

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OLYSIO 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje simeprevirum natricum, což odpovídá simeprevirum 150 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 78,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Bílá želatinová tobolka o délce asi 22 mm označená "TMC435 150" černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek OLYSIO je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých pacientů (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro virus hepatitidy C (HCV) s genotypově specifickou aktivitou viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem OLYSIO musí být zahájena a monitorována lékařem se zkušenostmi s léčbou CHC.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku OLYSIO je jedna 150mg tobolka jednou denně s jídlem.

Přípravek OLYSIO je nutno používat v kombinaci s jinými léčivými přípravky pro léčbu CHC (viz bod 5.1). Při zvažování kombinované léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem se má u pacientů s HCV genotypu 1a před zahájením léčby provést testování na NS3 Q80K polymorfismus (viz bod 4.4).

Viz též souhrn údajů o přípravku léčivých přípravků, které se používají s přípravkem OLYSIO.

Doporučené současně podávané léčivé přípravky a doba trvání léčby pro kombinovanou léčbu s přípravkem OLYSIO jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1: Doporučená doba trvání léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem u pacientů s HCV genotypu 1 nebo 4 s ribavirinem nebo bez něj

Populace pacientů	Trvání léčby
Pacienti bez cirhózy	12 týdnů OLYSIO + sofosbuvir
Pacienti s cirhózou ¹	24 týdnů OLYSIO + sofosbuvir nebo 12 týdnů OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin ² 12 týdnů OLYSIO + sofosbuvir (bez ribavirinu) lze zvážit u pacientů, u nichž se má za to, že je u nich malé riziko klinické progresy nemoci a u kterých existují další léčebné možnosti (viz body 4.4 a 5.1)

¹ Při zvažování kombinované léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem se má u pacientů s cirhózou s genotypem HCV 1a před zahájením léčby provést testování na Q80K polymorfismus (viz bod 4.4).

² Denní dávka ribavirinu je stanovena na základě tělesné hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg) a podávána perorálně ve dvou rozdělených dávkách s jídlem; viz také souhrn údajů o přípravku pro ribavirin.

Tabulka 2: Doporučená doba trvání léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem¹ u pacientů s HCV genotypu 1 nebo 4

Populace pacientů	Trvání léčby
Pacienti dosud neléčení a s recidivou ²	
s cirhózou nebo bez ní, kteří nejsou koinfikováni HIV	24 týdnů ³
bez cirhózy, kteří jsou koinfikováni HIV	Léčba přípravkem OLYSIO musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána po dobu 12 týdnů a poté následována dalšími 12 týdny léčby peginterferonem alfa a ribavirinem.
s cirhózou, kteří jsou koinfikováni HIV	48 týdnů ³ Léčba přípravkem OLYSIO musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána po dobu 12 týdnů a poté následována dalšími 36 týdny léčby peginterferonem alfa a ribavirinem.
Pacienti bez předchozí odpovědi na léčbu (včetně parciálních a nulových responderů) ²	
s cirhózou nebo bez ní, kteří jsou nebo nejsou koinfikováni HIV	48 týdnů ³ Léčba přípravkem OLYSIO musí být zahájena v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a podávána po dobu 12 týdnů a poté následována dalšími 36 týdny léčby peginterferonem alfa a ribavirinem.

¹ Při zvažování kombinované léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem se má u pacientů s genotypem HCV 1a před zahájením léčby provést testování na NS3 Q80K polymorfismus (viz bod 4.4).

² Po předchozí léčbě interferonem (pegylovaným nebo nepegylovaným), s ribavirinem nebo bez něj (viz bod 5.1).

³ Doporučené trvání léčby za předpokladu, že pacient nesplňuje pravidlo pro ukončení léčby (viz tabulka 3).

Viz tabulka 3 pro pravidla pro ukončení léčby na základě hladin HCV RNA ve 4., 12. a 24. týdnu u pacientů léčených přípravkem OLYSIO, peginterferonem alfa a ribavirinem.

Ukončení léčby u pacientů s nedostatečnou virologickou odpovědí

Přípravek OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem

Neeexistují žádná pravidla na ukončení virologické léčby, která by se týkala kombinace přípravku OLYSIO a sofosbuviru.

Přípravek OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

Není pravděpodobné, že pacienti s nedostatečnou virologickou odpovědí během léčby dosáhnou setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response - SVR), a proto je u těchto pacientů doporučeno ukončit léčbu. Prahové hodnoty HCV RNA, které spouští ukončení léčby (tj. pokyny pro ukončení léčby) jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Pravidla pro ukončení léčby u pacientů užívajících přípravek OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem s nedostatečnou virologickou odpovědí během léčby

HCV RNA	Aktivita
4. týden léčby: ≥ 25 IU/ml	Ukončit podávání přípravku OLYSIO, peginterferonu alfa a ribavirinu.
12. týden léčby: ≥ 25 IU/ml ¹	Ukončit podávání peginterferonu alfa a ribavirinu (léčba přípravkem OLYSIO je ukončena ve 12. týdnu).
24. týden léčby: ≥ 25 IU/ml ¹	Ukončit podávání peginterferonu alfa a ribavirinu.

¹ Nové hodnocení HCV RNA se doporučuje v případě HCV RNA ≥ 25 IU/ml po předchozí nedetekovatelné HCV RNA pro potvrzení hladin HCV RNA před ukončením léčby HCV.

Úprava dávkování nebo přerušení léčby přípravkem OLYSIO

Aby se zabránilo selhání léčby, nesmí být dávka přípravku OLYSIO snížena nebo léčba přerušena. Pokud je léčba přípravkem OLYSIO ukončena z důvodu nežádoucích účinků nebo kvůli nedostatečné virologické odpovědi během léčby, nesmí být léčba přípravkem OLYSIO znovu zahájena.

Úprava dávky nebo přerušení léčby léčivými přípravky používanými v kombinaci s přípravkem OLYSIO pro léčbu CHC

Pokud nežádoucí účinky, které mohou souviset s léčivými přípravky používanými v kombinaci s přípravkem OLYSIO pro léčbu CHC, vyžadují úpravu dávkování nebo přerušení léčby léčivým přípravkem (léčivými přípravky), přečtěte si pokyny uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Pokud dojde z jakéhokoli důvodu k vysazení některého léčivého přípravku, který se používá v kombinaci s přípravkem OLYSIO k léčbě CHC, musí být vysazen také přípravek OLYSIO. Pokud byl ke kombinaci přípravku OLYSIO a sofosbuviru přidán ribavirin a ten je nutno vysadit, je možno pokračovat v léčbě přípravkem OLYSIO se sofosbuvirem bez ribavirinu (viz bod 5.1).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku OLYSIO a pacient to zaznamená během 12 hodin od obvyklé doby užití, má užít vynechanou dávku přípravku OLYSIO s jídlem co možná nejdříve a pak užít další dávku přípravku OLYSIO v pravidelnou naplánovanou dobu.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku OLYSIO více než 12 hodin od obvyklé doby užití, nemá pacient užít vynechanou dávku přípravku OLYSIO a má dále užívat přípravek OLYSIO s jídlem v pravidelnou naplánovanou dobu.

Zvláštní populace

Starší pacienti (starší než 65 let)

Údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku OLYSIO u pacientů starších než 65 let jsou omezené. Údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku OLYSIO u pacientů starších 75 let nejsou k dispozici. U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku OLYSIO (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky přípravku OLYSIO. U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin byla pozorována zvýšená expozice simepreviru. Přípravek OLYSIO nebyl studován u pacientů infikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) nebo s konečným stádiem onemocnění ledvin, včetně pacientů vyžadujících hemodialýzu. Vzhledem k tomu, že expozice může být zvýšena u pacientů infikovaných HCV se závažnou poruchou funkce ledvin, je doporučena opatrnost při předepisování přípravku OLYSIO u těchto pacientů (viz bod 5.2). Ohledně použití u pacientů s poruchou funkce ledvin, viz příslušné souhrny údajů o přípravku pro léčivé přípravky používané v kombinaci s přípravkem OLYSIO.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není nutná úprava dávky přípravku OLYSIO. Přípravek OLYSIO se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz body 4.4 a 5.2).

Rasa

Není nutná úprava dávky podle rasy.
(viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku OLYSIO u dětí do 18 let věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Koinfekce virem HCV/lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1)

U pacientů s koinfekcí HCV/HIV-1 není nutná úprava dávky přípravku OLYSIO (viz body 4.3, 5.1 a 5.2).

Přípravek OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem: pacienti s koinfekcí HCV/HIV-1 musí být léčeni stejně dlouho, jako pacienti s monoinfekcí HCV.

Přípravek OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem: pacienti s koinfekcí HCV/HIV-1 mají být léčeni stejně dlouho jako pacienti s monoinfekcí HCV, kromě pacientů s koinfekcí, kteří mají cirhózu a kteří mají být léčeni peginterferonem alfa a ribavirinem po dobu 36 týdnů po dokončení 12 týdnů léčby přípravkem OLYSIO, peginterferonem alfa a ribavirinem (celková doba léčby 48 týdnů).

Pro související interakce s antiretroviroty si prosím přečtěte body 4.4 a 4.5.

Způsob podání

Přípravek OLYSIO musí být užíván perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 5.2). Tobolka se polyká vcelku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Účinnost přípravku OLYSIO nebyla studována u pacientů nesoucích HCV genotypy 2, 3, 5 nebo 6; proto nemá být přípravek OLYSIO u těchto pacientů používán (viz bod 5.1).

Přípravek OLYSIO nesmí být podáván v monoterapii a musí se předepisovat v kombinaci s jinými léčivými přípravky pro léčbu CHC.

Prostudujte souhrn údajů o přípravku pro současně předepsané léčivé přípravky před zahájením léčby přípravkem OLYSIO. Upozornění a opatření týkající se těchto léčivých přípravků platí i pro jejich použití v kombinované léčbě s přípravkem OLYSIO.

Nejsou k dispozici žádná klinická data o použití přípravku OLYSIO u opakované léčby pacientů, u kterých selhala léčba zahrnující HCV inhibitor proteázy NS3-4A (viz body 5.1 a 5.3).

Dekompenzace poruchy funkce jater a selhání jater

Dekompenzace poruchy funkce jater a selhání jater včetně fatálních případů, byly hlášeny z postmarketingového sledování u pacientů léčených přípravkem OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a v kombinaci se sofosbuvirem. Přestože je vzhledem k pokročilému stupni onemocnění jater obtížné stanovit kauzalitu, potencionální riziko nelze vyloučit.

Proto je nutné u pacientů, u nichž je vysoké riziko dekompenzace poruchy funkce jater nebo selhání jater, sledovat jaterní funkce před léčbou přípravkem Olysio v kombinaci a jak je klinicky indikováno, tak i v průběhu léčby.

Porucha funkce jater

Přípravek OLYSIO se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz body 4. 2, 4.8 a 5. 2).

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Byly hlášeny případy bradykardie při užívání přípravku OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem a současně podávaným amiodaronem. Mechanismus nebyl stanoven.

Protože jsou tyto případy potenciálně život ohrožující, amiodaron lze použít pouze u pacientů, kteří užívají přípravek OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem, pokud jiná antiarytmika nejsou tolerována nebo jsou kontraindikována.

Je-li současné použití amiodaronu považováno za nezbytné, je doporučeno pacienty pečlivě sledovat při zahájení léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem. Pacienty, u nichž je identifikováno vysoké riziko bradykardie, je nutné kontinuálně sledovat na vhodném klinickém pracovišti po dobu 48 hodin.

Kvůli dlouhému eliminačnímu poločasu amiodaronu je nutné náležitě sledovat pacienty, kteří ukončili léčbu amiodaronem v uplynulých měsících a chystají se zahájit léčbu přípravkem OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem.

Všechny pacienty, kteří dostávají kombinovanou léčbu přípravkem OLYSIO se sofosbuvirem a amiodaronem s nebo bez dalších přípravků snižujících srdeční frekvenci, je třeba upozornit na příznaky bradykardie nebo srdeční blokády a pacienti mají být pečlivě sledováni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich takové příznaky objeví.

Testování před léčbou na polymorfismus NS3 Q80K u pacientů s infekcí HCV genotypu 1a

Přípravek OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem

U pacientů s infekcí HCV genotypu 1a s cirhózou lze před zahájením léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem zvážit testování na přítomnost polymorfismu NS3 Q80K.

U pacientů s infekcí HCV genotypu 1a bez cirhózy nebyla ovlivněna účinnost simepreviru v kombinaci se sofosbuvirem při doporučené 12týdenní léčbě přítomností NS3 Q80K polymorfismu (viz bod 5.1).

Přípravek OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

Účinnost simepreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem je výrazně snížena u pacientů infikovaných virem hepatitidy C genotypu 1a s polymorfismem NS3 Q80K na počátku léčby ve srovnání s pacienty s hepatitidou C genotypu 1a bez polymorfismu Q80K (viz bod 5.1). Testování na přítomnost polymorfismu NS3 Q80K u pacientů s infekcí HCV genotypu 1a se důrazně doporučuje při zvažování léčby s přípravkem OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. U pacientů s infekcí HCV genotypu 1a s polymorfismem Q80K nebo v případech, kdy testování není dostupné, má být zvážena alternativní terapie.

Současné podání s jinými přímo účinkujícími antivirotiky proti HCV

Přípravek OLYSIO má být podáván současně s jinými přímo působícími antivirovými léčivými přípravky pouze tehdy, pokud předpokládaný přínos převyší rizika založená na dostupných údajích.

Nexistují žádné údaje podporující současné podání přípravku OLYSIO a telapreviru nebo bocopreviru. Předpokládá se, že tyto inhibitory HCV proteázy vykazují zkříženou rezistenci a současné podání se nedoporučuje (viz také bod 4.5).

Přípravek OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

V klinických studiích bylo u randomizovaných pacientů léčených přípravkem OLYSIO v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem dosaženo číselně nižší hodnoty SVR12 a také se objevil častěji virový průlom a relaps než u pacientů léčených simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem (viz bod 5.1).

Těhotenství a antikoncepce

Přípravek OLYSIO by se měl používat během těhotenství nebo u žen ve fertilním věku pouze v případě, že přínos léčby převýší riziko. Pacientky ve fertilním věku musí používat účinnou formu antikoncepce (viz bod 4.6).

Kontraindikace a varování týkající se těhotenství a požadavků na antikoncepci pro současně podávané léčivé přípravky také platí pro jejich použití v kombinované léčbě s přípravkem OLYSIO.

Ribavirin může způsobit porodní defekty a/nebo úmrtí exponovaného plodu. Proto musí být věnována zvýšená péče k zabránění těhotenství u pacientek a u partnerek pacientů mužů (viz bod 4.6).

Fotosenzitivita

Fotosenzitivní reakce byly pozorovány u přípravku OLYSIO v kombinované léčbě (viz bod 4.8). Pacienti mají být informováni o riziku fotosenzitivních reakcí a o významu použití vhodných ochranných prostředků proti slunečnímu záření během léčby přípravkem OLYSIO. Během léčby přípravkem OLYSIO se vyhněte nadměrné expozici slunečnímu záření a používání samoopalovacích prostředků. Pokud se vyskytnou fotosenzitivní reakce, je nutno zvážit přerušení léčby přípravkem OLYSIO a pacienti mají být sledováni až do jejich odeznění.

Kožní vyrážka

Kožní vyrážka byla pozorována v kombinované léčbě s přípravkem OLYSIO (viz bod 4.8). Pacienti s mírnou až středně závažnou vyrážkou mají být sledováni pro možnou progresi vyrážky, včetně rozvoje slizničních příznaků nebo systémových projevů. V případě závažné kožní vyrážky je třeba léčbu přípravkem OLYSIO a jiných současně užívaných léčivých přípravků přerušit a pacienti mají být sledováni, dokud příznaky neodezní.

