

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OLYSIO 150 mg καψάκια, σκληρά

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει νατριούχο σιμεπρεβίρη που ισοδυναμεί με 150 mg σιμεπρεβίρης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε καψάκιο περιέχει 78,4 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Λευκό καψάκιο ζελατίνης μήκους περίπου 22 mm, με την ένδειξη “TMC435 150” με μαύρο μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το OLYSIO ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Σχετικά με την ειδική δραστηριότητα έναντι των γονότυπων του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το OLYSIO πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της CHC.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία του OLYSIO είναι ένα καψάκιο των 150 mg μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο μαζί με τροφή.

Το OLYSIO πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της CHC (βλέπε παράγραφο 5.1). Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας συνδυασμού του OLYSIO με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1a, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία του ιού με τον πολυμορφισμό NS3Q80K πριν την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφερθείτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το OLYSIO.

Το(τα) συνιστώμενο(α) συγχορηγούμενο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) και η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με το OLYSIO παρατίθενται στους πίνακες 1 και 2.

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1 ή 4**

Πληθυσμός ασθενών	Διάρκεια θεραπείας
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	12 εβδομάδες OLYSIO + σοφοσμπουβίρη
Ασθενείς με κίρρωση <sup>1</sup>	24 εβδομάδες OLYSIO + σοφοσμπουβίρη ή 12 εβδομάδες OLYSIO + σοφοσμπουβίρη + ριμπαβιρίνη <sup>2</sup>
	Το ενδεχόμενο θεραπείας 12 εβδομάδων με OLYSIO + σοφοσμπουβίρη (χωρίς ριμπαβιρίνη) μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι κρίνεται ότι διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο για κλινική εξέλιξη της νόσου και οι οποίοι έχουν επακόλουθες επιλογές επαναθεραπείας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1)

<sup>1</sup> Σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a με κίρρωση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ελέγχου για την παρουσία του πολυμορφισμού Q80K πριν από την έναρξη της θεραπείας με OLYSIO σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

<sup>2</sup> Η ημερήσια δόση της ριμπαβιρίνης προσδιορίζεται με βάση το σωματικό βάρος (< 75 kg = 1.000 mg και ≥ 75 kg = 1.200 mg) και χορηγείται από στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή. Αναζητήστε επίσης στην Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

**Πίνακας 2: Συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού του OLYSIO με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη<sup>1</sup> σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1 ή 4**

Πληθυσμός ασθενών	Διάρκεια θεραπείας
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενος θεραπεία και ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή <sup>2</sup>	24 εβδομάδες <sup>3</sup>
με ή χωρίς κίρρωση, οι οποίοι δεν έχουν ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV	Η θεραπεία με το OLYSIO πρέπει να αρχίζει σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη και να χορηγείται για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια να ακολουθείται από 12 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη.
χωρίς κίρρωση, οι οποίοι έχουν ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV	
με κίρρωση, οι οποίοι έχουν ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV	48 εβδομάδες <sup>3</sup>
Η θεραπεία με το OLYSIO πρέπει να αρχίζει σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη και να χορηγείται για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια να ακολουθείται από 36 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη.	
Ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί προηγούμενος (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μερική και μηδενική ανταπόκριση) <sup>2</sup>	48 εβδομάδες <sup>3</sup>
με ή χωρίς κίρρωση, με ή χωρίς ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV	Η θεραπεία με το OLYSIO πρέπει να αρχίζει σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη και να χορηγείται για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια να ακολουθείται από 36 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη.

<sup>1</sup> Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας συνδυασμού του OLYSIO με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1a, πρέπει να διενεργείται έλεγχος για τον πολυμορφισμό NS3Q80K πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

<sup>2</sup> Μετά από προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη), με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).

<sup>3</sup> Συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν πληροί κάποιον από τους κανόνες διακοπής της θεραπείας (βλέπε πίνακα 3).

Αναφερθείτε στον πίνακα 3 για τους κανόνες διακοπής της θεραπείας με βάση τα επίπεδα HCV RNA τις εβδομάδες 4, 12 και 24 για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με OLYSIO, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

*Διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας Το OLYSIO σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη*

Δεν υπάρχουν ιολογικοί κανόνες για τη διακοπή της θεραπείας που να έχουν εφαρμογή στο συνδυασμό του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη.

*Το OLYSIO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη*

Οι ασθενείς με ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι πιθανό να επιτύχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virologic response, SVR), οπότε συνιστάται η διακοπή της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Τα κατώτερα επίπεδα του HCV RNA που συνιστούν διακοπή της θεραπείας (δηλ., οι κανόνες διακοπής της θεραπείας) παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Κανόνες διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν OLYSIO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη και οι οποίοι παρουσιάζουν ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας**

HCV RNA	Ενέργεια
Εβδομάδα θεραπείας 4: $\geq 25$ IU/ml	Διακόψτε το OLYSIO, την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη
Εβδομάδα θεραπείας 12: $\geq 25$ IU/ml <sup>1</sup>	Διακόψτε την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη (η θεραπεία με το OLYSIO ολοκληρώνεται την εβδομάδα 12)
Εβδομάδα θεραπείας 24: $\geq 25$ IU/ml <sup>1</sup>	Διακόψτε την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη

<sup>1</sup> Συνιστάται επανεκτίμηση του HCV RNA σε περίπτωση HCV RNA  $\geq 25$  IU/ml μετά από προηγούμενο μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ώστε να επιβεβαιωθούν τα επίπεδα HCV RNA πριν από τη διακοπή της θεραπείας για HCV.

*Προσαρμογή της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας με το OLYSIO*

Για την πρόληψη της αποτυχίας της θεραπείας, η δόση του OLYSIO δεν πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται προσωρινά. Εάν η θεραπεία με το OLYSIO διακοπεί λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή ανεπαρκούς ιολογικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία με το OLYSIO δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου.

*Προσαρμογή της δοσολογίας ή διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το OLYSIO για τη θεραπεία της CHC*

Εάν χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας ή προσωρινή διακοπή του(των) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που χρησιμοποιείται(ούνται) σε συνδυασμό με το OLYSIO για τη θεραπεία της CHC λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανώς να σχετίζονται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, αναφερθείτε στις οδηγίες που περιλαμβάνονται στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Εάν διακοπεί(ούν) οριστικά για οποιονδήποτε λόγο το(τα) άλλο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) που χρησιμοποιείται(ούνται) σε συνδυασμό με το OLYSIO για τη θεραπεία της CHC, πρέπει να διακοπεί επίσης το OLYSIO. Όταν στο συνδυασμό του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη προστίθεται ριμπαβιρίνη και η ριμπαβιρίνη πρέπει να διακοπεί, μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με το συνδυασμό OLYSIO και σοφοσμπουβίρης χωρίς ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 5.1)

*Παράλειψη δόσης*

Εάν παραλειφθεί μία δόση του OLYSIO, και ο ασθενής το αντιληφθεί εντός 12 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει τη δόση του OLYSIO που παραλείφθηκε μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατόν και μετά να πάρει την επόμενη δόση του OLYSIO τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.

Εάν παραλειφθεί μία δόση του OLYSIO για περισσότερες από 12 ώρες μετά τη συνήθη ώρα λήψης, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση του OLYSIO που παραλείφθηκε και πρέπει να συνεχίσει τη λήψη του OLYSIO μαζί με τροφή τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών)*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του OLYSIO σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας του OLYSIO σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του OLYSIO σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του OLYSIO σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένες εκθέσεις στη σιμεπρεβίρη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το OLYSIO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Καθώς η εκθεση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται το OLYSIO σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αναφερθείτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το OLYSIO σχετικά με τη χρήση τους σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του OLYSIO σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Το OLYSIO δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Φυλή*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη φυλή (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του OLYSIO σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του OLYSIO σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV-1 (βλέπε παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Το OLYSIO σε συνδυασμό με σοφουμπουβίρη: οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV-1 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για το ίδιο χρονικό διάστημα όπως οι ασθενείς με μεμονωμένη λοίμωξη HCV.

Το OLYSIO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη: οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV-1 πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με την ίδια διάρκεια όπως οι ασθενείς με μεμονωμένη λοίμωξη HCV, εκτός από τους ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και κίρρωση, οι οποίοι πρέπει να λάβουν θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη για 36 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας των 12 εβδομάδων με OLYSIO, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδες).

Παρακαλούμε αναφερθείτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για τις σχετικές αλληλεπιδράσεις με αντιρετροϊκούς παράγοντες.

### Τρόπος χορήγησης

Το OLYSIO πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Η αποτελεσματικότητα του OLYSIO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με HCV γονότυπων 2, 3, 5 ή 6, συνεπώς το OLYSIO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το OLYSIO δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία και πρέπει να συνταγογραφείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της CHC.

Συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που συνταγογραφούνται ταυτόχρονα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το OLYSIO. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ισχύουν επίσης για τη χρήση τους στη θεραπεία συνδυασμού με το OLYSIO.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση του OLYSIO στην εκ νέου θεραπεία ασθενών που είχαν αποτυχία με θεραπεία βασισμένη σε αναστολέα πρωτεάσης NS3-4A του HCV (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.3).

#### Ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατική ανεπάρκεια

Ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με OLYSIO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη και σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη. Αν και η αιτιότητα είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί λόγω ιστορικού προχωρημένης ηπατικής νόσου, ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Συνεπώς, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης ή για ηπατική ανεπάρκεια, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται πριν και όπως ενδείκνυται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με το OLYSIO.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το OLYSIO δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

#### Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Περιπτώσεις βραδυκαρδίας έχουν παρατηρηθεί όταν το OLYSIO χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη και ταυτόχρονα με αμιωδαρόνη. Ο μηχανισμός δεν έχει τεκμηριωθεί.

