие трябва да приемате OLYSIO като част от курса на лечение с други лекарства, използвани за лечение на хроничната хепатит С инфекция. Един курс с OLYSIO продължава или 12, или 24 седмици, но може да се наложи да приемате другите лекарства за по-дълго, според инструкциите на Вашия лекар. Прочетете листовките на тези лекарства относно тяхното дозиране и насоки за това как да ги приемате.

#### **Как да приемате**

- Препоръчителната доза на OLYSIO е една капсула (150 милиграма) веднъж дневно.
- Дните от седмицата са отпечатани върху блистера - това ще Ви помогне да не забравяте да приемете капсулата.
- Опитайте се да приемате OLYSIO по едно и също време всеки ден.
- Винаги приемайте OLYSIO с храна. Видът храна не е важен.
- Приемайте това лекарство през устата.
- Гълтайте капсулата цяла.



### Как да извадите капсулата

Натиснете единия от двата **края** на гнездото на капсулата, за да я избутате от фолиото, както е показано.



**Не** натискайте в средата на гнездото на капсулата. Това може да повреди или да счупи и отвори капсулата.



Ако капсулата се счупи или отвори, част от лекарството може да се загуби и Вие трябва да вземете нова капсула. Ако капсулата е вдлъбната или огъната, без да е счупена или отворена, капсулата все още може да бъде използвана.

### Ако сте приели повече от необходимата доза OLYSIO

Ако сте приели повече от необходимата доза OLYSIO, говорете с Вашия лекар или фармацевт незабавно.

### Ако сте пропуснали да приемете OLYSIO

- Ако има повече от 12 часа до следващата доза, приемете пропуснатата доза възможно най-скоро с храна. След това продължете приема на OLYSIO в обичайното за това време.
- Ако има по-малко от 12 часа до следващата доза, прескочете пропуснатата доза. След това приемете следващата доза OLYSIO в обичайното за това време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако не сте сигурни какво да правите, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

### Не спирайте приема на OLYSIO

Не спирайте приема на OLYSIO, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако го направите, Вашето лекарство може да не действа правилно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, OLYSIO може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да се развият при прием на **OLYSIO**, когато той се използва **в комбинация със софосбувир**:

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души:

- сърбеж на кожата
- кожен обрив\*
- запек
- чувствителност към слънчева светлина (фоточувствителност)
- повишени нива на билирубин в кръвта (билирубин е пигмент, произвеждан от черния дроб).

\* Кожният обрив може да засегне повече от 1 на 10 души (много чести), когато OLYSIO се използва в комбинация със софосбувир в продължение на 24 седмици.

При приема на **OLYSIO** могат да се развият следните нежелани реакции, когато се използва **в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин**:

**Много чести:** могат да засегнат повече от 1 на 10 души:

- гадене
- сърбеж на кожата

- кожен обрив
- недостиг на въздух.

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души:

- повишени нива на билирубин в кръвта (билирубин е пигмент, произвеждан от черния дроб) \*
  - чувствителност към слънчевата светлина (фоточувствителност)
  - запек.
- \* В клинично проучване при пациенти от азиатски произход от Китай и Южна Корея, са докладвани повишени нива на билирубин в кръвта при повече от 1 на 10 души (много чести).

Прочетете листовките на другите лекарства, използвани за лечение на хепатит С инфекцията за странични ефекти, съобщавани при тези лекарства.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате OLYSIO**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след "Годен до:" и върху блистера след „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да представлява риск за околната среда. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа OLYSIO**

- Активното вещество е симепревив. Всяка капсула съдържа симепревив натрий, еквивалентно на 150 милиграма симепревив.
- Другите съставки са натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, желатин, титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172) и шеллак (E904).

### **Как изглежда OLYSIO и какво съдържа опаковката**

Твърдите капсули са бели, с надпис "TMC435 150", напечатан с черно мастило.

OLYSIO се доставя в блистери с фолио, през което капсулите се избутват, по 7 капсули. Дните от седмицата са отпечатани върху блистера.

OLYSIO се предлага в опаковки, съдържащи 7 капсули (1 блистер) или 28 капсули (4 блистера). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Sverige  
Tlf: +46 8 407 64 30

**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.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

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

**Norge**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Sverige  
Tlf: +46 8 407 64 30

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 407 64 30

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Ruotsi/Sverige  
Puh/Tel: +46 8 407 64 30

**Sverige**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Tel: +46 8 407 64 30

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.