Laboratorní testy během léčby přípravkem OLYSIO, peginterferonem alfa a ribavirinem

Hladiny HCV RNA mají být monitorovány ve 4. a 12. týdnu a podle klinické indikace (viz také pokyny určující délku a ukončení léčby; bod 4.2). Doporučuje se používat citlivé kvantitativní testy HCV RNA pro monitorování hladin HCV RNA během léčby.

Viz souhrny údajů o přípravku pro peginterferon alfa a ribavirin pro požadavky na laboratorní testování před léčbou, laboratorní testování během a po léčbě, včetně hematologie, biochemie (včetně jaterních enzymů a bilirubinu) a požadavky na těhotenské testy.

Interakce s léčivými přípravky

Současné podávání přípravku OLYSIO s látkami, které středně silně nebo silně indukují nebo inhibují cytochrom P450 3A (CYP3A4), se nedoporučuje, protože to může vést k významně nižší, resp. vyšší expozici simepreviru.

Pro informace o interakcích s léčivými přípravky si přečtěte bod 4.5.

Současná infekce virem hepatitidy B (HBV)

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktive viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktive HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Pacienti s transplantací orgánů

Současné podávání přípravku OLYSIO s cyklosporinem se nedoporučuje, protože to vede k významně vyšší expozici simepreviru (viz bod 4.5).

Pomocné látky v tobolkách přípravku OLYSIO

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu: pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici simepreviru

Primární enzym, který se účastní biotransformace simepreviru je CYP3A4 (viz bod 5.2) a další léčivé přípravky mohou mít klinicky významné účinky na farmakokinetiku simepreviru prostřednictvím CYP3A4. Současné podávání přípravku OLYSIO se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4 může významně zvýšit plazmatickou expozici simepreviru, zatímco současné podávání se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A4 může významně snížit plazmatickou expozici simepreviru a vést ke ztrátě účinnosti (viz tabulka 4). Proto se nedoporučuje současné podávání přípravku OLYSIO s látkami, které jsou středními nebo silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4.

Jaterní vychytávání simepreviru je zprostředkováno OATP1B1/3. Inhibitory OATP1B1/3, jako je eltrombopag nebo gemfibrozil, mohou vyvolat zvýšení plazmatických koncentrací simepreviru.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny použitím simepreviru

Simeprevir mírně inhibuje aktivitu CYP1A2 a aktivitu intestinálního CYP3A4, zatímco neovlivňuje aktivitu hepatálního CYP3A4. Současné podávání přípravku OLYSIO s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány enzymatickým systémem CYP3A4, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím takových léčivých přípravků (viz tabulka 4). Simeprevir neovlivňuje CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir inhibuje transportéry OATP1B1/3, P-gp a BCRP. Současné podávání přípravku OLYSIO s léčivými přípravky, které jsou substráty pro transport OATP1B1/3, P-gp a BCRP může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím takových léčivých přípravků (viz tabulka 4).

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Olysio změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Tabulka interakcí

Stanovené a teoretické interakce mezi simeprevirem a vybranými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 4 (jsou uvedeny poměry průměrných minimálních čtverců s 90 % intervaly spolehlivosti (90 % IS), zvýšení je uvedeno pomocí symbolu “↑”, snížení pomocí symbolu “↓”, bez změny pomocí symbolu “↔”). Studie interakcí byly provedeny u zdravých dospělých s doporučenou dávkou 150 mg simepreviru jednou denně, pokud nebylo uvedeno jinak.

Tabulka 4: Interakce a doporučení pro dávkování s dalšími léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Účinek na hladiny léku (poměry průměrných minimálních čtverců (90 % IS))	Doporučení týkající se současného podávání
ANALEPTIKA		
Kofein 150 mg	koferin AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ koferin C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ C _{min} kofeinu nebyla hodnocena	Není nutná úprava dávky.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,25 mg	digoxin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxin C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ C _{min} digoxinu nebyla hodnocena (inhibice transportéru P-gp)	Koncentrace digoxinu mají být sledovány a použity pro titraci dávky digoxinu pro získání požadovaného klinického účinku.

Amiodaron	Nebylo studováno. Lze očekávat mírné zvýšení koncentrace amiodaronu při jeho perorálním podání. (inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4) Může dojít k mírnému zvýšení koncentrace simepreviru v důsledku inhibice CYP3A4 amiodaronem.	<i>Léčebný režim bez sofosbuviru:</i> Při perorálním podání je zapotřebí opatrnosti a doporučuje se terapeutické monitorování amiodaronu a/nebo klinické sledování (EKG, atd.) <i>Léčebný režim se sofosbuvirem:</i> Podání je možné pouze v případě, kdy není dostupná jiná alternativní léčba. Je doporučeno pečlivé sledování, pokud je tento léčivý přípravek podáván s přípravkem OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem (viz bod 4.1).
Disopyramid Flekainid Mexiletin Propafenon Chinidin	Nebylo studováno. Lze očekávat mírné zvýšení koncentrací těchto antiarytmik při perorálním podání těchto léčivých přípravků. (inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4)	Při perorálním podání je zapotřebí opatrnost a doporučuje se terapeutické monitorování léčiva u těchto antiarytmik a/nebo klinické monitorování (EKG, atd.).
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin a jiní antagonisté vitamínu K	Warfarin 10 mg: S-warfarin AUC 1,14 (1,00-1,07) ↔ S-warfarin C_{min} 1,00 (0,94-1,06) ↔ C_{min} S-warfarinu nebyla hodnocena	I když se neočekává žádná změna ve farmakokinetice warfarinu, u všech antagonistů vitamínu K se doporučuje pečlivé monitorování INR, a to vzhledem k potenciálním změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Olysio.
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se významné snížení plazmatických koncentrací simepreviru. (silná indukce enzymatického systému CYP3A4)	Nedoporučuje se současně podávat přípravek OLYSIO s těmito antikonvulzivy, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku OLYSIO.
ANTIDEPRESIVA		
Escitalopram 10 mg jednou denně	AUC escitalopramu 1,00 (0,97-1,03) ↔ C_{max} escitalopramu 1,03 (0,99-1,07) ↔ C_{min} escitalopramu 1,00 (0,95-1,05) ↔ AUC simepreviru 0,75 (0,68-0,83) ↓ C_{max} simepreviru 0,80 (0,71-0,89) ↓ C_{min} simepreviru 0,68 (0,59-0,79) ↓	Není nutná úprava dávky.

ANTIISTAMINIKA		
Astemizol Terfenadin	Nebylo studováno. Astemizol a terfenadin mohou vyvolávat srdeční arytmie. Je možné očekávat mírné zvýšení koncentrací těchto antihistaminik. (inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s astemizolem nebo terfenadinem se nedoporučuje.
ANTIINFECTIVA		
Antibiotika- makrolidy (systémové podání)		
Azitromycin	Nebyl studován. Na základě eliminační dráhy azithromycinu nejsou očekávány žádné lékové interakce mezi azitromycinem a simeprevirem.	Není nutná úprava dávky
Erythromycin 500 mg třikrát denně	AUC erythromycinu 1,90 (1,53-2,36) ↑ C _{max} erythromycinu 1,59 (1,23-2,05) ↑ C _{min} erythromycinu 3,08 (2,54-3,73) ↑ AUC simepreviru 7,47 (6,41-8,70) ↑ C _{max} 4,53 simepreviru (3,91-5,25) ↑ C _{min} simepreviru 12,74 (10,19-15,93) ↑ (inhibice enzymatického systému CYP3A4 a transportéru P-gp jak erythromycinem tak simeprevirem)	Současné podávání přípravku OLYSIO se systémově podaným erythromycinem se nedoporučuje.
Klarithromycin Telithromycin	Nebylo studováno. Očekává se zvýšení plazmatických koncentrací simepreviru. (silná inhibice enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s klarithromycinem nebo telithromycinem se nedoporučuje.
Antimykotika (systémové podání)		
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Nebylo studováno. Očekává se významné zvýšení plazmatických koncentrací simepreviru. (silná inhibice enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO se systémovým itrakonazolem, ketokonazolem nebo posakonazolem se nedoporučuje.
Flukonazol Vorikonazol	Nebylo studováno. Očekává se významné zvýšení plazmatických koncentrací simepreviru. (mírná nebo středně silná inhibice enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO se systémově podávaným flukonazolem nebo vorikonazolem se nedoporučuje.
Antimykobakteriální přípravky		
Bedaquilin	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná interakce.	Není nutná úprava dávky.

Rifampicin ¹ 600 mg jednou denně	rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ C _{max} rifampicinu 0,92 (0,80-1,07) ↔ C _{min} rifampicinu nebyla studována AUC 25-desacetyl-rifampicinu 1,24 (1,13-1,36) ↑ C _{max} AUC 25-desacetyl-rifampicinu 1,08 (0,98 -1,19) ↔ C _{min} 25-desacetyl-rifampicinu nebyla hodnocena AUC simepreviru 0,52 (0,41-0,67) ↓ C _{max} simepreviru 1,31 (1,03-1,66) ↑ C _{min} simepreviru 0,08 (0,06-0,11) ↓ (indukce enzymatického systému CYP3A4)	Nedoporučuje se současně podávat přípravek OLYSIO s rifampicinem, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku OLYSIO.
Rifabutin Rifapentin	Nebylo studováno. Očekává se významné snížení plazmatických koncentrací simepreviru. (indukce enzymatického systému CYP3A4)	Nedoporučuje se současně podávat přípravek OLYSIO s rifabutinem nebo rifapentinem, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku OLYSIO.
ANTITUSIKA		
Dextromethorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ C _{max} DXM 1,21 (0,93-1,57) ↑ C _{min} DXM nebyla studována AUC dextrofanu 1,09 (1,03-1,15) ↔ C _{max} dextrofanu 1,03 (0,93-1,15) ↔ C _{min} dextrofanu nebyla hodnocena	Není nutná úprava dávky.
BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLU (perorální podání)		
Amlodipin Bepidil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšení plazmatické koncentrace perorálně podávaných blokátorů kalciových kanálů. (inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4 a transportéru P-gp) Může dojít ke zvýšení koncentrace simepreviru v důsledku mírné inhibice CYP3A4 amlodipinem a středně silné inhibice CYP3A4 diltiazemem a verapamilem.	Při perorálním podávání těchto blokátorů kalciového kanálu je zapotřebí opatrnost a doporučuje se klinické monitorování pacientů.
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexamethason (systémový)	Nebylo studováno. Očekává se snížení plazmatických koncentrací simepreviru. (středně silná indukce enzymatického systému CYP3A4)	Nedoporučuje se současně podávat přípravek OLYSIO se systémovým dexamethasonem, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku OLYSIO.
Budesonid Flutikason Methylprednisolon Prednison	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná interakce.	Není nutná úprava dávky.

GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍPRAVKY		
Antacida		
Hydroxid hlinitý nebo hořečnatý, Uhličitán vápenatý	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná interakce.	Není nutná úprava dávky.
Blokátory H₂-receptoru		
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná interakce.	Není nutná úprava dávky.
Prokinetika		
Cisaprid	Nebylo studováno. Cisaprid může způsobovat srdeční arytmie. Jsou možné zvýšené koncentrace cisapridu. (inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s cisapridem se nedoporučuje.
Inhibitory protonové pumpy		
Omeprazol 40 mg	AUC omeprazolu 1,21 (1,00-1,46) ↑ C _{max} omeprazolu 1,14 (0,93-1,39) ↑ C _{min} omeprazolu nebyla hodnocena	Není nutná úprava dávky.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná léková interakce.	Není nutná úprava dávky.
PŘÍPRAVKY PROTI HCV		
Antivirotika		
Daklatasvir 60 mg jednou denně	AUC daklatasviru 1,96 (1,84-2,10) ↑ C _{max} daklatasviru 1,50 (1,39-1,62) ↑ C _{min} daklatasviru 2,58 (2,42-2,98) ↑ AUC simepreviru 1,44 (1,32-1,56) ↑ C _{max} simepreviru 1,39 (1,27-1,52) ↑ C _{min} simepreviru 1,49 (1,33-1,67) ↑	Není nutná úprava dávkování daklatasviru nebo přípravku OLYSIO.
Ledipasvir ² 90 mg jednou denně	AUC ledipasviru 1,75 (1,56-1,96) ↑ C _{max} ledipasviru 1,64 (1,45-1,86) ↑ C _{min} ledipasviru 1,74 (1,55-1,97) AUC simepreviru 3,05 (2,43-3,84) ↑ C _{max} simepreviru 2,34 (1,95-2,81) ↑ C _{min} simepreviru 4,69 (3,40-6,47)	Nedoporučuje se současné podávání přípravku OLYSIO s léčivým přípravkem obsahujícím ledipasvir.
Sofosbuvir ³ 400 mg jednou denně	AUC sofosbuviru 3,16 (2,25-4,44) ↑ C _{max} sofosbuviru 1,91 (1,26-2,90) ↑ C _{min} sofosbuviru nebyla studována AUC GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C _{max} GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C _{min} GS-331007 nebyla studována AUC simepreviru 0,94 (0,67-1,33) ↔ C _{max} simepreviru 0,96 (0,71-1,30) ↔ C _{min} simepreviru nebyla hodnocena	Zvýšení expozice sofosbuviru pozorované ve farmakokinetické doplňkové studii není klinicky významné.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Ostropesťec mariánský (<i>Silybum marianum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se zvýšení plazmatických koncentrací simepreviru. (inhibice enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s ostropesťcem mariánským se nedoporučuje.

Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se významné snížení plazmatických koncentrací simepreviru. (indukce enzymatického systému CYP3A4)	Nedoporučuje se současně podávat přípravek OLYSIO s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku OLYSIO.
PŘÍPRAVKY PROTI HIV		
Antiretrovirotika - antagonisté CCR5		
Maravirok	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná léková interakce.	Při současném podávání s přípravkem OLYSIO s maravirolem není nutná úprava dávky žádného z léků.
Antiretrovirotika - inhibitor integrázy		
Raltegravir 400 mg dvakrát denně	AUC raltegraviru 1,08 (0,85-1,38) ↑ C _{max} raltegraviru 1,03 (0,78-1,36) ↔ C _{min} raltegraviru 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC simepreviru 0,89 (0,81-0,98) ↔ C _{max} simepreviru 0,93 (0,85-1,02) ↔ C _{min} simepreviru 0,86 (0,75-0,98) ↓	Není nutná úprava dávky.
Dolutegravir	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná interakce.	Není nutná úprava dávky.
Antiretrovirotika - nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenzu 0,90 (0,85-0,95) → C _{max} efavirenzu 0,97 (0,89-1,06) ↔ C _{min} efavirenzu 0,87 (0,81-0,93) ↔ AUC simepreviru 0,29 (0,26-0,33) ↓ C _{max} simepreviru 0,49 (0,44-0,54) ↓ C _{min} simepreviru 0,09 (0,08-0,12) ↓ (indukce enzymatického systému CYP3A4)	Nedoporučuje se současně podávat přípravek OLYSIO s efavirenzem, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku OLYSIO.
Rilpivirin 25 mg jednou denně	AUC rilpivirinu 1,12 (1,05-1,19) ↔ C _{max} rilpivirinu 1,04 (0,95-1,13) ↔ C _{min} rilpivirinu 1,25 (1,16-1,35) ↑ AUC simepreviru 1,06 (0,94-1,19) ↔ C _{max} simepreviru 1,10 (0,97-1,26) ↑ C _{min} simepreviru 0,96 (0,83-1,11) ↔	Není nutná úprava dávky.
Další NNRTI (Delavirdin, etravirin, nevirapin)	Nebylo studováno. Očekává se změna plazmatických koncentrací simepreviru. (indukce [etravirin nebo nevirapin] nebo inhibice [delavirdin] enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s delavirdinem, etravirinem nebo nevirapinem se nedoporučuje.
Antiretrovirotika - nukleosidové nebo nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (N(t)NRTI)		
Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg jednou denně	AUC tenofoviru 1,18 (1,13-1,24) ↔ C _{max} tenofoviru 1,19 (1,10-1,30) ↑ C _{min} tenofoviru 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC simepreviru 0,86 (0,76-0,98) ↓ C _{max} simepreviru 0,85 (0,73-0,99) ↓ C _{min} simepreviru 0,93 (0,78-1,11) ↓	Není nutná úprava dávky.