Οι περιπτώσεις είναι πιθανώς απειλητικές για τη ζωή, και συνεπώς η αμιωδαρόνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς σε θεραπεία συνδυασμού του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυται.

Αν η ταυτόχρονη χρήση της αμιωδαρόνης θεωρηθεί αναγκαία, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη. Οι ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου για βραδυαρρυθμία θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς για 48 ώρες σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής απομάκρυνσης της αμιωδαρόνης, κατάλληλη παρακολούθηση θα πρέπει να διεξαχθεί και για ασθενείς που έχουν διακόψει την αμιωδαρόνη εντός των τελευταίων μηνών και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία συνδυασμού του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό, πρέπει επίσης να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας και του καρδιακού αποκλεισμού και να συμβουλευονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή επειγόντως μόλις τα παρουσιάσουν.

### Έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας για την παρουσία του πολυμορφισμού NS3 Q80K σε ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1a

#### *Το OLYSIO σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη*

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a και κίρρωση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ελέγχου για την παρουσία του πολυμορφισμού NS3 Q80K πριν από την έναρξη της θεραπείας με OLYSIO σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a χωρίς κίρρωση, η αποτελεσματικότητα της σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη για τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας των 12 εβδομάδων δεν επηρεάστηκε από την παρουσία του πολυμορφισμού NS3 Q80K (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### *Το OLYSIO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη*

Η αποτελεσματικότητα της σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με ηπατίτιδα C γονότυπου 1a με πολυμορφισμό NS3Q80K κατά την έναρξη θεραπείας, σε σύγκριση με ασθενείς με ηπατίτιδα C γονότυπου 1a χωρίς τον πολυμορφισμό Q80K (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνιστάται έντονα να γίνεται ο έλεγχος για την παρουσία του πολυμορφισμού Q80K σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1a όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με το OLYSIO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας πρέπει να εξετάζεται για τους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1a με τον πολυμορφισμό Q80K ή σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει πρόσβαση στον έλεγχο.

### Συγχορήγηση μαζί με άλλα αντι-ικά άμεσης δράσης έναντι του HCV

Το OLYSIO πρέπει να συγχορηγείται με άλλα αντι-ικά φαρμακευτικά προϊόντα άμεσης δράσης μόνο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συγχορήγηση του OLYSIO και της τελαπρεβίρης ή της μποσεπρεβίρης. Αυτοί οι αναστολείς της πρωτεάσης του HCV αναμένεται να εμφανίζουν διασταυρούμενη ανοχή και η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5).

### Το OLYSIO σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b

Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που τυχαίοπονηθηκαν σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη είχαν αριθμητικά χαμηλότερα ποσοστά SVR12 και επίσης εμφάνισαν ιολογική διαφυγή και ιολογική υποτροπή συχνότερα από εκείνους που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Κύηση και αντισύλληψη

Το OLYSIO πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εάν το όφελος δικαιολογεί τον κίνδυνο. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων σχετικά με την κύηση και οι απαιτήσεις για αντισύλληψη ισχύουν επίσης για τη χρήση τους στη θεραπεία συνδυασμού με το OLYSIO.

Η ριμπαβιρίνη μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες και/ή θάνατο του εμβρύου που έχει εκτεθεί. Συνεπώς, πρέπει να δίδεται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφεύγεται η κύηση σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.6).

### Φωτοευαισθησία

Αντιδράσεις από φωτοευαισθησία έχουν παρατηρηθεί με το OLYSIO σε θεραπεία συνδυασμού (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αντιδράσεων από φωτοευαισθησία και για τη σημασία της εφαρμογής κατάλληλων μέτρων προστασίας από τον ήλιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το OLYSIO. Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο και η χρήση συσκευών μαυρίσματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το OLYSIO πρέπει να αποφεύγονται. Εάν

συμβούν αντιδράσεις από φωτοευαισθησία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο της διακοπής του OLYSIO και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την πλήρη υποχώρηση της αντίδρασης.

#### Εξάνθημα

Έχει παρατηρηθεί εξάνθημα με τη θεραπεία συνδυασμού με το OLYSIO (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ήπια ή μέτρια εξανθήματα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή εξέλιξη του εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης σημείων σε βλεννογόνους ή συστηματικών συμπτωμάτων. Στην περίπτωση σοβαρού εξανθήματος, το OLYSIO και τα άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της CHC πρέπει να διακόπτονται και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

#### Εργαστηριακοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με OLYSIO, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη

Τα επίπεδα HCV RNA πρέπει να παρακολουθούνται τις εβδομάδες 4 και 12 και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλέπε επίσης τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάρκεια της θεραπείας και τους κανόνες διακοπής της θεραπείας, παράγραφος 4.2). Συνιστάται η χρήση μίας ευαίσθητης μεθόδου ποσοτικού προσδιορισμού του HCV RNA για την παρακολούθηση των επιπέδων HCV RNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης για τις απαιτήσεις σχετικά με τους εργαστηριακούς ελέγχους πριν τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών, των βιοχημικών (συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης), και των απαιτήσεων για έλεγχο κήσης.

#### Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση του OLYSIO με ουσίες που επάγουν ή αναστέλλουν σε μέτριο ή ισχυρό βαθμό το κυτόχρωμα P450 3A (CYP3A4) δεν συνιστάται καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά χαμηλότερη ή υψηλότερη έκθεση στη σιμεπρεβίρη, αντιισοχια.

Παρακαλούμε αναφερθείτε στην παράγραφο 4.5 για πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Ταυτόχρονη λοίμωξη από τον Ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντικοινικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με κυκλοσπορίνη καθώς οδηγεί σε σημαντικά μεγαλύτερη έκθεση στη σιμεπρεβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Έκδοχα των καψακίων OLYSIO

Τα καψάκια OLYSIO περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση στη σιμεπρεβίρη

Το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο βιομετασχηματισμό της σιμεπρεβίρης είναι το CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 5.2) και μπορεί να προκύψουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σιμεπρεβίρης μέσω του CYP3A4. Η συγχορήγηση του OLYSIO με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα, ενώ η συγχορήγηση με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4



μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα και να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας (βλέπε πίνακα 4). Συνεπώς, η συγχορήγηση του OLYSIO με ουσίες που αναστέλλουν ή επάγουν σε μέτριο ή ισχυρό βαθμό το CYP3A4 δε συνιστάται.

Η ηπατική πρόσληψη της σιμεπρεβίρης διαμεσολαβείται από το OATP1B1/3. Οι αναστολείς του OATP1B1/3, όπως η ελτρομποπάγκη ή η γεμφιβροζίλη, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τη χρήση της σιμεπρεβίρης

Η σιμεπρεβίρη αναστέλλει σε ήπιο βαθμό τη δραστηριότητα του CYP1A2 και την εντερική δραστηριότητα του CYP3A4, ενώ δεν επηρεάζει την ηπατική δραστηριότητα του CYP3A4. Η συγχορήγηση του OLYSIO με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα (βλέπε πίνακα 4). Η σιμεπρεβίρη δεν επηρεάζει το CYP2C9, το CYP2C19 ή το CYP2D6 *in vivo*. Η σιμεπρεβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς OATP1B1/3, P-gr και BCRP. Η συγχορήγηση του OLYSIO με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα για τη μεταφορά μέσω των OATP1B1/3, P-gr και BCRP μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα (βλέπε πίνακα 4).

#### Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K:

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το OLYSIO.

#### Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι τεκμηριωμένες και οι θεωρητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της σιμεπρεβίρης και επιλεγμένων φαρμακευτικών προϊόντων καταγράφονται στον πίνακα 4 (παρουσιάζονται οι μέσες αναλογίες ελαχίστων τετραγώνων με διάστημα εμπιστοσύνης 90% (90% CI), η αύξηση σημειώνεται ως “↑”, η μείωση ως “↓”, καμία μεταβολή ως “↔”). Οι μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί σε υγιείς ενήλικες με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σιμεπρεβίρης μία φορά την ημέρα, εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά.

**Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις για τη δόση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα των φαρμάκων Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (90%CI)	Σύσταση για συγχορήγηση
<b>ΑΝΑΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καφεΐνη 150 mg	καφεΐνη AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ καφεΐνη C <sub>max</sub> 1,12 (1,06-1,19) ↔ καφεΐνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
Διγοξίνη 0,25 mg	διγοξίνη AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ διγοξίνη C <sub>max</sub> 1,31 (1,14-1,51) ↑ διγοξίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί  (αναστολή του μεταφορέα P-gr)	Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιηθούν για την τιλοποίηση της δόσης της διγοξίνης προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα.