Další NRTI (Abakavir, didanosin, emtricitabin, limavudin, stavudin, zidovudin)	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná léková interakce.	Není nutná úprava dávky.
Antiretrovirotika - inhibitory proteázy (PI)		
Darunavir/ritonavir ⁴ 800/100 mg jednou denně	AUC darunaviru 1,18 (1,11-1,25) ↑ C_{max} darunaviru 1,04 (0,99-1,10) ↔ C_{min} darunaviru 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC ritonaviru 1,32 (1,25-1,40) ↑ C_{max} ritonaviru 1,23 (1,14-1,32) ↑ C_{min} ritonaviru 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC simepreviru 2,59 (2,15-3,11) ↑* C_{max} simepreviru 1,79 (1,55-2,06) ↑* C_{min} simepreviru 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + 50 mg simepreviru v porovnání s přípravkem 150 mg simepreviru v monoterapii. (silná inhibice enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s darunavirem/ritonavirem se nedoporučuje.
Ritonavir ¹ 100 mg dvakrát denně	AUC simepreviru 7,18 (5,63-9,15) ↑ C_{max} simepreviru 4,70 (3,84-5,76) ↑ C_{min} simepreviru 14,35 (10,29-20,01) ↑ (silná inhibice enzymatického systému CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s ritonavirem se nedoporučuje.
Další ritonavirem posílené nebo neposílené HIV PI (Atazanavir, (Fos) amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir)	Nebylo studováno. Očekává se změna plazmatických koncentrací simepreviru. (indukce nebo inhibice enzymatického systému CYP3A)	Současné podávání přípravku OLYSIO s HIV IP s nebo bez ritonavirem se nedoporučuje.
Léčivé přípravky obsahující kobicistat	Nebylo studováno. Očekává se významné zvýšení plazmatických koncentrací simepreviru. (silná inhibice enzymu CYP3A4)	Současné podávání přípravku OLYSIO s léčivými přípravky obsahujícími kobicistat se nedoporučuje.
INHIBITORY HMG-CO-A REDUKTÁZY		
Rosuvastatin 10 mg	AUC rosuvastatinu 2,81 (2,34-3,37) ↑ C_{max} rosuvastatinu 3,17 (2,57-3,91) ↑ C_{min} rosuvastatin nebyla hodnocena (inhibice transportéru OATP1B1/3, BCRP)	Při současném podávání s přípravkem OLYSIO titrujte opatrně dávku rosuvastatinu a použijte nejnižší nutnou dávku při monitorování bezpečnosti.
Pitavastatin, pravastatin	Nebylo studováno. Očekává se zvýšení plazmatických koncentrací pitavastatinu a pravastatinu. (inhibice transportéru OATP1B1/3)	Při současném podávání s přípravkem OLYSIO titrujte opatrně dávku pitavastatinu a pravastatinu a použijte nejnižší nutnou dávku při monitorování bezpečnosti.

Atorvastatin 40 mg	AUC atorvastatinu 2,12 (1,72-2,62) ↑ C_{max} atorvastatinu 1,70 (1,42-2,04) ↑ C_{min} atorvastatinu nebyla studována AUC 2-OH-atorvastatinu 2,29 (2,08-2,52) ↑ C_{max} 2-OH-atorvastatinu 1,98 (1,70-2,31) ↑ C_{min} 2-OH-atorvastatinu nebyla hodnocena (inhibice transportéru OATP1B1/3 a enzymatického systému CYP3A4) Může dojít ke zvýšení koncentrace simepreviru v důsledku inhibice OATP1B1 atorvastatinem.	Při současném podávání s přípravkem OLYSIO titrujte opatrně dávku atorvastatinu a použijte nejnižší nutnou dávku při monitorování bezpečnosti.
Simvastatin 40 mg	AUC simvastatinu 1,51 (1,32-1,73) ↑ C_{max} simvastatinu 1,46 (1,17-1,82) ↑ C_{min} simvastatinu nebyla studována AUC kyseliny simvastatinové 1,88 (1,63-2,17) ↑ C_{max} kyseliny simvastatinové 3,03 (2,49-3,69) ↑ C_{min} kyseliny simvastatinové nebyla hodnocena (inhibice transportéru OATP1B1 a enzymatického systému CYP3A4)	Při současném podávání s přípravkem OLYSIO titrujte opatrně dávku simvastatinu a použijte nejnižší nutnou dávku při monitorování bezpečnosti.
Lovastatin	Nebylo studováno. Očekává se zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu. (inhibice transportéru OATP1B1 a enzymatického systému CYP3A4)	Při současném podávání s přípravkem OLYSIO titrujte opatrně dávku lovastatinu a použijte nejnižší nutnou dávku při monitorování bezpečnosti.
Fluvastatin	Nebylo studováno. Necočekává se žádná klinicky významná interakce.	Není nutná úprava dávky.
HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol a norethisteron 0,035 mg jednou denně/ 1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu 1,12 (1,05-1,20) ↔ C_{max} ethinylestradiolu 1,18 (1,09-1,27) ↑ C_{min} ethinylestradiolu 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC norethindronu 1,15 (1,08-1,22) ↔ C_{max} norethindronu 1,06 (0,99-1,14) ↔ C_{min} norethindronu 1,24 (1,13-1,35) ↑	Není nutná úprava dávky.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin 100 mg dávka individualizovaná dle pacienta ⁵	AUC cyklosporinu 1,19 (1,13-1,26) ↑ C_{max} cyklosporinu 1,16 (1,07-1,26) ↑ C_{min} cyklosporinu nebyla hodnocena AUC simepreviru 5,68 (3,58-9,00) ↑⁶ C_{max} simepreviru 4,53 (3,05-6,74) ↑⁶ C_{min} simepreviru nebyla hodnocena⁶ (Inhibice OATP1B1/3, P-gp a CYP3A4 cyklosporinem)	Současné podávání přípravku OLYSIO s cyklosporinem se nedoporučuje.
Takrolimus 2 mg dávka individualizovaná dle pacienta ⁵	AUC takrolimu 0,83 (0,59-1,16) ↓ C_{max} takrolimu 0,76 (0,65-0,90) ↓ C_{min} takrolimu nebyla hodnocena AUC simepreviru 1,90 (1,37-2,63) ↑⁷ C_{max} simepreviru 1,85 (1,40-2,46) ↑⁷ C_{min} simepreviru nebyla hodnocena⁷ (Inhibice OATP1B1 takrolimem)	Není nutná úprava dávkování při současném podávání přípravku OLYSIO s takrolimem. Doporučuje se monitorování koncentrací takrolimu v krvi.

Sirolimus	Nebylo studováno. Může nastat mírné zvýšení nebo snížení plazmatické koncentrace sirolimu.	Doporučuje se monitorování koncentrací sirolimu v krvi.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon ⁸ 30-150 mg jednou denně, individualizovaná dávka	AUC R(-) methadonu 0,99 (0,91-1,09) ↔ C _{max} R(-) methadonu 1,03 (0,97-1,09) ↔ C _{min} R(-) methadonu 1,02 (0,93-1,12) ↔	Není nutná úprava dávky.
Buprenorfin Naloxon	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná léková interakce.	Není nutná úprava dávky.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nebylo studováno. Je možné očekávat mírné zvýšení koncentrací inhibitorů PDE-5. (inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4) Může dojít k mírnému zvýšení koncentrace simepreviru v důsledku mírné inhibice OATP1B1 sildenafilem.	Při současném podávání přípravku OLYSIO s dávkami sildenafilu, vardenafilu nebo tadalafilu indikovanými pro léčbu erektilní dysfunkce není nutná žádná úprava dávkování. Může být nutná úprava dávky inhibitoru PDE-5, když je přípravek OLYSIO současně podáván se sildenafilem nebo tadalafilem chronicky v dávkách používaných k léčbě plicní arteriální hypertenze. Zvažte zahájení léčby nejnižší dávkou inhibitoru PDE-5 a její zvýšení podle potřeby s příslušným klinickým monitorováním.
SEDATIVA/ANXIOLYTIKA		
Midazolam Perorální: 0,075 mg/kg Intravenózní: 0,025 mg/kg	Perorální: AUC midazolamu 1,45 (1,35-1,57) ↑ C _{max} midazolamu 1,31 (1,19-1,45) ↑ C _{min} midazolamu nebyla hodnocena Intravenózní: AUC midazolamu 1,10 (0,95-1,26) ↑ C _{max} midazolamu 0,78 (0,52-1,17) ↓ C _{min} midazolamu nebyla hodnocena (mírná inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4)	Plazmatické koncentrace midazolamu nebyly při intravenózním podávání ovlivněny, protože simeprevir neinhibuje hepatální CYP3A4. Opatrnost se doporučuje, pokud je tento léčivý přípravek s úzkým terapeutickým indexem současně podáván s přípravkem OLYSIO perorální cestou.
Triazolam (perorální)	Nebylo studováno. Je možné očekávat mírné zvýšení koncentrací inhibitorů triazolamu. (inhibice intestinálního enzymatického systému CYP3A4)	Opatrnost se doporučuje, pokud je tento léčivý přípravek s úzkým terapeutickým indexem současně podáván s přípravkem OLYSIO perorální cestou.

STIMULANCIA		
Methylfenidát	Nebylo studováno. Neočekává se žádná klinicky významná léková interakce.	Není nutná úprava dávky.

Směr šipky (↑ = zvýšení, ↓ = snížení, ↔ = bez změny) pro každý farmakokinetický parametr vychází z 90 % intervalu spolehlivosti průměrného geometrického poměru v (↔), pod (↓) nebo nad (↑) rozmezím 0,80 - 1,25.

- ¹ Tato studie interakcí byla provedena s dávkou vyšší než je doporučená dávka pro simeprevir hodnotící maximální účinek na současně podávaný lék. Doporučení pro dávkování se týká doporučené dávky simepreviru 150 mg jednou denně.
 - ² Interakce mezi simeprevirem a léčivým přípravkem byla hodnocena ve farmakokinetické studii fáze II u 20 pacientů s infekcí HCV.
 - ³ Srovnání na základě historických kontrol. Interakce mezi simeprevirem a léčivým přípravkem byla hodnocena ve farmakokinetické substudii fáze II u 22 pacientů s infekcí HCV.
 - ⁴ Dávka simepreviru v této studii interakcí byla 50 mg podávaná současně s darunavirem/ritonavirem v porovnání se 150 mg ve skupině monoterapie simeprevirem.
 - ⁵ Dávka individualizovaná dle pacienta na základě rozhodnutí lékaře, a v souladu s lokální klinickou praxí.
 - ⁶ Srovnání založené na historických kontrolách. Údaje ze studie fáze II prováděné u 9 pacientů po transplantaci jater s infekcí HCV.
 - ⁷ Srovnání založené na historických kontrolách. Údaje ze studie fáze II prováděné u 11 pacientů po transplantaci jater s infekcí HCV.
 - ⁸ Interakce mezi simeprevirem a léčivým přípravkem byla hodnocena ve farmakokinetické studii u dospělých závislých na opioidech užívajících stabilní udržovací léčbu methadonem.
- * Ketokonazol: očekává se další klasifikace ATC.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající a dobře kontrolované studie se simeprevirem u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční účinky (viz bod 5.3). Přípravek OLYSIO by měl být používán v těhotenství nebo u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud je odůvodněný předpokládaný přínos léčby nad rizikem. Pacientky ve fertilním věku musí používat účinnou formu antikoncepce.

Vzhledem k tomu, že přípravek OLYSIO musí být k léčbě CHC podáván současně s jinými léčivými přípravky, mohou se kontraindikace a varování týkající se těchto léčivých přípravků také týkat kombinované léčby přípravkem OLYSIO (viz bod 4.3).

U všech druhů zvířat vystavených ribavirinu byly prokázány významné teratogenní a/nebo embryogenní účinky. Proto musí být věnována maximální péče tomu, aby nedošlo k těhotenství u pacientek a u partnerek pacientů mužů. Ženy ve fertilním věku a pacienti muži a jejich partnerky ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepční metodu během léčby přípravkem OLYSIO v kombinaci s ribavirem a po ukončení léčby ribavirem po dobu specifikovanou v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Kojení

Není známo, zda se simeprevir nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Při podávání laktujícím potkanům byl simeprevir detekován v plazmě mláďat pravděpodobně v důsledku vylučování simepreviru do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyložit. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/zastavit léčbu přípravkem OLYSIO při zvažování přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Údaje o účinku simepreviru na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek OLYSIO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Kombinovaná léčba přípravkem OLYSIO s jinými léčivými přípravky pro léčbu CHC může ovlivnit schopnost pacienta řídit a obsluhovat stroje. Viz příslušné souhrny údajů o přípravku pro tyto současně podávané léčivé přípravky ohledně jejich možných účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil simepreviru je založen na údajích získaných u 580 pacientů s infekcí HCV genotypu 1, kteří byli léčeni simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem a s ribavirinem nebo bez něj (souhrnné údaje z klinických studií HPC2002 fáze II a klinických studií HPC3017a HPC3018 fáze III) a u 1 486 pacientů s infekcí HCV genotypu 1, kteří byli léčeni simeprevirem (nebo placebem) v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (souhrnné údaje z klinických studií C205 a C206 fáze II a klinických studií C208, C216 a HPC3007 fáze III).

Bezpečnostní profil simepreviru je u pacientů s infekcí HCV genotypu 4 a infekcí HCV genotypu 1 srovnatelný, pokud se podává buď v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem nebo v kombinaci se sofosbuvirem.

Simeprevir v kombinaci se sofosbuvirem

Bezpečnostní profil simepreviru v kombinaci se sofosbuvirem u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 s cirhózou nebo bez ní je založen na souhrnných údajích ze studie HPC2002 fáze II a studií HPC3017 a HPC3018 fáze III, které zahrnovaly 472 pacientů, kteří byli léčeni simeprevirem se sofosbuvirem bez ribavirinu (155, 286 a 31 pacientů se léčilo 8, 12 nebo 24 týdnů, v uvedeném pořadí) a 108 pacientů, kteří byli léčeni simeprevirem se sofosbuvirem a ribavirinem (54 pacientů bylo léčeno vždy 12 nebo 24 týdnů).

Většina hlášených nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1. Nežádoucí účinky stupně závažnosti 2 a 3 byly hlášeny u 3,5 % (n = 10), respektive u 0,3 % (n = 1) pacientů, kteří byli léčeni 12 týdnů simeprevirem se sofosbuvirem; nežádoucí účinky stupně závažnosti 4 hlášeny nebyly. U pacientů léčených simeprevirem se sofosbuvirem 24 týdnů nebyly hlášeny nežádoucí účinky stupně závažnosti 2 nebo 3; u jednoho pacienta (3,2 %) se vyskytl nežádoucí účinek stupně závažnosti 4 („zvýšení hladiny bilirubinu v krvi“). Závažné nežádoucí účinky hlášeny nebyly.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (incidence ≥ 5 % po 12 nebo 24 týdnech léčby) byla vyrážka, svědění, zácpa a fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4).

Ve skupině léčené 12 týdnů vysadil léčbu kvůli nežádoucím účinkům jeden pacient (0,3 %) a ve skupině léčené 24 týdnů žádný.

Simeprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

Bezpečnostní profil simepreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 je založen na souhrnných údajích z klinických studií C205, C206, C208, C216 a HPC3007 fáze II a fáze III, které zahrnovaly 924 pacientů, kteří dostávali simeprevir 150 mg jednou denně po dobu 12 týdnů) a 540 pacientů, kteří dostávali placebo s peginterferonem alfa a ribavirinem.

V souhrnných bezpečnostních datech ze studie fáze III byla většina nežádoucích účinků hlášených během 12 týdnů léčby simeprevirem stupně 1 až 2 podle závažnosti. Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených simeprevirem s peginterferonem alfa a ribavirinem *versus* 0,5 % pacientů, kteří dostávali placebo s peginterferonem alfa a ribavirinem. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 0,3 % pacientů léčených simeprevirem (2 fotosenzitivní reakce vyžadující hospitalizaci) a u žádného z pacientů, kteří dostávali placebo s peginterferonem alfa a ribavirinem.

Během prvních 12 týdnů léčby byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (incidence ≥ 5 %) nauzea, vyrážka, pruritus, dyspnoe, zvýšení hladiny bilirubinu a fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4).

Ukončení léčby simeprevirem v důsledku nežádoucích účinků nastalo u 0,9 % pacientů léčených simeprevirem s peginterferonem alfa a ribavirinem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky simpreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem nebo v kombinaci se sofosbuvirem hlášené u dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu 1 jsou uvedeny v tabulce 5. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle systémové orgánové třídy a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 5: Nežádoucí účinky zjištěné u simpreviru v kombinaci se sofosbuvirem nebo u kombinace s peginterferonem alfa a ribavirinem¹

Třída orgánových systémů Kategorie četnosti	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781
	12 týdnů N = 286	24 týdnů N = 31	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:			
velmi časté			dyspnoe*
Gastrointestinální poruchy:			
velmi časté			nauzea
časté	zácpa	zácpa	zácpa
Poruchy jater a žlučových cest:			
časté	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi*	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi*	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi*
Poruchy kůže a podkožní tkáně:			
velmi časté		vyrážka*	vyrážka*, pruritus*
časté	vyrážka*, pruritus* fotosenzitivní reakce*	pruritus*, fotosenzitivní reakce*	fotosenzitivní reakce*

¹ Simeprevir v kombinaci se sofosbuvirem: souhrn studií HPC2002, HPC3017 a HPC3018 (12 týdnů) nebo studie HPC2002 (24 týdnů); simeprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem: souhrn studií fáze III C208, C216 a HPC3007 (prvních 12 týdnů léčby).

* pro další podrobnosti viz text níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka a pruritus

Většina příhod vyrážky a pruritu u pacientů léčených simprevirem byla mírná nebo středně závažná (stupeň 1 nebo 2).

Simeprevir v kombinaci se sofosbuvirem: vyrážka a pruritus byly pozorovány u 8,0 % a 8,4 % pacientů léčených 12 týdnů, v uvedeném pořadí, v porovnání s 12,9 % a 3,2 % u pacientů léčených 24 týdnů, v uvedeném pořadí (všechny stupně). U jednoho pacienta (0,3 %; skupina léčená 12 týdnů) byla hlášena vyrážka stupně 3, která vedla k ukončení léčby; vyrážka stupně 4 se nevyskytla u žádného pacienta. Pruritus stupně 3 nebo 4 se nevyskytl u žádného pacienta; kvůli pruritu žádný pacient léčbu neukončil.

Ve studii HPC2002 byla vyrážka (souhrnný termín) hlášena u 10,7 % pacientů během 12týdenní léčby simprevirem se sofosbuvirem bez ribavirinu oproti 20,4 % pacientů léčených po 12 týdnů simprevirem a sofosbuvirem s ribavirinem.

Simeprevir v kombinaci a peginterferonem alfa a ribavirinem: během 12 týdnů léčby simprevirem byly vyrážka a pruritus hlášeny u 21,8 % resp. 21,9 % pacientů léčených simprevirem oproti 16,6 % resp. 14,6 % u pacientů užívajících placebo (všechny stupně závažnosti; souhrnná fáze III). Vyrážka stupně 3 se vyskytla u 0,5 % a pruritus stupně 3 u 0,1 % pacientů léčených simprevirem. Vysazení simpreviru v důsledku vyrážky nebo pruritu bylo provedeno u 0,8 % resp. 0,1 % pacientů léčených simprevirem, v porovnání s 0,3 % resp. 0 % u pacientů užívajících placebo.

Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi

U pacientů léčených simeprevirem bylo hlášeno zvýšení přímého a nepřímého bilirubinu, které bylo převážně mírné nebo střední závažnosti. Zvýšení hladiny bilirubinu nebylo obecně spojeno se zvýšením jaterních transamináz a po ukončení léčby se normalizovalo.

Simeprevir v kombinaci se sofosbuvirem: „zvýšení bilirubinu v krvi“ bylo hlášeno u 1,0 % pacientů léčených 12 týdnů v porovnání se 3,2 % u pacientů léčených 24 týdnů (všechny stupně). „Zvýšení bilirubinu v krvi“ stupně 2 bylo hlášeno u jednoho pacienta (0,3 %), který byl léčen 12 týdnů. Příhody stupně 3 hlášeny nebyly. Jeden pacient (3,2 %) léčený 24 týdnů byl postižen příhodou „zvýšení bilirubinu v krvi“ stupně 4. Kvůli „zvýšení bilirubinu v krvi“ žádný pacient léčbu neukončil.

Ve studii HPC2002 bylo hlášeno zvýšení hladiny bilirubinu v krvi u 0 % pacientů léčených 12 týdnů simeprevirem se sofosbuvirem bez ribavirinu oproti 9,3 % pacientů léčených 12 týdnů simeprevirem a sofosbuvirem s ribavirinem.

Simeprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem: během 12týdenní léčby simeprevirem bylo zvýšení hladiny bilirubinu v krvi hlášeno u 7,4 % pacientů léčených simeprevirem oproti 2,8 % pacientů užívajících placebo (všechny stupně závažnosti; souhrnná fáze III). U 2 % pacientů léčených simeprevirem byly hlášeny zvýšení hladiny bilirubinu stupně 3 a u 0,3 % pacientů léčených simeprevirem bylo hlášeno zvýšení hladiny bilirubinu stupně 4 (souhrnné studie fáze III). Vysazení simepreviru v důsledku zvýšení hladiny bilirubinu v krvi bylo vzácné (0,1 %, n = 1).

Fotosenzitivní reakce

Simeprevir v kombinaci se sofosbuvirem: fotosenzitivní reakce byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených simeprevirem 12 týdnů v porovnání se 6,5 % u pacientů léčených 24 týdnů (všechny stupně). Většina fotosenzitivních reakcí byla mírné závažnosti (stupně 1); fotosenzitivní reakce stupně 2 byly hlášeny u dvou pacientů (0,7 %) léčených 12 týdnů. Fotosenzitivní reakce stupně 3 nebo 4 nebyly hlášeny žádné a žádný pacient kvůli hypersenzitivním reakcím léčbu neukončil.

Ve studii HPC2002 byly fotosenzitivní reakce (souhrnný termín) hlášené u 7,1 % pacientů léčených 12 týdnů simeprevirem se sofosbuvirem bez ribavirinu oproti 5,6 % pacientů léčených 12 týdnů simeprevirem a sofosbuvirem s ribavirinem.

Simeprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem: během 12týdenní léčby simeprevirem byly fotosenzitivní reakce hlášeny u 4,1 % pacientů léčených simeprevirem oproti 0,8 % pacientů užívajících placebo (všechny stupně závažnosti; souhrnná fáze III). Většina fotosenzitivních reakcí u pacientů léčených simeprevirem byla mírné nebo středně závažné intenzity (stupně 1 nebo 2); 0,3 % pacientů léčených simeprevirem mělo závažné fotosenzitivní reakce vedoucí k hospitalizaci (viz bod 4.4).

Dyspnoe

Simeprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem: během 12týdenní léčby simeprevirem byla dušnost hlášena u 11,8 % pacientů léčených simeprevirem oproti 7,6 % pacientů užívajících placebo (všechny stupně závažnosti; souhrnná fáze III). Byly hlášeny pouze případy 1. a 2. stupně závažnosti a nebyly hlášeny žádné případy, které by vedly k vysazení jakéhokoli zkoušeného léku. U pacientů ve věku > 45 let byla dušnost hlášena u 16,4 % pacientů léčených simeprevirem oproti 9,1 % u pacientů léčených placebem (všechny stupně závažnosti; souhrnná fáze III).

Srdeční arytmie

V případě použití přípravku OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem a současně podávaným amiodaronem se vyskytly případy bradykardie (viz body 4.4 a 4.5).

Laboratorní abnormality

Simeprevir v kombinaci se sofosbuvirem

U pacientů léčených simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem byly pozorovány laboratorní abnormality amylázy a lipázy vzniklé během léčby (tabulka 6). Zvýšení amylázy a lipázy byla

přechodná a převážně mírná nebo středně závažná. Zvýšení amylázy a lipázy nebyla spojena s pankreatitidou.

Tabulka 6: Laboratorní abnormality amylázy a lipázy vzniklé během léčby u pacientů léčených 12 nebo 24 týdnů simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem (12 týdnů: souhrn ze studií HPC2002, HPC3017 a HPC3018; 24 týdnů: studie HPC2002)

Laboratorní parametr	Rozmezí toxicity dle WHO ¹	12 týdnů simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 týdnů simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Biochemie			
Amyláza			
Stupeň 1	$\geq 1,1$ až $\leq 1,5$ x ULN	34 (11,9 %)	8 (25,8 %)
Stupeň 2	$> 1,5$ až $\leq 2,0$ x ULN	15 (5,2 %)	2 (6,5 %)
Stupeň 3	$> 2,0$ až $\leq 5,0$ x ULN	13 (4,5 %)	5 (16,1 %)
Lipáza			
Stupeň 1	$\geq 1,1$ až $\leq 1,5$ x ULN	13 (4,5 %)	1 (3,2 %)
Stupeň 2	$> 1,5$ až $\leq 3,0$ x ULN	22 (7,7 %)	3 (9,7 %)
Stupeň 3	$> 3,0$ až $\leq 5,0$ x ULN	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)
Stupeň 4	$> 5,0$ x ULN	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)

¹ Dle WHO nejhorší stupně toxicity 1 až 4.
ULN = horní limit normálních hodnot

Simeprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

V obou léčených skupinách se nevyskytly žádné rozdíly u hemoglobinu, počtu neutrofilů nebo trombocytů. Během léčby se vyskytující se laboratorní abnormality, které byly pozorovány s vyšší incidencí u pacientů léčených simeprevirem než u pacientů užívajících placebo, peginterferon alfa a ribavirin, jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Laboratorní abnormality vyskytující se během léčby pozorované s vyšší incidencí u pacientů léčených simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (souhrnné studie fáze III C208, C216 a HPC3007; prvních 12 týdnů léčby)

Laboratorní parametr	Rozmezí toxicity dle WHO ¹	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)
Biochemie		
Alkalická fosfatáza		
Stupeň 1	$\geq 1,25$ až $\leq 2,50$ x ULN	26 (3,3 %)
Stupeň 2	$> 2,50$ až $\leq 5,00$ x ULN	1 (0,1 %)
Hypobilubinémie		
Stupeň 1	$\geq 1,1$ až $\leq 1,5$ x ULN	208 (26,7 %)
Stupeň 2	$> 1,5$ až $\leq 2,5$ x ULN	143 (18,3 %)
Stupeň 3	$> 2,5$ až $\leq 5,0$ x ULN	32 (4,1 %)
Stupeň 4	$> 5,0$ x ULN	3 (0,4 %)

¹ Dle WHO nejhorší stupně toxicity 1 až 4.
ULN = horní limit normálních hodnot

Další zvláštní populace

Pacienti s a bez koinfekce HIV-1

Bezpečnostní profil simepreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem je srovnatelný mezi pacienty s infekcí HCV genotypu 1 a pacienty bez koinfekce HIV-1.

Pacienti asijského původu

Bezpečnostní profil přípravku OLYSIO 150 mg v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v klinické studii fáze III u pacientů asijského původu v Číně a Jižní Koreji je srovnatelný s pacienty neasijského původu ze sloučených dat globálních studií fáze III, kromě zvýšené frekvence výskytu příhod se „zvýšenou hladinou bilirubinu v krvi“ (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Příhody se ‘zvýšenou hladinou bilirubinu v krvi’ u pacientů asijského původu v klinické studii HPC3005 fáze III oproti souhrnu fází III studií C208, C216 a HPC3007 u pacientů léčených simeprevirem nebo placebem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (úvodních 12 týdnů léčby)

Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	Fáze III studie u pacientů asijského původu		Sloučené fáze III studií	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
Všechny stupně	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	58 (7,4 %)	11 (2,8 %)
Stupeň 3	10 (6,6 %)	2 (1,3 %)	16 (2,0 %)	2 (0,5 %)
Stupeň 4	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)
Související ukončení léčby	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

Během podávání simepreviru s peginterferonem alfa a ribavirinem nebylo obecně zvýšení přímého a nepřímého bilirubinu spojováno se zvýšením jaterních aminotransferáz a k normalizaci došlo na konci léčby.

Porucha funkce jater

Expozice simepreviru se významně zvyšuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Byl pozorován trend k vyšší incidenci zvýšené hladiny bilirubinu se zvyšující se plazmatickou expozicí simepreviru. Zvýšení hladiny bilirubinu není spojeno s žádným nežádoucím bezpečnostním nálezem na játrech. Nicméně dekompenzace jater a selhání jater, byly hlášeny z postmarketingového sledování (viz. sekce 4.4) během kombinované léčby s přípravkem OLYSIO. Byla hlášena vyšší incidence anémie u pacientů s pokročilou fibrózou léčených simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje průběžné monitorování poměru mezi rizikem a přínosem léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním simeprevirem u člověka jsou omezené. U zdravých dospělých pacientů léčených jednotlivými dávkami až 600 mg nebo dávkou až 400 mg jednou denně po dobu 5 dnů a u dospělých pacientů s infekcí HCV léčených dávkou 200 mg jednou denně po dobu 4 týdnů odpovídaly nežádoucí účinky těm, které byly pozorovány v klinických studiích s doporučenými dávkami (viz bod 4.8).

Pro předávkování přípravkem OLYSIO není k dispozici žádné specifické antidotum. V případě předávkování přípravkem OLYSIO se doporučuje použít obvyklá podpurná opatření, a pozorování klinického stavu pacienta.

Simeprevir se vysoce váže na proteiny, a proto pravděpodobně nedojde při dialýze k odbourání simepreviru (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AE14.

Mechanismus účinku

Simeprevir je specifický inhibitor HCV NS3/4A serinové proteázy, která je zásadní pro replikaci viru. V biochemické analýze inhiboval simeprevir proteolytickou aktivitu rekombinantních HCV NS3/4A proteáz 1a a 1b se středními hodnotami K_i 0,5 nM a 1,4 nM, v uvedeném pořadí.

Antivirová aktivita *in vitro*

Střední hodnoty EC_{50} a EC_{90} proti HCV genotypu 1b replikonu byly 9,4 nM (7,05 ng/ml) a 19 nM (14,25 ng/ml), v uvedeném pořadí. Chimerické replikony genotypu 1a a 1b nesoucí NS3 sekvence odvozené od HCV^{PI} dosud neléčených pacientů genotypu 1a a genotypu 1b vykázaly medián násobku změny (FC) v hodnotách EC_{50} simepreviru 1,4 (N = 78) a 0,4 (N = 59) v porovnání s referenčním replikonem genotypu 1b, v uvedeném pořadí. Izoláty genotypu 1a a 1b s výchozím polymorfismem Q80K vedly ke středně násobné změně (FC) EC_{50} simepreviru 11 (N = 33) a 8,4 (N = 2), v uvedeném pořadí. Střední hodnoty FC proti výchozím testovaným izolátům genotypu 2 a genotypu 3 byly 25 (N = 4) a 1 014 (N = 2), v uvedeném pořadí. Medián hodnot FC simepreviru proti výchozím izolátům genotypu 4a, genotypu 4d a genotypu 4 jiný byl 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) a 0,8 (N = 29), v uvedeném pořadí. Přítomnost 50 % humánního séra vedla k 2,4násobnému snížení aktivity replikonu. *In vitro* kombinace simepreviru s interferonem α 2a, ribavirinem, inhibitory NS5A nebo NS5B vedla k aditivním nebo synergickým účinkům.