Αμιωδαρόνη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να αναμένονται ήπιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της αμιωδαρόνης όταν η αμιωδαρόνη χορηγείται από στόματος.</p> <p>(αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο)</p> <p>Ήπιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της σιμεπεβίρης μπορεί να προκύψουν λόγω αναστολής του CYP3A4 από την αμιωδαρόνη.</p>	<p><u>Θεραπευτικό σχήμα που δεν περιέχει σοφοσμπουβίρη:</u> Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της αμιωδαρόνης και/ή κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ κ.λπ.) όταν χορηγούνται από στόματος.</p> <p><u>Θεραπευτικό σχήμα που περιέχει σοφοσμπουβίρη:</u> Χρήση μόνο εάν καμία άλλη εναλλακτική θεραπεία δεν είναι διαθέσιμη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται με OLYSIO σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4)</p>
<p>Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Μεξιλετίνη Προπαιφαινόνη Κινιδίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να αναμένονται ήπιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται από στόματος.</p> <p>(αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο)</p>	<p>Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων αυτών των αντιαρρυθμικών και/ή κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ κ.λπ.) όταν χορηγούνται από στόματος.</p>
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
<p>Βαρφαρίνη και λοιποί ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ</p>	<p>βαρφαρίνη 10 mg S-βαρφαρίνη AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-βαρφαρίνη C<sub>max</sub> 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-βαρφαρίνη C<sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί</p>	<p>Παρόλο που δεν αναμένεται καμία μεταβολή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βαρφαρίνης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το OLYSIO.</p>

<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (ισχυρή επαγωγή του CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με αυτά τα αντιεπιληπτικά καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος του OLYSIO.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Εσιταλοπράμη 10 mg μία φορά την ημέρα	εσιταλοπράμη AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ εσιταλοπράμη C <sub>max</sub> 1,03 (0,99-1,07) ↔ εσιταλοπράμη C <sub>min</sub> 1,00 (0,95-1,05) ↔ σιμεπρεβίρη AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 0,80 (0,71-0,89) ↓ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 0,68 (0,59-0,79) ↓	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>		
Αστεμιζόλη Τερφεναδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η αστεμιζόλη και η τερφεναδίνη ενδέχεται να προκαλέσουν καρδιακές αρρυθμίες. Μπορεί να αναμένονται ήπιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις αυτών των αντισταμινικών.  (αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη.
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
<b>Αντιβιοτικά – μακρολίδες (συστηματική χορήγηση)</b>		
Αζιθρομυκίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Με βάση την οδό αποβολής της αζιθρομυκίνης, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αζιθρομυκίνης και της σιμεπρεβίρης.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ερυθρομυκίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα	ερυθρομυκίνη AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ ερυθρομυκίνη C <sub>max</sub> 1,59 (1,23-2,05) ↑ ερυθρομυκίνη C <sub>min</sub> 3,08 (2,54-3,73) ↑ σιμεπρεβίρη AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 4,53 (3,91-5,25) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 12,74 (10,19-15,93) ↑  (αναστολή των ενζύμων CYP3A4 και του μεταφορέα P-gp τόσο από την ερυθρομυκίνη όσο και από τη σιμεπρεβίρη)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με συστηματικά χορηγούμενη ερυθρομυκίνη.
Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (ισχυρή αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη.
<b>Αντιμυκητιασικά (συστηματική χορήγηση)</b>		
Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη* Ποσακοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (ισχυρή αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με συστηματικά χορηγούμενη ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη ή ποσακοναζόλη.

Φλουκοναζόλη Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (ήπια έως μέτρια αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με συστηματικά χορηγούμενη φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη.
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Βεδακιλίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ριφαμπικίνη <sup>1</sup> 600 mg μία φορά την ημέρα	ριφαμπικίνη AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ ριφαμπικίνη C <sub>max</sub> 0,92 (0,80-1,07) ↔ ριφαμπικίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί 25-δεσακετυλο-ριφαμπικίνη AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-δεσακετυλο-ριφαμπικίνη C <sub>max</sub> 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-δεσακετυλο-ριφαμπικίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί σιμεπρεβίρη AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 1,31 (1,03-1,66) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 0,08 (0,06-0,11) ↓  (επαγωγή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με ριφαμπικίνη καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος του OLYSIO.
Ριφαβουτίνη Ριφαπεντίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (επαγωγή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με ριφαβουτίνη ή ριφαπεντίνη καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος του OLYSIO.
<b>ΑΝΤΙΒΗΧΙΚΑ</b>		
Δεξτρομορφάνη (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C <sub>max</sub> 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί δεξτρομορφάνη AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ δεξτρομορφάνη C <sub>max</sub> 1,03 (0,93-1,15) ↔ δεξτρομορφάνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (από στόματος χορήγηση)</b>		
Αμλοδιπίνη Βεπριδίλη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Νισολδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις των από στόματος χορηγούμενων αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα.  (αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο και του μεταφορέα P-gp)  Αυξημένες συγκεντρώσεις σιμεπρεβίρης μπορεί να προκύψουν λόγω της ήπιας αναστολής του CYP3A4 από την αμλοδιπίνη και της μέτριας αναστολής του CYP3A4 από τη διλτιαζέμη και τη βεραπαμίλη.	Συνιστάται προσοχή και κλινική παρακολούθηση των ασθενών όταν αυτοί οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου χορηγούνται από στόματος.

<b>ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ</b>		
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται μειωμένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (μέτρια επαγωγή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με συστηματικά χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος του OLYSIO.
Βουδεσονίδη Φλουτικαζόνη Μεθυλπρεδνιζολόνη Πρεδνιζόνη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b>		
<b>Αντιόξινα</b>		
Υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου Ανθρακικό ασβέστιο	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>Ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub></b>		
Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>Προωθητικά</b>		
Σιζαπρίδη	Δεν έχει μελετηθεί. Η σιζαπρίδη ενδέχεται να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες. Υπάρχει πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις της σιζαπρίδης.  (αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με σιζαπρίδη.
<b>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</b>		
Ομεπραζόλη 40 mg	ομεπραζόλη AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ ομεπραζόλη C <sub>max</sub> 1,14 (0,93-1,39) ↑ ομεπραζόλη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Δεξλανσοπραζόλη Εσομεπραζόλη Λανσοπραζόλη Παντοπραζόλη Ραμπεπραζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΗCV</b>		
<b>Αντι-ιικά</b>		
Ντακλατασβίρη 60 mg μία φορά την ημέρα	ντακλατασβίρη AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ ντακλατασβίρη C <sub>max</sub> 1,50 (1,39-1,62) ↑ ντακλατασβίρη C <sub>min</sub> 2,68 (2,42-2,98) ↑ σιμεπρεβίρη AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 1,39 (1,27-1,52) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 1,49 (1,33-1,67) ↑	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ντακλατασβίρης ή του OLYSIO.
Λεδιπασβίρη <sup>2</sup> 90 mg μία φορά την ημέρα	λεδιπασβίρη AUC 1,75 (1,56-1,96) ↑ λεδιπασβίρη C <sub>max</sub> 1,64 (1,45-1,86) ↑ λεδιπασβίρη C <sub>min</sub> 1,74 (1,55-1,97) ↑ σιμεπρεβίρη AUC 3,05 (2,43-3,84) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 2,34 (1,95-2,81) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 4,69 (3,40-6,47) ↑	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση OLYSIO με φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει λεδιπασβίρη.