Antivirová aktivita *in vivo*

Údaje z krátkodobé terapie simeprevirem ze studií C201 (genotyp 1) a C202 (genotyp 2, 3, 4, 5 a 6) u pacientů léčených 200 mg simepreviru jednou denně po dobu 7 dnů jsou prezentovány v tabulce 9.

Tabulka 9: Antivirová aktivita denní terapie 200 mg simepreviru (studie C201 a C202)

Genotyp	Průměrná (SE) změna HCV RNA v den 7/8 ($\log_{10}$ IU/ml)
Genotyp 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotyp 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyp 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Rezistence

Rezistence v buněčné kultuře

Rezistence vůči simepreviru byla charakterizována v buňkách HCV genotypu 1a a 1b obsahujících replikon. Devadesát šest procent replikonů genotypu 1 zvolených pro simeprevir mělo jednu nebo více substitucí aminokyselin na NS3 proteázových pozicích 43, 80, 155, 156 a/nebo 168 s nejčastěji pozorovanými substitucemi na pozici NS3 D168 (78 %). Kromě toho byla hodnocena rezistence na simeprevir v analýze replikonu HCV genotypu 1a a 1b s využitím místem-řízených mutantů a chimerických replikonů nesoucích NS3 sekvence odvozené od klinických izolátů. Substituce aminokyselin na pozicích NS3 43, 80, 122, 155, 156 a 168 snížily aktivitu simepreviru *in vitro*. Substituce jako D168V nebo A a R155K obvykle souvisely s rozsáhlým snížením citlivosti simepreviru *in vitro* (FC u EC_{50} > 50), zatímco substituce jako Q80K nebo R, S122R a D168E vykazovaly nízkou úroveň rezistence *in vitro* (FC u EC_{50} mezi 2 a 50). Další substituce jako Q80G nebo L, S122G, N nebo T nesnižovaly aktivitu simepreviru (FC u EC_{50} ≤ 2). Substituce aminokyselin na pozicích NS3 80, 122, 155 a/nebo 168 souvisely s nízkou úrovní *in vitro* rezistence vůči

simepreviru, když se vyskytly samostatně, více než 50násobně sníženou aktivitou simepreviru při výskytu v kombinaci.

Rezistence v klinických studiích

V souhrnné analýze pacientů léčených dávkou 150 mg simepreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, kteří nedosáhli SVR v kontrolovaných klinických studiích fáze II a III (studie C205, C206, C208, C216, HPC3007) byly pozorovány substituce aminokyselin v NS3 na pozicích 80, 122, 155 a/nebo 168 u 180 ze 197 (91 %) pacientů. Substituce D168V a R155K samotné nebo v kombinaci s dalšími mutacemi na těchto pozicích se objevovaly nejčastěji (tabulka 10). Většina z těchto substitucí snižovala anti-HCV aktivitu simepreviru v analýzách buněčné kultury replikonů.

Vzory substitucí aminokyselin vyskytující se během léčby u HCV genotypu 1 specifické pro podtypy byly pozorovány u pacientů, kteří nedosáhli SVR. Pacienti s HCV genotypu 1a měli převážně samotnou R155K nebo v kombinaci se substitucemi aminokyselin na pozicích NS3 80, 122 a/nebo 168, zatímco pacienti s HCV genotypu 1b měli nejčastěji substituci D168V (tabulka 10). U pacientů s HCV genotypu 1 s výchozí substitucí aminokyseliny Q80K byla pozorována substituce R155K nejčastěji při selhání.

Tabulka 10: Substituce aminokyselin vyskytující se během léčby v souhrnných studiích fáze II a III: pacienti, kteří nedosáhli SVR při dávce 150 mg simepreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

Substituce aminokyselin vyskytující se u NS3	Všechny genotypy HCV N = 197 % (n)	Genotyp 1a ¹ N = 116 % (n)	Genotyp 1b N = 81 % (n)
Jakákoli substituce na NS3 pozici 43, 80, 122, 155, 156 nebo 168 ²	91,4 % (180)	91,8 % (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 ³	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X+ D168X ⁴	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Méně než 10 %	Méně než 10 %	Méně než 10 %

¹ Může zahrnovat několik pacientů s HCV nepatřící do genotypu 1a/1b.

² Samotné nebo v kombinaci s dalšími substitucemi (včetně směsí).

³ Substituce jsou pozorovány pouze v kombinacích s jinými vyskytujícími se substitucemi na jedné nebo více NS3 pozicích 80, 122, 155 a/nebo 168.

⁴ Pacienti s těmito kombinacemi jsou také zařazeni v dalších řádcích popisujících individuální substituce. X představuje vícečetné aminokyseliny. Další dvojité nebo trojitě mutace byly pozorovány v nižších frekvencích.

⁵ Dva pacienti měli jednotlivou substituci I170T.

⁶ Namísto si, že substituce na pozici NS3 43 a 156 související se sníženou aktivitou simepreviru *in vitro* nebyly v době selhání pozorovány.

Ve studii HPC3011 u pacientů s infekcí HCV genotypu 4 mělo celkem 28 z 32 (88 %) pacientů, kteří nedosáhli SVR, vznikající substituce aminokyselin na NS3 pozicích 80, 122, 155, 156 a/nebo 168 (zejména substituce na pozici 168; 24 ze 32 [75 %] pacientů), podobné vznikajícím aminokyselinovým substitucím pozorovaným u pacientů infikovaných genotypem 1.

Většina pacientů s infekcí HCV genotypu 1 léčených simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem (s ribavirinem nebo bez ribavirinu) 12 nebo 24 týdnů, kteří nedosáhli SVR z virologických důvodů a pro které byly k dispozici sekvenční údaje, měla nově vznikající substituce aminokyselin v NS3 na pozici 168 a/nebo nově vznikající substituce v R155K: 5 ze 6 pacientů ve studii HPC2002, 1 ze 3 pacientů ve

studii HPC3017 a 11 ze 13 pacientů ve studii HPC3018. Nově vznikající substituce aminokyselin v NS3 byly podobné substitucím pozorovaným u pacientů, kteří po léčbě simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem nedosáhli SVR. U pacientů, kteří po léčbě simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem (s ribavirinem nebo bez ribavirinu) trávající 12 nebo 24 týdnů nedosáhli SVR, nebyly pozorovány žádné nově vznikající substituce aminokyselin v NS5B.

Přetrvávání substitucí souvisejících s rezistencí

Perzistence substitucí aminokyselin NS3 rezistentních k simepreviru byla hodnocena po selhání léčby.

V souhrnné analýze pacientů léčených simeprevirem 150 mg v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v kontrolovaných studiích fáze II a III nebyly varianty rezistence na simeprevir vyskytující se během léčby detekovatelné u 90 ze 180 pacientů (50 %) na konci studií po střední době sledování 28 týdnů (rozmezí 0-70 týdnů). U 32 ze 48 pacientů (67 %) s jednotlivou D168V a u 34 ze 66 (52 %) pacientů s jednotlivou R155K nebyly příslušné vyskytující se varianty detekovatelné na konci studií.

Data z 3leté následné studie u pacientů, kteří nedosáhli SVR při léčbě simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v předchozí studii fáze II nebo fáze III ukázala, že u 86 % (37/43) z těchto pacientů nebyly vyskytující se mutace v době selhání v předchozí studii detekovatelné po střední době sledování 180 týdnů (rozmezí 47-47-230 týdnů) (studie HPC3012).

Dlouhodobý klinický dopad výskytu nebo perzistence substitucí souvisejících s rezistencí na simeprevir není znám.

Účinek výchozího HCV polymorfismu na léčebnou odpověď

Byly provedeny analýzy pro průzkum souvislosti mezi přirozeně se vyskytujícími výchozími NS3/4A substitucemi aminokyselin (polymorfismus) a výsledkem léčby.

Výchozí polymorfismy na NS3 pozicích 43, 80, 122, 153, 156 a/nebo 168 související se sníženou aktivitou simepreviru *in vitro* byly obecně méně časté (1,3 %) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 (n = 2 007; souhrn fází II a III studií se simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem), s výjimkou substituce Q80K u pacientů s infekcí HCV genotypu 1a, který byl u 30 % pacientů s infekcí HCV genotypu 1a a 10,5 % pacientů s HCV genotypu 1b. V Evropě byla prevalence nižší, 19 % (73/377) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1a a 0,3 % (3/877) u genotypu 1b.

Polymorfismus Q80K nebyl pozorován u pacientů s infekcí genotypem 4.

Přítomnost Q80K při výchozím stavu souvisela s nižší četností SVR u pacientů léčených simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem pro HCV genotypu 1a (tabulky 19, 21, 22).

Zkřížená rezistence

Některé substituce aminokyselin NS3 vyskytující se během léčby detekované u pacientů léčených simeprevirem, kteří nedosáhli SVR v klinických studiích (např. R155K) snižovaly anti-HCV aktivitu telapreviru, bocepreviru a dalších NS3/4A PI. Dopad předchozí expozice simepreviru u pacientů, kteří nedosáhli SVR, na účinnost následných režimů léčby zahrnujících HCV NS3/4A PI nebyl stanoven. Klinické údaje o účinnosti simepreviru u pacientů s anamnézou expozice NS3/4A PI telapreviru nebo bocepreviru nejsou k dispozici.

Zkřížená rezistence mezi přímo působícími antivirovými látkami s různými mechanismy účinku se nepředpokládá. Studované varianty rezistentní na simeprevir zůstaly náchylné k představitelům nukleosidových a nenukleosidových inhibitorů HCV polymerázy a NS5A inhibitorům. Varianty se substitucemi aminokyselin prokazující sníženou náchylnost k NS5A inhibitorům (L31F/V, Y93C/H), nukleosidovým inhibitorům polymerázy (S282T) a nenukleosidovým inhibitorům polymerázy (C316N, M414I/L, P495A) zůstaly náchylné k simepreviru *in vitro*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Setrvalá virologická odpověď (SVR) byla primárním cílovým parametrem ve všech studiích a byla definována jako HCV RNA nižší než dolní limit detekovatelné nebo nedetekovatelné kvantifikace (LLOQ) 12 týdnů nebo 24 týdnů (SVR24) po plánovaném dokončení léčby (studie C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 a HPC3011) nebo po skutečně dokončené léčbě (studie HPC2014, HPC3017, HPC3018 a HPC3021) (LLOQ 25 IU/ml a limit detekovatelnosti 15 IU/ml, mimo u studií HPC2014 a HPC3021, kde LLOQ a limit detekovatelnosti byly 15 IU/ml).

Pacienti v těchto studiích měli kompenzované jaterní onemocnění (včetně cirhózy), HCV RNA minimálně 10 000 IU/ml a jaterní histopatologii odpovídající CHC (pokud je k dispozici).

Simeprevir v kombinaci se sofosbuvirem

Účinnost simepreviru (150 mg jednou denně) jako součást volného režimu (sofosbuvir, 400 mg jednou denně) byla hodnocena u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 nebo 4, kteří dosud nebyli léčeni nebo byli léčeni (po předchozí základní léčbě interferonem) (tabulka 11).

Tabulka 11: Studie provedené se simeprevirem + sofosbuvirem: populace a souhrnný design studie

Studie ¹	Populace	Počet zařazených pacientů	Souhrnný design studie
HPC3017 (OPTIMIST-1; fáze 3)	Genotyp 1, dosud neléčení nebo léčení pacienti ² , bez cirhózy	310	8 nebo 12 týdnů SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; fáze 3)	Genotyp 1, dosud neléčení nebo léčení pacienti ² , s kompenzovanou cirhózou	103	12 týdnů SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; fáze 2)	Genotyp 1, dosud neléčení pacienti nebo pacienti s nulovou odpovědí ³ , s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	167	12 nebo 24 týdnů SMV + sofosbuvir, s nebo bez ribavirinu ⁴
HPC2014 (OSIRIS; fáze 2)	Genotyp 4, dosud neléčení pacienti nebo léčení pacienti ² , s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	63	<u>Pacienti bez cirhózy:</u> 8 nebo 12 týdnů SMV + sofosbuvir; <u>Pacienti s cirhózou:</u> 12 týdnů SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; fáze 3)	Genotyp 4, dosud neléčení pacienti nebo léčení pacienti ² , s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	40	12 týdnů SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

¹ Otevřená, randomizovaná, kromě jednoramenných studií HPC3018 a HPC3021, a studie HPC2014, která byla částečně randomizovaná.

² Zahrnuje relapsy, částečné nebo nulové odpovědi na předchozí léčbu interferonem (pegylovaným nebo nepegylovaným), s ribavirinem nebo bez ribavirinu.

³ Předcházející léčba peginterferonem alfa a ribavirinem.

⁴ Průměrná hmotnost vycházející s dávkou ribavirinu dvakrát denně dle souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Účinnost u pacientů s infekcí HCV genotypu 1

OPTIMIST-1 a OPTIMIST-2

Ve studiích HPC3017 (OPTIMIST-1) a HPC3018 (OPTIMIST-2) byli pacienti léčeni simeprevirem+ sofosbuvirem po dobu 8 týdnů (pouze HPC3017) nebo 12 týdnů (HPC3017 a HPC3018) (viz tabulka 11). Do studie HPC3017 byli zařazeni pacienti bez cirhózy; do studie HPC3018 byli zařazeni pacienti s cirhózou (tabulka 12).

Tabulka 12: Demografie a výchozí charakteristika (studie HPC3017 a HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Věk (roky)		
medián (rozsah)	56 (19-70)	58 (29-69)
% nad 65 let	6%	6%
Mužské pohlaví	55%	81%
Rasa		
Bílá	80%	81%
Černoch/Afroameričan	18%	19%
Hispanec	16%	16%
BMI ≥ 30 kg/m ²	34%	40%
Základní HCV RNA hladiny (log ₁₀ IU/ml)	6,8	6,8
Výskyt cirhózy		
bez cirhózy	100%	100%
s cirhózou	0%	0%
Předchozí léčebná anamnéza		
bez předchozí léčby	70%	49%
s předchozí léčbou ¹	30%	51%
IL28B genotyp		
CC	27%	28%
non-CC	73%	72%
HCV geno/subtyp a přítomnost polymorfismu při výchozí hodnotě Q80K u HCV genotypu 1a		
HCV genotyp 1a	75%	70%
s Q80K	41%	47%
HCV genotyp 1b	25%	30%

¹ Zahnuje relapsy, částečné nebo nulové odpovědi na předchozí léčbu interferonem (pegylovaným nebo nepegylovaným), s ribavirinem nebo bez ribavirinu a pacientů s intolerancí interferonu.

Celkový poměr SVR12 u pacientů bez cirhózy, kteří dostávali 8 týdnů simepreviru + sofosbuviru bylo 83 % (128/155); všichni pacienti nedosáhli SVR12 a měli virový relaps (17 %; 27/155). Četnost odpovědi u pacientů s cirhózou nebo bez cirhózy, kteří dostávali 12 týdnů simepreviru + sofosbuviru je uvedena v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledek léčby u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 léčených 12 týdnů simeprevirem + sofosbuvirem (studie HPC3017 a HPC3018)

Výsledek léčby	Pacienti bez cirhózy N = 155 % (n/N)	Pacienti s cirhózou N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Selhání během léčby ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Virový relaps ³	3% (4/154)	13% (13/99)
Poměr SVR12 pro vybrané podskupiny		
Předchozí léčebná anamnéza		
bez předchozí léčby	97% (112/115)	88% (44/50)
s předchozí léčbou ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno/subtyp a přítomnost polymorfismu při výchozí hodnotě Q80K u HCV genotypu 1a		
Genotyp 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
s Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
bez Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotyp 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

- ¹ Lepší než historická kontrolní míra odpovědi (historické míry SVR schválené kombinované léčby pomocí přímo působících antivirotek s peginterferonem alfa a ribavirinem).
- ² Ze 3 pacientů se selháním během léčby, došlo u 2 k virologickému průlomů a jeden pacient léčbu ukončil předčasně kvůli nežádoucí příhodě.
- ³ Četnosti virového relapsu jsou vypočteny s denominátorem pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA (nebo nepotvrzenou detekovatelnou) při ukončení léčby (EOT).
- ⁴ Zahnuje relapsy, částečné nebo nulové odpovědi na předchozí léčbu interferonem (pegylovaným nebo nepegylovaným), s ribavirinem nebo bez ribavirinu.

COSMOS

Ve studii HPC2002 (COSMOS) byli léčeni předchozí nuloví respondeři s hodnotou skóre fibrózy METAVIR F0-F2, dosud neléčení pacienti s hodnotou skóre fibrózy METAVIR F3-F4 a pacienti s kompenzovaným jaterním onemocněním po dobu 12 nebo 24 týdnů simeprevirem + sofosbuvirem, s ribavirinem nebo bez něj (viz tabulka 11). U 167 pacientů zařazených do studie HPC2002 byl medián věku 57 let (rozmezí 27 až 70 let; 5 % bylo starších 65 let); 64 % byli muži; 81 % byli bě oši, 19 % černoši nebo afroameričané a 21 % Hispánci; 37 % mělo BMI ≥ 30 kg/m²; medián vychozích hodnot HCV RNA byl 6,7 log₁₀ IU/ml; 75 % nemělo cirhózu (skóre fibrózy METAVIR F0-3) a 25 % mělo skóre fibrózy METAVIR F4 (cirhóza), 78 % mělo HCV genotypu 1a, z nichž 45 % neslo při vstupu do studie Q80K a 22 % mělo HCV genotypu 1b; 86 % mělo non-CC *IL28B* alleles (CT nebo TT); 76 % byli předchozí nuloví respondeři na peginterferon alfa a ribavirin a 24 % nebylo dosud léčeno.

Tabulka 14 ukazuje míry odpovědi u pacientů bez cirhózy (skóre METAVIR F0-3), kteří byli 12 týdnů léčeni simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem; s ribavirinem nebo bez něj; prodloužení léčby na 24 týdnů míry odpovědi ve srovnání se 12 týdny léčby nezvýšilo. Užívání ribavirinu a stav předchozí léčby (dosud neléčených pacientů a pacientů bez předchozí odpovědi) neměly vliv na výsledek léčby. Celková míra SVR12 byla podobná u pacientů léčených simeprevirem a sofosbuvirem s ribavirinem nebo bez něj. Míry odpovědi u pacientů s cirhózou (skóre METAVIR F4) léčených 12 nebo 24 týdnů simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 14: Výsledek léčby u dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu 1 bez cirhózy léčených 12 týdnů simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem s ribavirinem nebo bez ribavirinu (studie HPC2002)

Výsledek léčby	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Výsledky u pacientů bez SVR12		
Selhání během léčby	0% (0/21)	0% (0/43)
Virový relaps ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

¹ Selhání během léčby bylo definováno denominátorem s nedetekovatelnou HCV RNA při ukončení léčby (EOT) a s nejméně jedním vyhodnocením HCV RNA při následném pozorování.

Tabulka 15: Výsledek léčby u dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu 1 s cirhózou léčených 12 nebo 24 týdnů simeprevirem v kombinaci se sofosbuvirem s ribavirinem nebo bez ribavirinu (studie HPC2002)

Výsledek léčby	12 týdnů		24 týdnů	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Výsledky u pacientů bez SVR12				
Selhání léčby ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Virový relaps ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ Jeden pacient ukončil předčasně léčbu z důvodu nežádoucí příhody.

² Četnosti virového relapsu jsou vypočteny s denominátorem pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA při ukončení léčby (EOT) a s nejméně jedním vyhodnocením HCV RNA při následném pozorování.

Účinnost u dospělých s infekcí HCV genotypu 4

Ve studii HPC2014 (OSIRIS), byli pacienti léčeni simeprevirem a sofosbuvirem po 8 týdnů (pacienti bez cirhózy) nebo 12 týdnů (pacienti s cirhózou nebo bez ní) (viz tabulka 11). U 63 pacientů zařazených do studie HPC2014 byl medián věku 51 let (rozmezí 24 až 68 let; přičemž 2 % byla starší než 65let); 54 % byli muži; 43 % mělo BMI ≥ 30 kg/m²; medián výchozích hodnot HCV RNA byl 6,01 log₁₀ IU/ml; 37 % mělo cirhózu; 30 % mělo HCV genotypu 4a a 56 % HCV genotypu 4c nebo 4d; 79 % mělo genotyp *IL28B* non-CC (CT nebo TT), 52 % nebylo dosud léčeno a 48 % již léčeno bylo.

Ve studii HPC3021 (PLUTO) byli pacienti léčeni simeprevirem a sofosbuvirem po 12 týdnů (viz tabulka 11). Zařazeno bylo 40 pacientů a medián věku byl 51 let (rozmezí 29 až 69 let; přičemž 5 % bylo starších 65 let); 73 % byli muži; 18 % mělo BMI ≥ 30 kg/m²; medián výchozích hodnot HCV RNA byl 6,35 log₁₀ IU/ml; 18 % mělo cirhózu; 25 % mělo HCV genotypu 4a a 85 % mělo genotyp 4d *IL28B* non-CC (CT nebo TT); 33 % nebylo dosud léčeno a 68 % již léčeno bylo.

Celková míra SVR12 u pacientů bez cirhózy léčených 8 týdnů simeprevirem s sofosbuvirem byla 75 % (15/20); všichni pacienti, kteří nedosáhli SVR12 měli virový relaps (25 %, 5/20). Všichni pacienti s cirhózou nebo bez cirhózy léčení 12 týdnů simeprevirem se sofosbuvirem dosáhli SVR12 (tabulka 16).

Tabulka 16: Výsledek léčby u pacientů s infekcí HCV genotypu 4 léčených 12 týdnů simeprevirem se sofosbuvirem (studie HPC2014 a HPC3021)

Výsledek léčby	Studie HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studie HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
bez cirhózy	100% (20/20)	100% (33/33)
s cirhózou	100% (23/23)	100% (7/7)

Simeprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

Účinnost simepreviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem byl hodnocen u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 nebo 4 s koinfekcí HIV-1 nebo bez koinfekce, kteří dosud nebyli léčeni a nebo již byli léčeni (po předchozí základní léčbě interferonem) (tabulka 17 a 18).

Tabulka 17: Studie prováděné se simeprevirem + peginterferonem alfa + ribavirinem: populace a souhrn designu studie

Studie ¹	Populace	Počet zařazených pacientů	Souhrn designu studie
C208 + C216 (QUEST-1 a QUEST-2; fáze 3)	Genotyp 1, dosud neléčení pacienti, s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	785	12 týdnů SMV + peg-IFN-alfa + RBV, následováno 12 nebo 36 týdnů peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>Kontrolní skupina:</u> 48 týdnů placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; fáze 3)	Genotyp 1, s předchozím relapsem, s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	393	
C206 (ASPIRE; fáze 2)	Genotyp 1, pacienti s předchozí léčbou, s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	462	12, 24 nebo 48 týdnů SMV v kombinaci s 48 týdnů peg-IFN-alfa + RBV; <u>kontrolní skupina:</u> 48 týdnů placebo + peg-IFN-alfa + RBV

C212 (fáze 3)	Genotyp 1, pacienti s koinfekcí HCV/HIV-1, dosud neléčení nebo s předchozí léčbou ⁴ , s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	106	<u>dosud neléčení pacienti nebo s předchozím relapsem bez cirhózy:</u> 12 týdnů SMV + peg-IFN-alfa + RBV, následováno 12 nebo 36 týdnů peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>předchozí non-responderi (částeční nebo nuloví responderi) bez cirhózy a všichni pacienti dosud neléčení a s předchozí léčbou s cirhózou:</u> 12 týdnů SMV + peg-IFN-alfa + RBV, následováno 36 týdnů peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; fáze 3)	Genotyp 4, pacienti dosud neléčení nebo s předchozí léčbou ⁴ , s kompenzovanou cirhózou nebo bez cirhózy	107	pacienti dosud neléčení nebo s předchozím relapsem: 12 týdnů SMV + peg-IFN-alfa + RBV, následováno 12 nebo 36 týdnů peg-IFN-alfa + RBV; <u>předchozí non-responderi (částeční nebo nuloví responderi):</u> 12 týdnů SMV + peg-IFN-alfa + RBV, následováno 36 týdnů peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (dávkování ribavirinu dvakrát denně na základě tělesné hmotnosti, podle SPC ribavirinu); SMV = simeprevir.

- 1 Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, kromě studií C212 a HPC3011, které byly otevřené, s jedním ramenem.
- 2 Pacienti s předchozím relapsem po terapii interferony.
- 3 Odpověď na celkovou dobu trvání léčby s peg-IFN-alfa + RBV byla kontrolována. Celková plánovaná doba léčby HCV byla 24 týdnů, jestliže byla splněna kritéria definovaná protokolem: HCV RNA < 25 IU/ml detekovatelná nebo nedetekovatelná ve 4. týdnu A nedetekovatelná HCV RNA v 12. týdnu. Pravidla pro ukončení HCV byly použity pro zajištění, že pacienti s neadekvátní virologickou odpovědí na léčbu přerušili léčbu ve včasné chvíli.
- 4 Včetně relabujících, částečných a nulových responderů na předchozí léčbu s peginterferonem a ribavirinem.

Tabulka 18: Studie prováděné s simeprevirem + peginterferonem alfa + ribavirinem: demografie a výchozí charakteristika

	Souhrnná data C208 a C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Věk (roky)					
medián (rozsah)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% nad 65 let	2%	3%	3%	2%	5%
Mužské pohlaví	56%	66%	67%	85%	79%
Rasa					
Bílá	91%	94%	93%	82%	72%
Černoš/Afroameričan	7%	3%	5%	14%	28%
Asiat	1%	2%	2%	1%	-
Hispanec	17%	7%	-	6%	7%
BMI ≥ 30 kg/m ²	23%	26%	25%	12%	14%
Základní HCV RNA hladiny > 800,000 IU/ml	78%	84%	86%	86%	60%
METAVIR skóre fibrózy					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
IL28B genotyp					

CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
HCV geno/subtyp a přítomnost baseline Q80K polymorfismu v HCV genotypu 1a					
HCV genotyp 1a	48%	42%	41%	82%	-
s Q80K	34%	31%	27%	34%	-
HCV genotyp 1b	51%	58%	58%	17%	-
HCV genotyp 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
Předchozí léčebná anamnéza					
bez předchozí léčby	100%	-	-	50%	33%
s předchozí léčbou ²	-	-	-	-	-
s předchozím relapsem	-	100%	40%	14%	21%
předchozí částeční responderi	-	-	35%	9%	9%
předchozí nuloví responderi	-	-	25%	26%	37%

¹ Pacienti s koinfekcí HCV/HIV-1.

² Již na léčbě před léčbou s peginterferonem and ribavirinem.

Účinnost u dosud neléčených pacientů s infekcí HCV genotypu 1

Ve studiích C208 (QUEST-1) a C216 (QUEST-2), dosud neléčení pacienti užívali simeprevir (150 mg jedenkrát denně) + peginterferon alfa + ribavirin po dobu 12 týdnů, následováno 12 nebo 36 dalšími týdny peginterferonem alfa + ribavirinem (viz tabulky 17 a 18). Ve studii C208, dostali všichni pacienti peginterferon alfa-2a; ve studii C216, 69% pacientů užívalo peginterferon alfa-2a a 31% užívalo peginterferon alfa-2b.

Tabulka 19 ukazuje četnost odpovědí dosud neléčených pacientů infikovaných HCV s genotypem 1.

Tabulka 19: Výsledek léčby u dosud neléčených pacientů s infekcí HCV genotypu 1 (souhrnná data ze studií C208 a C216)

Výsledek léčby	simeprevir + peginterferon + ribavirin N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin N = 264 % (n/N)
Celková SVR12	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Selhání během léčby	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Virový relaps ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)
SVR12 četnost pro vybrané podskupiny		
METAVIR skóre fibrózy		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F2-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
HCV genotype		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV geno/subtyp a přítomnost Q80K polymorfismu u HCV genotyp 1a		
Genotyp 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
s Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
bez Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genotyp 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001

² Četnosti virového relapsu jsou vypočteny s denominátorem pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA pro skutečné ukončení léčby (EOT). Zahrnuje 4 pacienty léčené simeprevirem, u kterých došlo k relapsu po SVR12.

88 % (459/521) pacientů léčených simeprevirem bylo zařaditelných pro celkovou dobu léčby 24 týdnů na základě splnění protokolem definovaných RGT kritérií (HCV RNA < 25 IU/ml detekovatelná nebo nedetekovatelná ve 4. týdnu a nedetekovatelná HCV RNA ve 12. týdnu); četnost SVR12 u těchto pacientů byla 88 %. 79 % (404/509) pacientů léčených simeprevirem mělo nedetekovatelnou HCV RNA ve 4. týdnu (RVR); četnost SVR12 u těchto pacientů byla 90 %. Podíl pacientů léčených simeprevirem s hodnotou HCV RNA < 25 IU/ml detekovatelnou v týdnu 4 činil 14 % (70/509); 67 % pacientů dosáhlo SVR12.

V analýze souhrnných dat ze studií C208 a C216, 69% (58/84) pacientů s infekcí HCV genotypu 1a s Q80K polymorfismem léčených simeprevirem bylo zařaditelných při baseline pro celkovou dobu léčby 24 týdnů; četnost SVR12 u těchto pacientů byla 78%. 65% (53/81) mělo nedetekovatelnou HCV RNA ve 4. týdnu; četnost SVR12 u těchto pacientů byla 79 %.

Četnosti SVR12 byly statisticky významně vyšší u pacientů léčených simeprevirem s peginterferonem alfa-2a nebo peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (88 % a 78 %, v uvedeném pořadí) v porovnání s pacienty užívajícími placebo s peginterferonem alfa-2a nebo peginterferonem alfa-2b a ribavirin (62 % a 42 %, v uvedeném pořadí) (studie C216).

Účinnost u již léčených pacientů s infekcí HCV genotypu 1

Ve studii HPC3007 (PROMISE), pacienti s relapsem po předchozí IFN terapii dostávali simeprevir (150 mg jednou denně) + peginterferon alfa-2a + ribavirin po dobu 12 týdnů, následováno 12 nebo 36 týdnů s peginterferonem alfa-2a + ribavirinem (viz tabulky 17 a 18).

Ve studii C206 (ASPIRE), pacienti u kterých selhala předchozí IFN/RBV terapie dostali v týdnech 12, 24 nebo 48 simeprevir (100 mg nebo 150 mg jednou denně) v kombinaci se 48 týdnů s peginterferonem alfa-2a + ribavirinem (viz tabulky 17 a 18).

Tabulka 20 ukazuje četnost odpovědí na léčbu u již léčených pacientů s infekcí HCV genotypu 1. Tabulka 21 ukazuje četnost SVR pro vybrané podskupiny ve studii HPC3007.

Tabulka 20: Výsledek léčby u již léčených¹ pacientů s infekcí HCV genotypu 1 (studie HPC3007 a C206)

Výsledek léčby	Studie HPC3007		Studie C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 weeks % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
S předchozím relapsem	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
S předchozím částečným relapsem	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
S předchozím nulovým relapsem	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Výsledek u pacientů bez SVR				
Selhání na léčbě				
S předchozím relapsem	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
S předchozím částečným relapsem	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
S předchozím nulovým relapsem	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Virový relaps⁴				
S předchozím relapsem	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
S předchozím částečným relapsem	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)

S předchozím nulovým relapsem	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)
-------------------------------	---	---	------------	-----------

¹ Léčba předcházející léčbu peginterferonem a ribavirinem.

² SVR: SVR12 pro studii HPC3007 a SVR24 pro studii C206.