Σοφοσμπουβίρη <sup>3</sup> 400 mg μία φορά την ημέρα	σοφοσμπουβίρη AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ σοφοσμπουβίρη C <sub>max</sub> 1,91 (1,26-2,90) ↑ σοφοσμπουβίρη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C <sub>max</sub> 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί σιμεπρεβίρη AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 0,96 (0,71-1,30) ↔ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί	Η αύξηση στην έκθεση στη σοφοσμπουβίρη που παρατηρήθηκε στην υπομελέτη φαρμακοκινητικής δεν είναι κλινικά σημαντική.
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
Αγκάβατος ( <i>Silybum marianum</i> )	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με αγκάβατο.
Υπερικόν το διάτρητο ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (επαγωγή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με προϊόντα που περιέχουν υπερικόν το διάτρητο καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος του OLYSIO.
<b>ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ HIV</b>		
<b>Αντιρετροϊκά – ανταγωνιστής CCR5</b>		
Μαραβιρόκη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για κανένα από τα δύο φάρμακα όταν το OLYSIO συγχορηγείται με μαραβιρόκη.
<b>Αντιρετροϊκά – αναστολέας ιντεγκράσης</b>		
Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές την ημέρα	ραλτεγκραβίρη AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> 1,03 (0,78-1,36) ↔ ραλτεγκραβίρη C <sub>min</sub> 1,14 (0,97-1,36) ↑ σιμεπρεβίρη AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 0,93 (0,85-1,02) ↔ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 0,86 (0,75-0,98) ↓	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ντολουτεγκραβίρη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>Αντιρετροϊκά – μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)</b>		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα	εφαβιρένζη AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ εφαβιρένζη C <sub>max</sub> 0,97 (0,89-1,06) ↔ εφαβιρένζη C <sub>min</sub> 0,87 (0,81-0,93) ↔ σιμεπρεβίρη AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 0,49 (0,44-0,54) ↓ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 0,09 (0,08-0,12) ↓  (επαγωγή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με εφαβιρένζη καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος του OLYSIO.
Ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά την ημέρα	ριλπιβιρίνη AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ ριλπιβιρίνη C <sub>max</sub> 1,04 (0,95-1,13) ↔ ριλπιβιρίνη C <sub>min</sub> 1,25 (1,16-1,35) ↑ σιμεπρεβίρη AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 1,10 (0,97-1,26) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 0,96 (0,83-1,11) ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Άλλοι NNRTI (Δελαβιρδίνη, Ετραβιρίνη, Νεβιραπίνη)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται τροποποιημένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (επαγωγή [ετραβιρίνη ή νεβιραπίνη] ή αναστολή [δελαβιρδίνη] του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με δελαβιρδίνη, ετραβιρίνη ή νεβιραπίνη.
<b>Αντιρετροϊκά – νουκλεοσιδικοί ή νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (N(t)RTI)</b>		
Φουμαρική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα	τενοφοβίρη AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ τενοφοβίρη C <sub>max</sub> 1,19 (1,10-1,30) ↑ τενοφοβίρη C <sub>min</sub> 1,24 (1,15-1,33) ↑ σιμεπρεβίρη AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,99) ↓ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 0,93 (0,78-1,11) ↓	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Άλλοι NRTI (Αβακαβίρη, Διδανοσίνη, Εμτρισταμπίνη, Λαμβουδίνη, Σταβουδίνη, Ζιδοβουδίνη)	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>Αντιρετροϊκά – αναστολείς της πρωτεάσης (PI)</b>		
Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη <sup>3</sup> 800/100 mg μία φορά την ημέρα	δαρουναβίρη AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ δαρουναβίρη C <sub>max</sub> 1,04 (0,99-1,10) ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> 1,31 (1,13-1,52) ↑ ριτοναβίρη AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ριτοναβίρη C <sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,32) ↑ ριτοναβίρη C <sub>min</sub> 1,44 (1,30-1,61) ↑ σιμεπρεβίρη AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 1,79 (1,55-2,06) ↑* σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + 50 mg σιμεπρεβίρης σε σύγκριση με 150 mg σιμεπρεβίρης μόνο.  (ισχυρή αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.
Ριτοναβίρη <sup>1</sup> 100 mg δύο φορές την ημέρα	σιμεπρεβίρη AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 4,70 (3,84-5,76) ↑ σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> 14,35 (10,29-20,01) ↑  (ισχυρή αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με ριτοναβίρη.
Άλλοι ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή μη ενισχυμένοι αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (Αταζαναβίρη, (Φοσ)αμπρεναβίρη, Λοπιναβίρη, Ινδιναβίρη, Νελφίναβίρη, Σακίναβίρη, Τιπραναβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται τροποποιημένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (επαγωγή ή αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με οποιονδήποτε αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, με ή χωρίς ριτοναβίρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα.  (ισχυρή αναστολή του ενζύμου CYP3A4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Ροσουβαστατίνη 10 mg	ροσουβαστατίνη AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> 3,17 (2,57-3,91) ↑ ροσουβαστατίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί  (αναστολή του μεταφορέα OATP1B1/3, BCRP)	Τιτλοποιήστε προσεκτικά τη δόση της ροσουβαστατίνης και χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη αναγκαία δόση ενώ παρακολουθείτε ως προς την ασφάλεια όταν συγχορηγείται με το OLYSIO.
Πιταβαστατίνη Πραβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης και της πραβαστατίνης στο πλάσμα.  (αναστολή του μεταφορέα OATP1B1/3)	Τιτλοποιήστε προσεκτικά τη δόση της πιταβαστατίνης και της πραβαστατίνης και χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη αναγκαία δόση ενώ παρακολουθείτε ως προς την ασφάλεια όταν συγχορηγούνται με το OLYSIO.
Ατορβαστατίνη 40 mg	ατορβαστατίνη AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> 1,70 (1,42-2,04) ↑ ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί 2-OH-ατορβαστατίνη AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί  (αναστολή του μεταφορέα OATP1B1/3 και/ή του ενζύμου CYP3A4)  Αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης μπορεί να προκύψουν λόγω της αναστολής του OATP1B1 από την ατορβαστατίνη.	Τιτλοποιήστε προσεκτικά τη δόση της ατορβαστατίνης και χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη αναγκαία δόση ενώ παρακολουθείτε ως προς την ασφάλεια όταν συγχορηγείται με το OLYSIO.
Σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ σιμβαστατίνη C <sub>max</sub> 1,46 (1,17-1,82) ↑ σιμβαστατίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί οξύ σιμβαστατίνης AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ οξύ σιμβαστατίνης C <sub>max</sub> 3,03 (2,49-3,69) ↑ οξύ σιμβαστατίνης C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί  (αναστολή του μεταφορέα OATP1B1 και/ή του ενζύμου CYP3A4)	Τιτλοποιήστε προσεκτικά τη δόση της σιμβαστατίνης και χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη αναγκαία δόση ενώ παρακολουθείτε ως προς την ασφάλεια όταν συγχορηγείται με το OLYSIO.
Λοβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις της λοβαστατίνης στο πλάσμα.  (αναστολή του μεταφορέα OATP1B1 και/ή του ενζύμου CYP3A4)	Τιτλοποιήστε προσεκτικά τη δόση της λοβαστατίνης και χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη αναγκαία δόση ενώ παρακολουθείτε ως προς την ασφάλεια όταν συγχορηγείται με το OLYSIO.



Φλουβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Αιθινυλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη 0,035 mg μία φορά την ημέρα/ 1 mg μία φορά την ημέρα	αιθινυλοιστραδιόλη AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> 1,18 (1,09-1,27) ↑ αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> 1,00 (0,89-1,13) ↔ νορεθινδρόνη AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ νορεθινδρόνη C <sub>max</sub> 1,06 (0,99-1,14) ↔ νορεθινδρόνη C <sub>min</sub> 1,24 (1,13-1,35) ↑	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη 100 mg  εξατομικευμένη δόση για κάθε ασθενή <sup>4</sup>	κυκλοσπορίνη AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ κυκλοσπορίνη C <sub>max</sub> 1,16 (1,07-1,26) ↑ κυκλοσπορίνη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί σιμεπρεβίρη AUC 5,68 (3,58-9,00) ↑ <sup>6</sup> σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 4,53 (3,05-6,74) ↑ <sup>6</sup> σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί <sup>6</sup>  (αναστολή του OATP1B1/3, της P-gp και του CYP3A από την κυκλοσπορίνη)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του OLYSIO με κυκλοσπορίνη.
Τακρόλιμους 2 mg  εξατομικευμένη δόση για κάθε ασθενή <sup>4</sup>	τακρόλιμους AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ τακρόλιμους C <sub>max</sub> 0,76 (0,65-0,90) ↓ τακρόλιμους C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί σιμεπρεβίρη AUC 1,90 (1,37-2,63) ↑ <sup>7</sup> σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> 1,85 (1,40-2,46) ↑ <sup>7</sup> σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί <sup>7</sup>  (αναστολή του OATP1B1 από το τακρόλιμους)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε κανένα από τα δύο φάρμακα όταν το OLYSIO συγχορηγείται με το τακρόλιμους. Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του τακρόλιμους στο αίμα.
Σιρόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να προκύψουν ήπιες αυξήσεις ή μειώσεις των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο πλάσμα.	Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο αίμα.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Μεθαδόνη <sup>8</sup> 30-150 mg μία φορά την ημέρα, εξατομικευμένη δόση	R(-) μεθαδόνη AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) μεθαδόνη C <sub>max</sub> 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) μεθαδόνη C <sub>min</sub> 1,02 (0,93-1,12) ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βουπρενορφίνη Ναλοξόνη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5</b>		
Σιλденаφίλη Τανταλαφίλη Βαρδεναφίλη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να αναμένονται ήπιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των αναστολέων PDE-5.</p> <p>(αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο)</p> <p>Ήπιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της σιμπερεβίρης μπορεί να προκύψουν λόγω της ήπιας αναστολής του OATP1B1 από τη σιλденаφίλη.</p>	<p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το OLYSIO συγχωρηγείται με δόσεις σιλденаφίλης, βαρδεναφίλης, ή τανταλαφίλης που ενδείκνυνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.</p> <p>Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του αναστολέα της PDE-5 όταν το OLYSIO συγχωρηγείται με σιλденаφίλη ή τανταλαφίλη σε δόσεις χρόνιας χορήγησης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Εξετάστε το ενδεχόμενο έναρξης με τη χαμηλότερη δόση του αναστολέα της PDE-5 και αυξήστε όσο χρειάζεται, με την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.</p>
<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ</b>		
Μιδαζολάμη Από στόματος: 0,075 mg/kg Ενδοφλέβια: 0,025 mg/kg	<p>Από στόματος: μιδαζολάμη AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ μιδαζολάμη C<sub>max</sub> 1,31 (1,19-1,45) ↑ μιδαζολάμη C<sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί</p> <p>Ενδοφλέβια: μιδαζολάμη AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ μιδαζολάμη C<sub>max</sub> 0,78 (0,52-1,17) ↓ μιδαζολάμη C<sub>min</sub> δεν έχει μελετηθεί</p> <p>(ήπια αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν όταν χορηγήθηκε ενδοφλέβια καθώς η σιμπερεβίρη δεν αναστέλλει το ηπατικό CYP3A4.</p> <p>Συνιστάται προσοχή όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν με στενό θεραπευτικό δείκτη συγχωρηγείται από στόματος με το OLYSIO.</p>
Τριαζολάμη (από στόματος)	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να αναμένονται ήπιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της τριαζολάμης.</p> <p>(αναστολή του ενζύμου CYP3A4 στο έντερο)</p>	<p>Συνιστάται προσοχή όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν με στενό θεραπευτικό δείκτη συγχωρηγείται από στόματος με το OLYSIO.</p>
<b>ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ</b>		
Μεθυλφαινιδάτη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση.</p>	<p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.</p>

Η κατεύθυνση του βέλους (↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή) για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται σε διάστημα εμπιστοσύνης 90% με το γεωμετρικό μέσο λόγο να βρίσκεται εντός (↔), κάτω (↓) ή άνω (↑) του εύρους του 0,80 – 1,25.