³ $p < 0.001$.

⁴ Četnosti virového relapsu jsou vypočteny s denominátorem pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA pro skutečné ukončení léčby (EOT) a s alespoň jedním následným vyhodnocením HCV RNA. Studie HPC3007: zahrnuje 5 pacientů léčených simeprevirem, u kterých došlo k relapsu po SVR12.

Tabulka 21: SVR12 míry pro vybrané podskupiny (studie HPC3007)

Podskupina	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
METAVIR skóre fibrózy		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
IL28B genotyp		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	44% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno/subtyp a přítomnost Q80K polymorfismu u HCV genotypu 1a		
Genotyp 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
s Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
bez Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotyp 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Ve studii HPC3007, 93% (241/260) pacientů léčených simeprevirem bylo zařaditelných do léčby trvající 24 týdnů; četnost SVR12 u těchto pacientů byla 83 %. 70% (200/259) pacientů léčených simeprevirem mělo nedetekovatelnou HCV RNA ve 4. týdnu; četnost SVR12 u těchto pacientů byla 87 %. Podíl pacientů léčených simeprevirem s nedetekovatelným HCV RNA < 25 IU/ml ve 4. týdnu byl 18% (47/259); 60% dosáhlo SVR12.

Ve studii HPC3007, 80% (24/30) pacientů s infekcí HCV genotypu 1a s Q80K polymorfismem léčených simeprevirem bylo v počtu zařaditelných do léčby trvající 24 týdnů; četnost SVR12 u těchto pacientů byla 58 %. 45% pacientů s infekcí HCV genotypu 1a s Q80K polymorfismem léčených simeprevirem mělo nedetekovatelnou HCV RNA ve 4. týdnu; četnost SVR12 u těchto pacientů byla 77 %.

Účinnost u dospělých s infekcí HCV genotypu 1 a koinfekcí HIV-1

Ve studii Q212 pacienti s koinfekcí HIV-1, kteří dosud nebyli léčeni nebo u kterých selhala předchozí léčba peg-IFN/RBV dostávali simeprevir (jednou denně 150 mg) + peginterferon alfa-2a + ribavirin po dobu 12 týdnů s následným obdobím 12 nebo 36 týdnů léčby peginterferonem alfa-2a a ribavirinem (viz tabulky 17 a 18). 88 % (n = 93) pacientů bylo na vysoce aktivní antiretrovirové léčbě (HAART), kdy nejčastěji používanými HIV antiretrovirotiky byly nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy a integrázový inhibitor raltegravir. Střední výchozí počet buněk CD4+ u pacientů na HAART byl 561×10^6 buněk/ml (rozmezí: 275-1 407 $\times 10^6$ buněk/ml).

Tabulka 22 ukazuje četnost odpovědi pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a koinfekcí HIV-1.

Tabulka 22: Výsledek léčby u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a koinfekcí HIV-1 (studie C212)

Výsledek léčby	Dosud neléčení pacienti N = 53 % (n/N)	Pacienti s předchozím relapsem N = 15 % (n/N)	Pacienti s předchozí částečnou odpovědí N = 10 % (n/N)	Pacienti bez předchozí odpovědi N = 28 % (n/N)
SVR12	79 % (42/53) ¹	87 % (13/15)	70 % (7/10)	57 % (16/28) ¹
Výsledek u pacientů bez SVR12				
Selhání během léčby ²	9 % (5/53)	0 % (0/15)	20 % (2/10)	39 % (11/28)
Virový relaps ³	10 % (5/48)	13 % (2/15)	0 % (0/7)	12 % (2/17)
SVR12 četnost pro vybrané podskupiny				
METAVIR skóre fibrózy				
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> genotyp				
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 geno/subtyp a přítomnost Q80K polymorfismu u HCV genotypu 1a				
Genotyp 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
s Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
bez Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotyp 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 v porovnání s historickou kontrolou peginterferonu alfa a ribavirinu.

² Četnosti virového relapsu jsou vypočteny s denominátorem pacientů s nedetekovatelnou HCV RNA při návštěvě pro skutečné ukončení léčby (EOT) a s minimálně jedním kontrolním hodnocením HCV RNA. Zahrnuje jednoho nulového respondera s relapsem po SVR12, u kterého došlo k reinfekci HCV (na podkladě fylogenetických analýz).

89 % (54/61) pacientů léčených simeprevirem a dosud bez léčby a pacientů s předchozím relapsem bez cirhózy bylo zařaditelných do léčby 24 týdnů; četnost SVR12 u těchto pacientů byla 87 %.

71 % (37/52), 93 % (14/15), 80 % (8/10) a 36 % (10/28) dosud neléčených pacientů, pacientů s předchozím relapsem, předchozí částečnou odpovědí a předchozí nulovou odpovědí, kterým byl podáván simeprevir, mělo nedetekovatelnou HCV RNA ve 4. týdnu. Četnosti SVR12 u těchto pacientů byly 89 %, respektive 93 %, 75 % a 90 %.

Dva pacienti měli HIV virologické selhání definované jako potvrzená HIV-1 RNA $\geq$ 200 kopií/ml po předchozích < 50 kopií/ml; tato selhání se vyskytla 36 a 48 týdnů po ukončení léčby simeprevirem.

Účinnost u pacientů s infekcí HCV genotypu 4

Ve studii HCV-011 (RESTORE), dosud neléčení pacienti nebo pacienti s předchozím relapsem při terapii peg-IFN/RBV dostávali simeprevir (jednou denně 150 mg) + peginterferon alfa-2a + ribavirin po dobu 12 týdnů s následným obdobím 12 nebo 36 týdnů léčby peginterferonem alfa-2a a ribavirinem (viz tabulky 17 a 18).

Tabulka 23 uvádí míry odpovědi u pacientů s infekcí HCV genotypu 4.

Tabulka 23: Výsledek léčby u pacientů s infekcí HCV genotypu 4 (studie HPC3011)

Výsledek léčby	Dosud neléčení pacienti N = 35 % (n/N)	Pacienti s předchozím relapsem N = 22 % (n/N)	Pacienti s předchozí částečnou odpovědí N = 10 % (n/N)	Pacienti bez předchozí odpovědi N = 40 % (n/N)
SVR12	83 % (29/35)	86 % (19/22)	60 % (6/10)	40 % (16/40)
Výsledek u pacientů bez SVR12				
Selhání během léčby	9 % (3/35)	9 % (2/22)	20 % (2/10)	45 % (18/40)
Virový relaps ¹	9 % (3/35)	5 % (1/22)	20 % (2/10)	15 % (6/40)
SVR12 četnost pro vybrané podskupiny				
METAVIR skóre fibrózy				
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)
IL28B genotyp				
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)

¹ Četnosti virového relapsu jsou vypočteny s denominátorem pacientů s nedetekovatelnou (nebo nepotvrzenou detekovatelnou) HCV RNA při skutečném ukončení léčby (EOT).

89 % (51/57) dosud neléčených pacientů a pacientů s předchozím relapsem, kterým byl podáván simeprevir, bylo zařaditelných do celkového trvání léčby 24 týdnů; u těchto pacientů byla míra SVR12 94 %. 90 % (18/20), 40 % (4/10) a 49 % (19/39) dosud neléčených pacientů, pacientů s předchozím relapsem, předchozí částečnou odpovědí a předchozí nulovou odpovědí, kterým byl podáván simeprevir, mělo nedetekovatelnou HCV RNA ve 4. týdnu. U těchto pacientů byly míry SVR12 96 %, respektive 94 %, 100 % a 68 %.

Míry virového průlomu byly 24 % (11/45), 20 % (5/25) a 11 % (4/36) u pacientů s genotypem 4a, respektive 4d a 4/jiný. Klinická relevance tohoto rozdílu v mírách virového průlomu není známa.

Klinická studie hodnotící QT interval

Účinek simepreviru 150 mg jednou denně a 350 mg jednou denně po dobu 7 dnů na interval QT byl hodnocen v randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované a pozitivně kontrolované (moxifloxacin 400 mg jednou denně), čtyřikrát zkřížené studii zahrnující 60 zdravých subjektů. Nebyly pozorovány žádné významné změny QTc intervalu při doporučené dávce 150 mg jednou denně ani při supratерапевтической dávce 350 mg jednou denně.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií se simeprevirem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace ve věku od 3 let do méně než 18 let v léčbě chronické virové hepatitidy C (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti simepreviru byly vyhodnoceny u zdravých dospělých pacientů a u dospělých pacientů s infekcí HCV. Plazmatická expozice simepreviru (AUC) u pacientů s infekcí HCV byla asi 2-3krát vyšší v porovnání se zdravými jedinci. Plazmatická C_{max} a AUC simepreviru byly podobné během současného podávání simepreviru s peginterferonem alfa a ribavirinem v porovnání s podáváním samotného simepreviru.

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost simepreviru po jednorázové perorální dávce 150 mg simepreviru po jídle je 62 %. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou typicky dosaženy mezi 4 až 6 hodinami po podání dávky.

In vitro experimenty s humánními Caco-2 buňkami ukázaly, že simeprevir je substrátem P-gp.

Účinek jídla na absorpci

V porovnání s užitím nalačno zvýšilo podání simepreviru s jídlem u zdravých jedinců AUC o 61 % po jídle s vysokým obsahem tuku a kalorií (928 kcal) a o 69 % po snídani s normální kalorickou hodnotou (533 kcal) a zpozdilo absorpci o 1 a 1,5 hodiny, v uvedeném pořadí.

Simeprevir se musí užívat s jídlem (viz bod 4.2). Druh jídla nemá vliv na expozici simepreviru.

Distribuce

Simeprevir se rozsáhle váže na plazmatické proteiny (> 99,9 %), primárně na albumin a v menším rozsahu na alfa-1-kyselý glykoprotein. Vazba na plazmatické proteiny se významně nezměnila u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Biotransformace

Simeprevir je metabolizován v játrech. *In vitro* experimenty s humánními jaterními mikrozomy ukázaly, že simeprevir prochází primárně oxidačním metabolismem v hepatálním CYP3A4 systému. Roli CYP2C8 a CYP2C19 nelze vyloučit. Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4 významně zvyšují plazmatickou expozici simepreviru a středně silné nebo silné induktory CYP3A4 významně snižují plazmatickou expozici simepreviru. Simeprevir neindukuje CYP1A2 nebo CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir není klinicky relevantním inhibitorem enzymové aktivity katepaminu A.

In vitro experimenty ukazují, že simeprevir je substrátem lékových transportérů P- glykoproteinu (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 a OATP2B1. Simeprevir inhibuje vychytávání transportérů OATP1B1/3 a NTCP a eflux transportérů P-gp/MDR1, MRP2, BCRP a P-gp/OATP1B1/3 a MRP2 se účastní transportu bilirubinu do a ven z hepatocytů. Simeprevir *in vitro* neinhibuje OCT2.

Po jednorázovém podání perorální dávky 200 mg ¹⁴C značeného simepreviru zdravým jedincům odpovídala většina radioaktivity v plazmě (až 98 %) nezměněnému léku a malá část radioaktivity v plazmě souvisela s metabolity (žádný nebyl hlavním metabolitem). Metabolity identifikované ve stolici se vytvořily oxidací na makrocyclické jednotce nebo aromatické jednotce nebo obou prostřednictvím O-demethylace s následnou oxidací.

Eliminace

Eliminace simepreviru probíhá eliminací žlučí. Renální clearance hraje nevýznamnou roli v eliminaci. Po podání jednorázové perorální dávky 200 mg ¹⁴C značeného simepreviru zdravým jedincům se v průměru 91 % celkové radioaktivity objevilo ve stolici. Méně než 1 % podané dávky se objevilo v moči. Nezměněný simeprevir ve stolici představuje v průměru 31 % podané dávky.

Terminální eliminační poločas simepreviru byl 10 až 13 hodin u zdravých jedinců a 41 hodin u pacientů s infekcí HCV léčených dávkou 200 mg simepreviru.

Linearita/nelinearita

Plazmatická C_{max} a plocha pod křivkou koncentrace čas (AUC) se zvýšily více než úměrně dávce po vícečetných dávkách mezi 75 mg a 200 mg jednou denně s akumulací, která se vyskytla po opakovaném podávání. Ustálený stav byl dosažen po 7 dnech dávkování jednou denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti (starší než 65 let)

Údaje o bezpečnosti a účinnosti simepreviru u pacientů starších než 65 let jsou omezené. Věk (18-73 let) neměl žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku simepreviru na základě populační farmakokinetické analýzy (n = 21, věk nad 65 let) u pacientů s infekcí HCV léčených simeprevirem. U starších pacientů není nutná úprava dávky simepreviru (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Renální eliminace simepreviru je zanedbatelná. Proto se neočekává, že porucha funkce ledvin bude mít klinicky významný účinek na expozici simepreviru.

V porovnání se zdravými jedinci s normální funkcí ledvin (klasifikováno podle Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] eGFR rovnice; $\text{eGFR} \geq 80 \text{ ml/min}$), byla průměrná AUC simepreviru v ustáleném stavu 1,62násobně vyšší (90% interval spolehlivosti: 0,73 až 3,6) u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (eGFR nižší než 30 ml/min). Vzhledem k tomu, že expozice může být zvýšena u pacientů infikovaných HCV se závažnou poruchou funkce ledvin, je doporučena opatrnost při předepisování simepreviru u těchto pacientů (viz bod 4.2).

Protože simeprevir se vysoce váže na plazmatické proteiny, není pravděpodobné, že bude významně odstraněn dialýzou.

Ohledně použití u pacientů s poruchou funkce ledvin, viz příslušné souhrny údajů o přípravku pro léčivé přípravky používané v kombinaci se simeprevirem.

Porucha funkce jater

Simeprevir je primárně metabolizován v játrech.

Plazmatická expozice simepreviru u pacientů s infekcí HCV byla asi 2 až 3 krát vyšší v porovnání se zdravými jedinci.

V porovnání se zdravými jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC simepreviru při ustáleném stavu 2,4krát vyšší u non-HCV infikovaných pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a 5,2krát vyšší u non-HCV infikovaných pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C).

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky simepreviru. Bezpečnost a účinnost simepreviru nebyla stanovena u pacientů s infekcí HCV se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C). Přípravek GILESCY se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz body 4.2 a 4.4).

Ohledně použití u pacientů s poruchou funkce jater, viz příslušné souhrny údajů o přípravku pro léčivé přípravky používané v kombinaci se simeprevirem.

Pohlaví

Podle pohlaví není nutná žádná úprava dávky. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s infekcí HCV léčených simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem nemělo pohlaví žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku simepreviru.

Tělesná hmotnost

Podle tělesné hmotnosti nebo indexu tělesné hmotnosti není nutná žádná úprava dávky. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s infekcí HCV léčených simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem neměly tyto charakteristiky žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku simepreviru.

Rasa

Populační farmakokinetické odhady expozice simepreviru byly srovnatelné mezi bělošskými a černošskými/afroamerickými pacienty s infekcí HCV, léčenými simeprevirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem.

Ve studii fáze III prováděné v Číně a Jižní Koreji byla průměrná plazmatická expozice simepreviru u asijských pacientů s infekcí HCV 2,1krát vyšší než v souhrnu fází III globálních studií u populace neasijských pacientů infikovaných HCV.

Není nutná úprava dávky podle rasy.

Pacienti s koinfekcí HIV-1

Farmakokinetické parametry simepreviru byly srovnatelné mezi pacienty s infekcí HCV genotypu 1 s nebo bez koinfekce HIV-1.

Pediatrická populace

Farmakokinetika simepreviru u dětí do 18 let věku nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U hlodavců simeprevir vyvolal toxické účinky v játrech, slinivce břišní a gastrointestinálním systému. Dávkování u zvířat vedlo ke srovnatelným (psi) nebo nižším (potkani) expozicím než jsou expozice u lidí při doporučené dávce 150 mg jednou denně. U psů souvisel simeprevir s reverzibilní multifokální hepatocelulární nekrózou se souvisejícím zvýšením ALT, AST, alkalické fosfatázy a/nebo bilirubinu. Tento účinek byl pozorován při vyšších systémových expozicích (11krát) než u člověka v doporučené dávce 150 mg jednou denně.

Simeprevir *in vitro* měl velmi mírný dráždivý účinek na oči. *In vitro* simeprevir indukoval fototoxickou odpověď na BALB/c 3T3 fibroblasty po UVA expozici při nepřítomnosti nebo přítomnosti proteinových suplementů. Simeprevir nedráždil kůži králíků a není pravděpodobné, že způsobí senzibilizaci kůže.

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky simepreviru na základní životní funkce (srdeční, respirační a centrální nervový systém).

Karcinogenita a mutagenita

Simeprevir nebyl genotoxický v řadě *in vitro* a *in vivo* testů. Studie karcinogenity u simepreviru nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Studie provedené u potkanů neodhalily žádné významné účinky na fertilitu, embryo-fetální vývoj nebo prenatální a postnatální vývoj při žádné z testovaných dávek (odpovídají systémové expozici u potkanů podobné nebo nižší než byly pozorovány u člověka v doporučené dávce 150 mg jednou denně). U myši při expozicích 4krát vyšších než u člověka v doporučené dávce 150 mg jednou denně byly hlášeny případy nadpočetných žeber a opožděné osifikace.

U březích potkanů byly koncentrace simepreviru v placentě, fetálních játrech a plodu nižší v porovnání s koncentracemi v krvi. Při podávání laktujícím potkaním samicím byl simeprevir detekován v plasmě mláďat pravděpodobně v důsledku vylučováním simepreviru do mateřského mléka.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Simeprevir je klasifikován jako PBT (přetrvávající, bioakumulační a toxická) látka (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroscarmelózy

Monohydrát laktózy

Obal tobolek

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Černý inkoust

Šelak (E904)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Matný polyvinylchlorid/polyethylen/polyvinylidenechlorid (PVC/PE/PVDC) Al promačkávací blistr obsahující 7 tobolek.

Velikost balení 7 a 28 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. května 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSČENÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro překládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDNEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

☒ Popis	Termín splnění
Za účelem vyhodnocení rekurence hepatocelulárního karcinomu spojené s užíváním přípravku Olysio provede držitel rozhodnutí o registraci klinickou prospektivní studii bezpečnosti s využitím údajů získaných u kohorty dobře definované skupiny pacientů dle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky. Závěrečná zpráva ze studie se předloží do:	2. čtvrtletí 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

OLYSIO 150 mg tvrdé tobolky
simeprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje simeprevirum natricum, což odpovídá simeprevirum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tvrdých tobolek
28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro perorální podání



Zmáčkněte okraj políčka blástru.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ

Pokyny k likvidaci: přečtěte si příbalovou informaci.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

olysio 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

OLYSIO 150 mg tobolky
simeprevirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

OLYSIO 150 mg tvrdé tobolky simeprevirum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je OLYSIO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek OLYSIO užívat
3. Jak se přípravek OLYSIO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek OLYSIO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je OLYSIO a k čemu se používá

Co je přípravek OLYSIO

- OLYSIO obsahuje léčivou látku simeprevir. Účinkuje proti viru, který způsobuje hepatitidu C (zánět jater) a který se označuje jako virus hepatitidy C (HCV).
- Přípravek OLYSIO se nesmí užívat samotný. Přípravek OLYSIO se vždy musí užívat jako součást léčby spolu s dalšími léky pro léčbu chronické infekce hepatitidy C. Je proto důležité, abyste si před užitím přípravku OLYSIO přečetli příbalové informace, které jsou poskytovány s těmito dalšími léky. Máte-li jakékoli další otázky o kterémkoli z těchto léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

K čemu se přípravek OLYSIO používá

Přípravek OLYSIO se užívá s dalšími léky pro léčbu chronické (dlouhotrvající) hepatitidy C u dospělých.

Jak přípravek OLYSIO účinkuje

Přípravek OLYSIO pomáhá při léčbě hepatitidy C zabráněním množení HCV. Při použití současně s jinými léky k léčbě chronické infekce hepatitidou C pomáhá přípravek OLYSIO odstranit HCV z Vašeho těla.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek OLYSIO užívat

Neužívejte přípravek OLYSIO jestliže jste alergický(á) na simeprevir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Neužívejte přípravek OLYSIO, pokud se Vás cokoli z tohoto týká. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku OLYSIO se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku OLYSIO se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem o všech onemocněních, zvláště pokud:

- máte hepatitidu C jinou než genotypu 1 nebo genotypu 4
- jste kdykoli v minulosti užíval(a) léky k léčbě hepatitidy C
- máte kromě hepatitidy C jakékoli další problémy s játry
- jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat
- máte infekci virem hepatitidy B
- podstoupil(a) jste nebo se chystáte na orgánovou transplantaci.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku OLYSIO se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže užíváte přípravek OLYSIO v kombinované léčbě informujte svého lékaře pokud máte následující příznaky, protože ty mohou být znakem zhoršujících se problémů s játry:

- zežloutnutí kůže nebo očí
- moč má tmavší barvu než normálně
- otok v oblasti břicha.

Toto je zvláště důležité jestliže jsou tyto příznaky doprovázeny také následujícími symptomy:

- pocit na zvracení (nauzea), je Vám špatně (zvracíte) nebo jste ztratil(a) chuť k jídlu
- zmatenost.

Léčba přípravkem OLYSIO v kombinaci se sofosbuvirem může vést ke zpomalení srdeční frekvence (tepu) nebo k jiným příznakům, pokud je užíván s amiodaronem, lékem používaným k léčbě nepravidelné srdeční frekvence.

- Informujte svého lékaře, pokud se Vás cokoli z níže uvedeného týká:
 - užíváte, nebo jste v uplynulých měsících užíval(a) lék amiodaron (Váš lékař může zvážit jinou léčbu, pokud užíváte tento lék)
 - užíváte jiné léky na léčbu nepravidelné srdeční frekvence nebo vysokého krevního tlaku.
- Informujte okamžitě svého lékaře, pokud užíváte přípravek OLYSIO se sofosbuvirem a dalším lékem určeným na léčbu problémů se srdcem a vyskytne se u Vás:
 - dušnost
 - točení hlavy
 - bušení srdce
 - mdloby.

Citlivost na sluneční světlo

Můžete být citlivější na sluneční záření (fotosenzitivita) při užívání přípravku OLYSIO (viz bod 4 pro informace o nežádoucích účincích).

Během léčby přípravkem OLYSIO používejte vhodné ochranné prostředky proti slunečnímu záření (jako je klóbek, sluneční brýle a látka chránící před slunečním zářením). Zvláště se vyhněte intenzivnímu nebo dlouhému vystavování se slunečnímu záření (včetně samoopalovacích prostředků). Pokud se u Vás objeví fotosenzitivní reakce během léčby, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Kožní vyrážka

Během léčby přípravkem OLYSIO se u Vás může objevit vyrážka. Vyrážka může přejít do závažné formy.

Pokud se u Vás objeví vyrážka během léčby, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Krevní vyšetření

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby Vám bude Váš lékař provádět vyšetření krve.

Tato krevní vyšetření pomohou Vašemu lékaři

- zkontrolovat, zda u Vás léčba účinkuje
- zkontrolovat funkci Vašich jater.

Děti a dospívající

Přípravek OLYSIO nesmí být používán u dětí a dospívajících (do 18 let věku), protože nebyl hodnocen u této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a přípravek OLYSIO

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je proto, že přípravek OLYSIO a další léky se mohou vzájemně ovlivňovat.

Zvláště informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některé z následujících léků:

- digoxin, disopyramid, flekainid, mexiletin, propafenon nebo chinidin (podávaný ústy) nebo amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu
- klarithromycin, erythromycin (podávaný ústy nebo injekcí) nebo telithromycin k léčbě bakteriálních infekcí
- warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisté vitamínu K používané k ředění krve. Vaš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital nebo fenytoin pro zabránění vzniku křečí
- astemizol nebo terfenadin k léčbě alergií
- itraconazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol nebo vorikonazol (podávaný ústy nebo injekcí) k léčbě plísňových infekcí
- rifabutin, rifampicin nebo rifapentin k léčbě infekcí, jako je tuberkulóza
- amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin nebo verapamil (podávaný ústy) pro snížení krevního tlaku
- dexamethason (podávaný v injekci nebo ústy) k léčbě astmatu nebo zánětu a autoimunitních chorob
- cisaprid k léčbě žaludečních problémů
- ostropestřec mariánský (rostlinný přípravek) k léčbě jaterních problémů
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek) k léčbě úzkosti nebo deprese
- ledipasvir k léčbě žloutenky typu C
- kobicistat- přípravek, který zvyšuje hladinu některých léků používaných pro léčbu HIV
- atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, efavirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, saquinavir nebo tipranavir k léčbě HIV infekce
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin nebo simvastatin pro snížení hladin cholesterolu
- cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus pro snížení Vaší imunitní odpovědi nebo zabránění odhojení transplantovaného orgánu
- sildenafil nebo tadalafil k léčbě plicní arteriální hypertenze
- midazolam nebo triazolam (užívané ústy) k léčbě nespavosti nebo zmírnění úzkosti

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká [nebo si nejste jistý(á)], poraďte se před užitím přípravku OLYSIO se svým lékařem nebo lékárníkem.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte jakékoli léky na léčbu nepravidelné srdeční frekvence nebo vysokého krevního tlaku.

Těhotenství, antikoncepce a kojení

Těhotenství

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotné ženy nemají užívat přípravek OLYSIO, pokud tak konkrétně neurčí jejich lékař.

Pokud se přípravek OLYSIO užívá s ribavirinem, přečtěte si prosím v příbalové informaci pro ribavirin informace ohledně těhotenství. Ribavirin může ovlivnit Vaše nenarozené dítě

- Pokud jste žena, **nesmíte otěhotnět během léčby přípravkem OLYSIO a několik měsíců poté.**

- Pokud jste muž, **nesmí** Vaše partnerka **otěhotnět během vaší léčby a několik měsíců poté.**

Pokud během této doby dojde k otěhotnění, musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Antikoncepce

Ženy musí používat účinnou metodu antikoncepce během léčby přípravkem OLYSIO. Pokud se přípravek OLYSIO používá současně s ribavirinem, přečtěte si v příbalové informaci k ribavirinu informace týkající se požadavků na antikoncepci. Vy a Váš partner musíte používat účinnou antikoncepční metodu během a několik měsíců po ukončení léčby přípravkem OLYSIO.

Kojení

Pokud kojíte, poraďte se před užitím přípravku OLYSIO se svým lékařem. To je důležité, protože není známo, zda simprevir může přecházet do mateřského mléka. Lékař Vám poradí, abyste ukončila kojení nebo léčbu přípravkem OLYSIO během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Kombinovaná léčba přípravkem OLYSIO s jinými léky používanými k léčbě chronické infekce hepatitidy C může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Neříd'te nebo neobsluhujte stroje, pokud pociťujete mdloby nebo máte problémy se zrakem. Přečtěte si příbalové informace uvedených léků pro informace týkající se řízení a obsluhy strojů.

Přípravek OLYSIO obsahuje laktózu

Přípravek OLYSIO obsahuje laktózu (druh cukru). Pokud Vám Váš lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se přípravek OLYSIO užívá

Vždy užívejte tento lék přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek OLYSIO se musí podávat jako součást léčby s jinými léky používanými k léčbě chronické infekce hepatitidy C. Léčebná kúra přípravkem OLYSIO trvá buď 12 nebo 24 týdnů, ale ostatní přípravky můžete potřebovat užívat delší dobu, v souladu s pokyny Vašeho lékaře. Přečtěte si příbalové informace pro tyto přípravky ohledně instrukcí, jak je užívat.

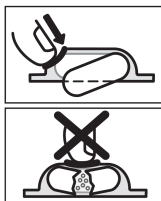
Jak se přípravek užívá

- Doporučená dávka přípravku OLYSIO je jedna tobolka (150 miligramů) jednou denně.
- Dny v týdnu jsou vytištěny na blistru - to Vám pomůže si vzpomenout, abyste užil(a) svou tobolku.
- Snažte se užívat přípravek OLYSIO ve stejnou denní dobu.
- Vždy užívejte přípravek OLYSIO s jídlem. Druh jídla není důležitý.
- Užívejte přípravek celý.
- Tobolku polykejte celou.

Jak vyjmout tobolku

Zatlačte jakoukoliv stranu políčka blistru pro vyjmání tobolky skrz fólii, dle zobrazení.

Neřte na tobolku uprostřed políčka blistru. Tlak může tobolku rozlomit nebo jinak poškodit.



Jestliže byl obal tobolky rozlomen nebo otevřen, mohlo dojít k částečné ztrátě množství přípravku a vezměte si tobolku novou. Jestliže je obal tobolky promáčkнутý nebo ohnutý – tobolku můžete použít.

Jestliže jste užil(a) více přípravku OLYSIO, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku OLYSIO, než jste měl(a), informujte ihned svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek OLYSIO

- Pokud je více než 12 hodin do další dávky, užijte vynechanou dávku co možná nejdříve s jídlem. Pak pokračujte v užívání přípravku OLYSIO podle obvyklého časového harmonogramu.
- Pokud je méně než 12 hodin do další dávky, vynechejte vynechanou dávku. Užijte další dávku přípravku OLYSIO podle obvyklého časového harmonogramu.
- Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud si nejste jistý(á) co dělat, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Nepřestávejte užívat přípravek OLYSIO

Nepřestávejte užívat přípravek OLYSIO, pokud Vám to neřekne Váš lékař. Pokud jej přestanete užívat, nebude Váš přípravek správně účinkovat.

Máte-li jakékoli další otázky o použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek OLYSIO nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U přípravku **OLYSIO**, pokud se užívá **spolu se sofosbuvirem**, se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- svědění kůže;
- kožní vyrážka*;
- zácpa;
- citlivost na sluneční záření (fotosenzitivita);
- zvýšené hladiny bilirubinu v krvi (bilirubin je pigment vytvářený v játrech).

* Kožní vyrážka může postihnout více než 1 z 10 osob (velmi časté) pokud se přípravek OLYSIO užívá spolu se sofosbuvirem 24 týdnů.

U přípravku **OLYSIO**, pokud je užíván **spolu s peginterferonem alfa a ribavirinem**, se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- pocit na zvracení
- svědění kůže
- kožní vyrážka
- dušnost

Časté mohou postihnout až 1 z 10 osob

- zvýšené hladiny bilirubinu v krvi (bilirubin je barvivo produkované v játrech)*
- citlivost na sluneční záření (fotosenzitivita)
- zácpa.

* V klinické studii u pacientů asijského původu z Číny a Jižní Koreje byly hlášeny zvýšené hladiny bilirubinu v krvi u 1 z 10 pacientů (velmi časté).

Přečtěte si příbalové informace pro ostatní léky používané k léčbě infekce hepatitidy C pro nežádoucí účinky hlášené u těchto přípravků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek OLYSIO uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Tento přípravek může představovat riziko pro životní prostředí. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek OLYSIO obsahuje

- Léčivou látkou je simeprevirum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje simeprevirum natrium odpovídající simeprevirum 150 miligramů.
- Dalšími složkami jsou natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, želatina, oxid titanový (E171), černý oxid železitý (E172) a šelak (E904).

Jak přípravek OLYSIO vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky jsou bílé označené černým tiskařským inkoustem TMC 135 150.

Přípravek OLYSIO je dodáván v promáčkávacích blistrech obsahujících 7 tobolek. Dny v týdnu jsou vytištěny na blistrech.

Přípravek OLYSIO je k dispozici v baleních obsahujících 7 tobolek (1 blister) nebo 28 tobolek (4 blistry).

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgie

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 99 40 63

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6b
10010 Zagreb
Tel: +385 1 5610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
30-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206/3
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.