- <sup>1</sup> Αυτή η μελέτη αλληλεπίδρασης πραγματοποιήθηκε με δόση υψηλότερη της συνιστώμενης δόσης για τη σιμεπρεβίρη αξιολογώντας τη μέγιστη επίδραση στο συγχορηγούμενο φάρμακο. Η σύσταση για τη δοσολογία αφορά στη συνιστώμενη δόση των 150 mg σιμεπρεβίρης μία φορά την ημέρα.
  - <sup>2</sup> Η αλληλεπίδραση μεταξύ της σιμεπρεβίρης και του φαρμακευτικού προϊόντος αξιολογήθηκε σε μία φάσης 2 φαρμακοκινητική μελέτη σε 20 ασθενείς με λοίμωξη HCV.
  - <sup>3</sup> Σύγκριση που βασίζεται σε ιστορικούς ελέγχους. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της σιμεπρεβίρης και του φαρμακευτικού προϊόντος αξιολογήθηκε σε μία υπομελέτη φαρμακοκινητικής στα πλαίσια μίας μελέτης φάσης 2 σε 22 ασθενείς με λοίμωξη HCV.
  - <sup>4</sup> Η δόση της σιμεπρεβίρης σε αυτή τη μελέτη αλληλεπίδρασης ήταν 50 mg όταν συγχορηγήθηκε σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, σε σύγκριση με 150 mg στην ομάδα θεραπείας που λάμβανε μόνο τη σιμεπρεβίρη.
  - <sup>5</sup> Εξατομικευμένη δόση για κάθε ασθενή κατά την κρίση του ιατρού, σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.
  - <sup>6</sup> Σύγκριση που βασίζεται σε ιστορικούς ελέγχους. Δεδομένα από μία φάσης 2 μελέτη σε 9 ασθενείς με λοίμωξη από HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος.
  - <sup>7</sup> Σύγκριση που βασίζεται σε ιστορικούς ελέγχους. Δεδομένα από μία φάσης 2 μελέτη σε 11 ασθενείς με λοίμωξη από HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος.
  - <sup>8</sup> Η αλληλεπίδραση μεταξύ της σιμεπρεβίρης και του φαρμακευτικού προϊόντος αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής σε ενήλικες εξαρτημένους από οπιοειδή υπό σταθερή θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη.
- \* Κετοκοναζόλη: εκκρεμεί περαιτέρω κατάταξη κατά ATC

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες με τη σιμεπρεβίρη σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Το OLYSIO πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εάν το όφελος δικαιολογεί τον κίνδυνο. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης.

Επειδή το OLYSIO πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της CHC, οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις που ισχύουν για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ισχύουν επίσης και για τη χρήση τους στη θεραπεία συνδυασμού με το OLYSIO (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σημαντικές τερατογενετικές και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις έχουν καταδειχθεί σε όλα τα ζωικά είδη που εκτέθηκαν στη ριμπαβίρη. Πρέπει να δίδεται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφεύγεται η κύηση σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβίρη και μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας με ριμπαβίρη για χρονικό διάστημα όπως ορίζεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβίρης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σιμεπρεβίρη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους σε περίοδο θηλασμού, η σιμεπρεβίρη ανιχνεύθηκε στο πλάσμα των αρουραίων που θηλάζαν πιθανώς λόγω της απέκκρισης της σιμεπρεβίρης μέσω του γάλακτος (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με το OLYSIO, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της σιμεπρεβίρης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το OLYSIO δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η θεραπεία συνδυασμού του OLYSIO με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της CHC μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενή να οδηγήσει και να χειριστεί μηχανήματα. Αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων σχετικά με την πιθανή επίδρασή τους στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της σιμεπρεβίρης βασίζεται σε δεδομένα από 580 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, οι οποίοι έλαβαν σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (συγκεντρωτικά δεδομένα από την κλινική μελέτη φάσης 2 HPC2002 και τις κλινικές μελέτες φάσης 3 HPC3017 και HPC3018), καθώς και σε δεδομένα από 1,486 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, οι οποίοι έλαβαν σιμεπρεβίρη (ή εικονικό φάρμακο) σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (συγκεντρωτικά δεδομένα από τις κλινικές μελέτες φάσης 2 C205 και C206 και τις κλινικές μελέτες φάσης 3 C208, C216 και HPC3007).

Το προφίλ ασφάλειας της σιμεπρεβίρης είναι συγκρίσιμο μεταξύ ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4 και ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη ή σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

##### *Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη*

Το προφίλ ασφάλειας της σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 με ή χωρίς κίρρωση βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από τη μελέτη φάσης 2 HPC2002 και τις μελέτες φάσης 3 HPC3017 και HPC3018, οι οποίες περιέλαβαν 472 ασθενείς που έλαβαν σιμεπρεβίρη με σοφοσμπουβίρη χωρίς ριμπαβιρίνη (155, 286 και 31 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 8, 12 ή 24 εβδομάδες, αντίστοιχα) και 108 ασθενείς που έλαβαν σιμεπρεβίρη με σοφοσμπουβίρη και ριμπαβιρίνη (54 ασθενείς σε κάθε ομάδα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 12 ή 24 εβδομάδες).

Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν βαθμού 1 όσον αφορά τη βαρύτητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 2 και 3 αναφέρθηκαν στο 3,5% (n = 10) και στο 0,3% (n = 1) των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 2 ή 3. Ένας ασθενής (3,2%) παρουσίασε μία ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 4 («αυξημένη χολερυθρινή αίματος»). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 5\%$  μετά από 12 ή 24 εβδομάδες θεραπείας) ήταν εξάνθημα, κνησμός, δυσκοιλιότητα και αντίδραση από φωτοευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε σε έναν ασθενή στην ομάδα θεραπείας των 12 εβδομάδων (0,3%) και σε κανέναν ασθενή στην ομάδα θεραπείας των 24 εβδομάδων.

##### *Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη*

Το προφίλ ασφάλειας της σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες φάσης 2 και τις μελέτες φάσης 3 C205, C206, C208, C216 και HPC3007, οι οποίες περιέλαβαν 924 ασθενείς που έλαβαν 150 mg σιμεπρεβίρης μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες και 540 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας των μελετών φάσης 3, η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων θεραπείας με τη σιμεπρεβίρη ήταν βαθμού 1 έως 2 ως προς τη βαρύτητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν στο 3,1% των ασθενών που λάμβαναν σιμεπρεβίρη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη έναντι του 0,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών σε θεραπεία με τη σιμεπρεβίρη (2 συμβάματα φωτοευαισθησίας που χρειάστηκαν νοσηλεία) και σε κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 5\%$ ) ήταν ναυτία, εξάνθημα, κνησμός, δύσπνοια, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος και αντίδραση από φωτοευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διακοπή της σιμεπρεβίρης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη στο 0,9% των ασθενών που λάμβαναν σιμεπρεβίρη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη ή σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη που αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 παρατίθενται στον πίνακα 5. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν με τη σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη ή σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη<sup>11</sup>**

SOC Κατηγορία συχνότητας	σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη		σιμεπρεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη N = 781
	12 εβδομάδες N = 286	24 εβδομάδες N = 31	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>			
πολύ συχνές			δύσπνοια*
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>			
πολύ συχνές			ναυτία
συχνές	δυσκοιλιότητα	δυσκοιλιότητα	δυσκοιλιότητα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>			
συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος*	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος*	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος*
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>			
πολύ συχνές		εξάνθημα*	εξάνθημα*, κνησμός*
συχνές	εξάνθημα*, κνησμός*, αντίδραση από φωτοευαισθησία*	κνησμός*, αντίδραση από φωτοευαισθησία*	αντίδραση από φωτοευαισθησία*

<sup>11</sup> Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη: συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες HPC2002, HPC3017 και HPC3018 (12 εβδομάδες) ή τη μελέτη HPC2002 (24 εβδομάδες). Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη: συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες φάσης 3 C208, C216 και HPC3007 (πρώτες 12 εβδομάδες των θεραπειών).

\* βλέπε παράγραφο στη συνέχεια για περαιτέρω λεπτομέρειες

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Εξάνθημα και κνησμός*

Τα περισσότερα περιστατικά εξανθήματος και κνησμού στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (βαθμού 1 ή 2).

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη: Εξάνθημα και κνησμός παρατηρήθηκαν στο 8,0% και 8,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 12,9% και 3,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες, αντίστοιχα (όλοι οι βαθμοί). Εξάνθημα βαθμού 3 αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,3%, ομάδα θεραπείας 12 εβδομάδων), το οποίο οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε εξάνθημα βαθμού 4. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε κνησμό βαθμού 3 ή 4. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία εξαιτίας κνησμού.

Στη μελέτη HPC2002, εξάνθημα (όρος ομάδας) αναφέρθηκε στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη χωρίς ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με το 20,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη με ριμπαβιρίνη.

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη: Κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων θεραπείας με σιμεπρεβίρη, εξάνθημα και κνησμός αναφέρθηκαν στο 21,3% και 21,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη, σε σύγκριση με το 16,6% και 14,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (όλοι οι βαθμοί, συγκεντρωτικά δεδομένα φάσης 3). Εξάνθημα ή κνησμός βαθμού 3 παρουσιάστηκε στο 0,5% και το 0,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη, αντίστοιχα. Διακοπή της σιμεπρεβίρης λόγω εξανθήματος ή κνησμού συνέβη στο 0,8% και 0,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη, σε σύγκριση με το 0,3% και 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

#### *Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος*

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της άμεσης και της έμμεσης χολερυθρίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη, οι οποίες ήταν κυρίως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης γενικά δεν συσχετίστηκαν με αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών και τα επίπεδα της χολερυθρίνης ομαλοποιήθηκαν μετά το τέλος της θεραπείας.

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη: «Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος» αναφέρθηκε στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το 3,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες (όλοι οι βαθμοί). «Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος» βαθμού 2 αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,3%) που έλαβε θεραπεία για 12 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά βαθμού 3. Ένας ασθενής (3,2%) που έλαβε θεραπεία για 24 εβδομάδες εμφάνισε σύμβαμα «αυξημένης χολερυθρίνης αίματος» βαθμού 4. Κανένας από τους ασθενείς δεν διέκοψε τη θεραπεία εξαιτίας «αυξημένης χολερυθρίνης αίματος».

Στη μελέτη HPC2002, αυξημένη χολερυθρίνη αναφέρθηκε στο 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη χωρίς ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με το 9,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη με ριμπαβιρίνη.

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη: Κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων θεραπείας με σιμεπρεβίρη, αναφέρθηκε «αυξημένη χολερυθρίνη αίματος» στο 7,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη, σε σύγκριση με το 2,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (όλοι οι βαθμοί, συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης 3). «Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος» βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε αντίστοιχα στο 2% και το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη (συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης 3). Η διακοπή της σιμεπρεβίρης λόγω «αυξημένης χολερυθρίνης αίματος» ήταν σπάνια (0,1%, n = 1).

#### *Αντιδράσεις από φωτοευαισθησία*

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη: Αντιδράσεις από φωτοευαισθησία αναφέρθηκαν στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη για 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το 6,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες (όλοι οι βαθμοί). Οι περισσότερες αντιδράσεις από φωτοευαισθησία ήταν ήπιας βαρύτητας (βαθμού 1). Αντιδράσεις από φωτοευαισθησία βαθμού 2 αναφέρθηκαν σε δύο ασθενείς (0,7%) που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν

αντιδράσεις από φωτοευαισθησία βαθμού 3 ή 4 και κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία εξαιτίας αντιδράσεων από φωτοευαισθησία.

Στη μελέτη HPC2002, αντιδράσεις από φωτοευαισθησία (όρος ομάδας) αναφέρθηκαν στο 7,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη χωρίς ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με το 5,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη και σοφοσμπουβίρη με ριμπαβιρίνη.

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη: Κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων θεραπείας με σιμεπρεβίρη, αναφέρθηκαν αντιδράσεις από φωτοευαισθησία στο 4,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε σύγκριση με το 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (όλοι οι βαθμοί, συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης 3). Οι περισσότερες αντιδράσεις από φωτοευαισθησία σε ασθενείς που έλαβαν σιμεπρεβίρη ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας (βαθμού 1 ή 2). Το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη εμφάνισαν σοβαρές αντιδράσεις που οδήγησαν σε νοσηλεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Δύσπνοια

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη: Κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας με σιμεπρεβίρη, αναφέρθηκε δύσπνοια στο 11,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη, σε σύγκριση με το 7,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (όλοι οι βαθμοί, συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης 3). Αναφέρθηκαν μόνο συμβάματα βαθμού 1 και 2 και δεν υπήρξαν συμβάματα που οδήγησαν σε διακοπή κανενός από τα φάρμακα της μελέτης. Σε ασθενείς ηλικίας > 45 ετών, αναφέρθηκε δύσπνοια στο 16,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε σύγκριση με το 9,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (όλοι οι βαθμοί, συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης 3).

#### Καρδιακές αρρυθμίες

Περιπτώσεις βραδυκαρδίας έχουν παρατηρηθεί όταν το OLYSIO χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη και ταυτοχρόνως με αμιωδαρόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.5).

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αμυλάσης και λιπάσης που προέκυψαν κατά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (πίνακας 6). Οι αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης ήταν παροδικές και κυρίως ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Οι αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης δεν συσχετίστηκαν με παγκρεατίτιδα.

**Πίνακας 6: Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αμυλάσης και λιπάσης που προέκυψαν κατά τη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν 12 ή 24 εβδομάδες θεραπείας με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (12 εβδομάδες: συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες HPC2002, HPC3017 και HPC3018, 24 εβδομάδες: μελέτη HPC2002)**

Εργαστηριακή παράμετρος	Εύρος τοξικότητας κατά ΠΟΥ <sup>1</sup>	12 εβδομάδες σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη N = 286 n (%)	24 εβδομάδες σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη N = 31 n (%)
Βιοχημική εξέταση			
Αμυλάση			
Βαθμού 1	≥ 1,1 έως ≤ 1,5 x ULN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Βαθμού 2	> 1,5 έως ≤ 2,0 x ULN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Βαθμού 3	> 2,0 έως ≤ 5,0 x ULN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Λιπάση			
Βαθμού 1	≥ 1,1 έως ≤ 1,5 x ULN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Βαθμού 2	> 1,5 έως ≤ 3,0 x ULN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Βαθμού 3	> 3,0 έως ≤ 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Βαθμού 4	> 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> χειρότεροι βαθμοί τοξικότητας 1 έως 4 κατά ΠΟΥ.  
ULN = Ανώτατο φυσιολογικό όριο

*Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη*  
Δεν υπήρξαν διαφορές στην αιμοσφαιρίνη, τα ουδετερόφιλα ή τα αιμοπετάλια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο, την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη παρέχονται στον πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που προέκυψαν κατά τη θεραπεία που παρατηρήθηκαν με υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης 3 C208, C216 και HPC3007, πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας)**

Εργαστηριακή παράμετρος	Εύρος τοξικότητας κατά WHO <sup>1</sup>	σιμεπρεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη N = 781 n (%)
Βιοχημική εξέταση		
Αλκαλική φωσφατάση		
Βαθμού 1	≥ 1,25 έως ≤ 2,50 x ULN	26 (3,3%)
Βαθμού 2	> 2,50 έως ≤ 5,00 x ULN	1 (0,1%)
Υπερχοληρυθριναιμία		
Βαθμού 1	≥ 1,1 έως ≤ 1,5 x ULN	208 (26,7%)
Βαθμού 2	> 1,5 έως ≤ 2,5 x ULN	143 (18,3%)
Βαθμού 3	> 2,5 έως ≤ 5,0 x ULN	32 (4,1%)
Βαθμού 4	> 5,0 x ULN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> χειρότεροι βαθμοί τοξικότητας 1 έως 4 κατά ΠΟΥ.  
ULN = Ανώτατο φυσιολογικό όριο (Upper Limit of Normal)

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV-1*

Το προφίλ ασφάλειας της σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη είναι συγκρίσιμο μεταξύ ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 με και χωρίς ταυτόχρονη λοίμωξη HIV-1.

##### *Ασιάτες ασθενείς*

Το προφίλ ασφάλειας του OLYSIO 150 mg σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη σε μία μελέτη φάσης 3 που διεξήχθη σε Ασιάτες ασθενείς στην Κίνα και στη Νότια Κορέα είναι συγκρίσιμο με μη Ασιάτες ασθενείς από τα συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών φάσης 3 πληθυσμού από παγκόσμιες μελέτες, εκτός από υψηλότερες συχνότητες των συμβάντων με «αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος» (βλέπε πίνακα 8).



<b>Πίνακας 8: Συμβάματα «Αυξημένης χολερυθρίνης αίματος» που παρατηρήθηκαν σε Ασιάτες ασθενείς από τη μελέτη φάσης 3 HPC3005 έναντι των συγκεντρωτικών δεδομένων των μελετών φάσης 3 C208, C216 και HPC3007 που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας)</b>				
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Μελέτη φάσης 3 σε Ασιάτες ασθενείς		Συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών φάσης 3	
	σιμεπρεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη N = 152 n (%)	εικονικό φάρμακο + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη N = 152 n (%)	σιμεπρεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη N = 781 n (%)	εικονικό φάρμακο + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη N = 397 n (%)
Όλοι οι βαθμοί	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Βαθμού 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Βαθμού 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Σχετιζόμενες διακοπές θεραπείας	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης σιμεπρεβίρης με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, οι αυξήσεις στην άμεση και την έμμεση χολερυθρίνη γενικά δεν συσχετίστηκαν με αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες και επανήλθαν στο φυσιολογικό μετά το τέλος της θεραπείας.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η έκθεση στη σιμεπρεβίρη είναι σημαντικά αυξημένη σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Παρατηρήθηκε μία τάση για υψηλότερη επίπτωση αυξημένων επιπέδων χολερυθρίνης με αυξημένη έκθεση της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα. Αυτές οι αυξήσεις στα επίπεδα της χολερυθρίνης δεν συσχετίστηκαν με κανένα ανεπιθύμητο εύρημα για την ηπατική ασφάλεια. Ωστόσο αναφορές ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού με OLYSIO έχουν ληφθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4). Έχει αναφερθεί υψηλότερη επίπτωση αναιμίας σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση, οι οποίοι έλαβαν σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμετων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία της υπερδοσολογίας με σιμεπρεβίρη σε ανθρώπους είναι περιορισμένη. Σε υγιή ενήλικα άτομα που έλαβαν εφάπαξ δόσεις έως και 600 mg ή δόσεις μία φορά την ημέρα έως και 400 mg για 5 ημέρες, και σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HCV που έλαβαν 200 mg μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνεπείς με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με τη συνιστώμενη δόση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με OLYSIO. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με OLYSIO, συνιστάται να χρησιμοποιηθούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα και να γίνει παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

Η σιμεπρεβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, συνεπώς η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να οδηγήσει σε σημαντική απομάκρυνση της σιμεπρεβίρης (βλέπε παράγραφο 5.2).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά άμεσης δράσης, κωδικός ATC: J05AE14.

#### Μηχανισμός δράσης

Η σιμεπρεβίρη είναι ένας ειδικός αναστολέας της πρωτεάσης σερίνης NS3/4A του HCV, η οποία είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιού. Σε ένα βιοχημικό προσδιορισμό, η σιμεπρεβίρη ανέστειλε την πρωτεολυτική δραστηριότητα των NS3/4A πρωτεασών του ανασυνδυασμένου γονότυπου 1a και 1b του HCV, με διάμεσες τιμές  $K_i$  0,5 nM και 1,4 nM, αντίστοιχα.

#### Αντι-ική δραστηριότητα *in vitro*

Οι διάμεσες τιμές  $EC_{50}$  και  $EC_{90}$  της σιμεπρεβίρης έναντι του ρεπλικονίου του HCV γονότυπου 1b ήταν 9,4 nM (7,05 ng/ml) και 19 nM (14,25 ng/ml), αντίστοιχα. Τα χιμαιρικά ρεπλικόνια που φέρουν αλληλουχίες NS3 που προήλθαν από ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1a και γονότυπου 1b οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης επέδειξαν διάμεση πολλαπλάσια μεταβολή (FC) στις τιμές  $EC_{50}$  της σιμεπρεβίρης κατά 1,4 (N = 78) και 0,4 (N = 59) σε σύγκριση με το ρεπλικόνιο αναφοράς του γονότυπου 1b, αντίστοιχα. Απομονωμένα στελέχη γονότυπων 1a και 1b με πολυμορφισμό Q80K κατά την έναρξη οδήγησαν σε διάμεση FC της  $EC_{50}$  της σιμεπρεβίρης ίση με 11 (N = 33) και 8,4 (N = 2), αντίστοιχα. Οι διάμεσες τιμές FC της σιμεπρεβίρης έναντι των απομονωμένων στελεχών γονότυπου 2 και γονότυπου 3 που ελέγχθηκαν κατά την έναρξη ήταν 25 (N = 4) και 1.014 (N = 2), αντίστοιχα. Οι διάμεσες τιμές FC της σιμεπρεβίρης έναντι των απομονωμένων στελεχών γονότυπου 4a, γονότυπου 4d και γονότυπου 4 άλλου υποτύπου που ελέγχθηκαν κατά την έναρξη ήταν 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) και 0,8 (N = 29), αντίστοιχα. Η παρουσία 50% ανθρώπινου ορού μείωσε τη δραστηριότητα της σιμεπρεβίρης έναντι του ρεπλικονίου κατά 2,4 φορές. Ο *in vitro* συνδυασμός της σιμεπρεβίρης με ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη, αναστολείς NS5A ή NS5B οδήγησε σε αθροιστικές ή συνεργιστικές επιδράσεις.

#### Αντι-ική δραστηριότητα *in vivo*

Τα δεδομένα από βραχυχρόνια μονοθεραπεία με σιμεπρεβίρη από τις μελέτες C201 (γονότυπος 1) και C202 (γονότυποι 2, 3, 4, 5 και 6) σε ασθενείς που έλαβαν 200 mg σιμεπρεβίρης μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

**Πίνακας 9: Αντι-ική δραστηριότητα μονοθεραπείας με σιμεπρεβίρη 200 mg (μελέτες C201 και C202)**

Γονότυπος	Μέση (SE) μεταβολή στο HCV RNA την ημέρα 7/8 ( $\log_{10}$ IU/mL)
Γονότυπος 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Γονότυπος 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Γονότυπος 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Γονότυπος 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Γονότυπος 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Γονότυπος 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Αντοχή

##### Αντοχή σε κυτταρική καλλιέργεια

Η αντοχή στη σιμεπρεβίρη χαρακτηρίστηκε σε κύτταρα που περιείχαν ρεπλικόνια του HCV γονότυπου 1a και 1b. Ενενήντα έξι τοις εκατό των ρεπλικονίων του HCV γονότυπου 1 που επιλέχθηκαν από τη σιμεπρεβίρη έφεραν μία ή πολλαπλές υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 43, 80, 155, 156, και/ή 168 της NS3 πρωτεάσης, με τις υποκαταστάσεις στη θέση D168 της NS3 να είναι οι πιο συχνά παρατηρούμενες (78%). Επιπρόσθετα, αξιολογήθηκε η αντοχή στη σιμεπρεβίρη σε ρεπλικόνια του HCV γονότυπου 1a και 1b με προσδιορισμούς που χρησιμοποίησαν κατευθυνόμενα ως προς τη θέση μεταλλαξιγόνα και χιμαιρικά ρεπλικόνια που έφεραν αλληλουχίες NS3 σε στελέχη

που είχαν απομονωθεί κλινικά. Οι υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 43, 80, 122, 155, 156, και 168 της NS3 μείωσαν *in vitro* τη δραστηριότητα της σιμπερεβίρης. Υποκαταστάσεις όπως D168V ή A, και R155K συνήθως συνδέθηκαν με μεγάλες μειώσεις στην ευαισθησία στη σιμπερεβίρη *in vitro* (FC στην EC<sub>50</sub> > 50), ενώ άλλες υποκαταστάσεις όπως Q80K ή R, S122R, και D168E παρουσίασαν χαμηλό επίπεδο αντοχής *in vitro* (FC στην EC<sub>50</sub> μεταξύ 2 και 50). Άλλες υποκαταστάσεις όπως Q80G ή L, S122G, N ή T δεν μείωσαν τη δραστηριότητα της σιμπερεβίρης (FC στην EC<sub>50</sub> ≤ 2).

Υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 80, 122, 155, και/ή 168 της NS3, σχετίστηκαν *in vitro* με χαμηλό επίπεδο αντοχής στη σιμπερεβίρη όταν συνέβαιναν μεμονωμένα και με μειωμένη δραστηριότητα της σιμπερεβίρης κατά περισσότερο από 50 φορές όταν παρουσιάζονταν σε συνδυασμό.

#### Αντοχή σε κλινικές μελέτες

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 150 mg σιμπερεβίρης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 (μελέτες C205, C206, C208, C216, HPC3007), οι εμφανιζόμενες υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 80, 122, 155 και/ή 168 της NS3 παρατηρήθηκαν στους 180 από τους 197 (91%) ασθενείς. Οι υποκαταστάσεις D168V και R155K μόνες τους ή σε συνδυασμούς με άλλες μεταλλάξεις στις θέσεις αυτές εμφανίστηκαν πιο συχνά (πίνακας 10). Οι περισσότερες από αυτές τις εμφανιζόμενες υποκαταστάσεις έχουν δείξει ότι μειώνουν τη δραστηριότητα της σιμπερεβίρης έναντι του HCV σε προσδιορισμούς που έγιναν σε κυτταρικές καλλιέργειες ρεπλικονίων.

Σε ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR παρατηρήθηκαν, ειδικά για τους υπότυπους του γονότυπου 1 του HCV, επαναλαμβανόμενα μοτίβα υποκαταστάσεων αμινοξέων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία με σιμπερεβίρη. Οι ασθενείς με HCV γονότυπου 1a εμφάνισαν κυρίως την R155K μόνη της ή σε συνδυασμό με υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 80, 122 και/ή 168 της NS3, ενώ οι ασθενείς με HCV γονότυπου 1b εμφάνισαν πιο συχνά υποκατάσταση D168V (πίνακας 10). Σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1a με υποκατάσταση αμινοξέος Q80K κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε εμφάνιση υποκατάστασης R155K πιο συχνά κατά την αποτυχία.

**Πίνακας 10: Υποκαταστάσεις αμινοξέων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία σε συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης 2 και φάσης 3: ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR με 150 mg σιμπερεβίρης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη**

Υποκαταστάσεις αμινοξέων στην NS3 που προέκυψαν κατά τη θεραπεία	Όλοι οι γονότυποι HCV N = 197 % (n)	Γονότυπος 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Γονότυπος 1b N = 81 % (n)
Οποιαδήποτε υποκατάσταση στη θέση 43, 80, 122, 155, 156, ή 168 <sup>2</sup> της NS3	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Λιγότερο από 10%	Λιγότερο από 10%	Λιγότερο από 10%

- <sup>1</sup> Μπορεί να περιλαμβάνει λίγους ασθενείς με HCV μη γονότυπου 1a/1b.
  - <sup>2</sup> Μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες υποκαταστάσεις (συμπεριλαμβάνει τις συνδυασμένες περιπτώσεις).
  - <sup>3</sup> Οι υποκαταστάσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε συνδυασμούς με άλλες υποκαταστάσεις που εμφανίστηκαν σε μία ή περισσότερες από τις θέσεις 80, 122, 155 και/ή 168 της NS3.
  - <sup>4</sup> Ασθενείς με αυτούς τους συνδυασμούς περιλαμβάνονται επίσης σε άλλες σειρές που περιγράφουν τις μεμονωμένες υποκαταστάσεις. Το X αντιπροσωπεύει πολλαπλά αμινοξέα. Άλλες διπλές ή τριπλές μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν με χαμηλότερες συχνότητες.
  - <sup>5</sup> Δύο ασθενείς εμφάνισαν μεμονωμένη υποκατάσταση I170T.
- Na σημειωθεί ότι υποκαταστάσεις στις θέσεις 43 και 156 της NS3 σχετιζόμενες με μειωμένη δραστικότητα της σιμεπρεβίρης *in vitro* δεν παρατηρήθηκαν κατά τη στιγμή της αποτυχίας.

Στη μελέτη HPC3011 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4, οι 28 από τους 32 (88%) ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR είχαν υποκαταστάσεις αμινοξέων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία στις θέσεις 80, 122, 155, 156 και/ή 168 (κυρίως υποκαταστάσεις στη θέση 168, 24 από 32 [75%] ασθενείς) της NS3, παρόμοιες με τις υποκαταστάσεις αμινοξέων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1.

Η πλειοψηφία των ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 ή 24 εβδομάδες και δεν πέτυχαν SVR λόγω ιολογικών αιτιών, για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα αλληλουχίας, εμφάνισαν κατά τη θεραπεία υποκαταστάσεις αμινοξέων NS3 στη θέση 168 και/ή υποκαταστάσεις αμινοξέων R155K: 5 από 6 ασθενείς στη μελέτη HPC2002, 1 από 3 ασθενείς στη μελέτη HPC3017 και 11 από 13 ασθενείς στη μελέτη HPC3018. Οι εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία υποκαταστάσεις αμινοξέων NS3 ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR μετά από θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Δεν παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις αμινοξέων NS5B κατά τη θεραπεία που να σχετίζονταν με αντοχή στη σοφοσμπουβίρη σε ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR μετά από θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 ή 24 εβδομάδες.

#### *Επιμονή υποκαταστάσεων που σχετίζονται με αντοχή*

Η επιμονή των ανθεκτικών στη σιμεπρεβίρη υποκαταστάσεων αμινοξέων της NS3 αξιολογήθηκε μετά την αποτυχία της θεραπείας.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών που έλαβαν 150 mg σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη στις ελεγχόμενες μελέτες φάσης 2 και φάσης 3, μεταλλαγμένα, ανθεκτικά, στη σιμεπρεβίρη, στελέχη που προέκυψαν κατά τη θεραπεία, δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμα σε 90 από τους 180 ασθενείς (50%) στο τέλος των μελετών μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 28 εβδομάδων (εύρος 0-70 εβδομάδες). Σε 32 από τους 48 ασθενείς (67%) που εμφάνισαν μεμονωμένα D168V και στους 34 από τους 66 (52%) ασθενείς που εμφάνισαν μεμονωμένα R155K, το αντίστοιχα μεταλλαγμένα στελέχη που εμφανίστηκαν δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμα στο τέλος των μελετών.

Δεδομένα από μία 3 ετή μελέτη παρακολούθησης, σε ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη σε προηγούμενη μελέτη φάσης 2 ή φάσης 3, έδειξαν ότι στο 86% (37/43) αυτών των ασθενών οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν κατά τη στιγμή της αποτυχίας στην προηγούμενη μελέτη δεν ανιχνεύονταν πλέον μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 180 εβδομάδων (εύρος 47-230 εβδομάδες) (μελέτη HPC3002).

Η μακροπρόθεσμη κλινική επίπτωση της εμφάνισης ή της επιμονής των υποκαταστάσεων που σχετίζονται με αντοχή στη σιμεπρεβίρη είναι άγνωστη.

#### *Επίδραση των αρχικών πολυμορφισμών του HCV στην ανταπόκριση στη θεραπεία*

Διεξήχθησαν αναλύσεις ώστε να διερευνηθεί ο συσχετισμός μεταξύ των υποκαταστάσεων αμινοξέων (πολυμορφισμών) που συμβαίνουν με φυσικό τρόπο στην NS3/4A και υπάρχουν κατά την έναρξη, και του αποτελέσματος της θεραπείας.

Οι πολυμορφισμοί που υπάρχουν κατά την έναρξη στις θέσεις 43, 80, 122, 155, 156, και/ή 168 της NS3, οι οποίοι σχετίζονται με μειωμένη δραστικότητα της σιμεπρεβίρης *in vitro*, δεν ήταν γενικά

συχνοί (1,3%) σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (n = 2.007, συγκεντρωτικές μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη) με την εξαίρεση της υποκατάστασης Q80K σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a που παρατηρήθηκε στο 30% των ασθενών με HCV γονότυπου 1a και στο 0,5% των ασθενών με HCV γονότυπου 1b. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός ήταν χαμηλότερος, 19% (73/377) σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1a και 0,3% (3/877) σε γονότυπου 1b.

Ο πολυμορφισμός Q80K δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4.

Η παρουσία του Q80K κατά την έναρξη συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά SVR σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1a που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (πίνακες 19, 21, 22).

#### Διασταυρούμενη αντοχή

Ορισμένες από τις υποκαταστάσεις αμινοξέων της NS3 που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και εντοπίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR σε κλινικές μελέτες (π.χ., R155K) έχει καταδειχθεί ότι μειώνουν τη δραστηριότητα της τελαπρεβίρης, της μποσεπρεβίρης, και άλλων αναστολέων πρωτεάσης NS3/4A κατά του HCV. Η επίδραση της προηγούμενης έκθεσης στη σιμεπρεβίρη σε ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR στην αποτελεσματικότητα επακόλουθων σχημάτων θεραπείας για τον HCV που βασίζονται σε αναστολείς πρωτεάσης NS3/4A δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της σιμεπρεβίρης σε ασθενείς με ιστορικό έκθεσης στους αναστολείς πρωτεάσης NS3/4A, τελαπρεβίρη ή μποσεπρεβίρη.

Δεν αναμένεται η εμφάνιση διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ αντι-ικών παραγόντων άμεσης δράσης που έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Τα μεταλλαγμένα στελέχη που ήταν ανθεκτικά στη σιμεπρεβίρη και μελετήθηκαν παρέμειναν ευαίσθητα στους αντιπροσωπευτικούς νουκλεοσιδικούς και μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς πολυμεράσης του HCV, και στους αναστολείς NS5A. Τα μεταλλαγμένα στελέχη που φέρουν υποκαταστάσεις αμινοξέων που προσδίδουν μειωμένη ευαισθησία στους αναστολείς NS5A (L31F/V, Y93C/H), στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς πολυμεράσης (S282T) και στους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς πολυμεράσης (C316N, M414I/L, P495A) παρέμειναν ευαίσθητα στη σιμεπρεβίρη *in vitro*.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο σε όλες τις μελέτες και ορίστηκε ως HCV RNA μικρότερο από το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) ανιχνεύσιμο ή μη ανιχνεύσιμο 12 εβδομάδες (SVR12) ή 24 εβδομάδες (SVR24) μετά το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας (μελέτες C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 και HPC3011) ή μετά το πραγματικό τέλος της θεραπείας (μελέτες HPC2014, HPC3017, HPC3018 και HPC3021) (LLOQ 25 IU/ml και όριο ανίχνευσης 15 IU/ml, εκτός από τις μελέτες HPC2014 και HPC3021 όπου το LLOQ και το όριο ανίχνευσης ήταν 15 IU/ml).

Οι ασθενείς είχαν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης), HCV RNA τουλάχιστον 10.000 IU/ml, και ηπατική ιστοπαθολογία που ήταν συμβατή με χρόνια ηπατίτιδα C (CHC) (εάν ήταν διαθέσιμη).

#### Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη

Η αποτελεσματικότητα της σιμεπρεβίρης (150 mg μία φορά την ημέρα) ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος χωρίς ιντερφερόνη (σοφοσμπουβίρη, 400 mg μία φορά την ημέρα) αξιολογήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 ή 4, οι οποίοι είτε δεν είχαν, είτε είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία (ύστερα από προηγούμενη θεραπεία που βασιζόταν στην ιντερφερόνη) (πίνακας 11).

**Πίνακας 11: Μελέτες που διεξήχθησαν με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη: πληθυσμός και σύνοψη του σχεδιασμού της μελέτης**

Μελέτη <sup>1</sup>	Πληθυσμός	Αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν	Σύνοψη του σχεδιασμού της μελέτης
HPC3017 (OPTIMIST-1, Φάσης 3)	Ασθενείς γονότυπου 1, που δεν είχαν ή είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>2</sup> , χωρίς κίρρωση	310	8 ή 12 εβδομάδες SMV + σοφοσμπουβίρη
HPC3018 (OPTIMIST-2, Φάσης 3)	Ασθενείς γονότυπου 1, που δεν είχαν ή είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>2</sup> , με αντιρροπούμενη κίρρωση	103	12 εβδομάδες SMV + σοφοσμπουβίρη
HPC2002 (COSMOS, Φάσης 2)	Ασθενείς γονότυπου 1, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ή είχαν μηδενική ανταπόκριση <sup>3</sup> , με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	167	12 ή 24 εβδομάδες SMV + σοφοσμπουβίρη, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS, Φάσης 2)	Ασθενείς γονότυπου 4, που δεν είχαν ή είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>2</sup> , με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	63	Ασθενείς χωρίς κίρρωση: 8 ή 12 εβδομάδες SMV + σοφοσμπουβίρη, Ασθενείς με κίρρωση: 12 εβδομάδες SMV + σοφοσμπουβίρη
HPC3021 (PLUTO, Φάσης 3)	Ασθενείς γονότυπου 4, που δεν είχαν ή είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>2</sup> , με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	40	12 εβδομάδες SMV + σοφοσμπουβίρη

SMV = σιμεπρεβίρη.

<sup>1</sup> Ανοικτές, τυχαιοποιημένες, εκτός από τις μελέτες HPC3018 και HPC3021 οι οποίες ήταν μονού σκέλους, καθώς και της μελέτης HPC2014 η οποία ήταν μερικώς τυχαιοποιημένη.

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει ασθενείς με υποτροπή, μερική και μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη), με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

<sup>3</sup> Σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

<sup>4</sup> Βασισόμενη στο σωματικό βάρος, δις ημερησίως χορηγούμενη ριμπαβιρίνη, σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

**Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με HCV γονότυπου 1**

**OPTIMIST-1 και OPTIMIST-2**

Στις μελέτες HPC3017 (OPTIMIST-1) και HPC3018 (OPTIMIST-2), οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη διάρκειας 8 εβδομάδων (HPC3017 μόνο) ή 12 εβδομάδων (HPC3017 και HPC3018) (βλέπε πίνακα 11). Στη μελέτη HPC3017 εντάχθηκαν ασθενείς χωρίς κίρρωση. Στη μελέτη HPC3018 εντάχθηκαν ασθενείς με κίρρωση (πίνακας 12).

**Πίνακας 12: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά αναφοράς (μελέτες HPC3017 και HPC3018)**

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Ηλικία (έτη)		
διάμεση τιμή (εύρος)	56 (19-70)	58 (29-69)
% άνω των 65 ετών	6%	6%
Άνδρες	55%	81%
Φυλή		
Λευκή	80%	81%
Μαύρη/Αφροαμερικανική	18%	19%

Ισπανόφωνοι	16%	16%
ΔΜΣ ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Διάμεσα αρχικά επίπεδα HCV RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	6,8	6,8
Παρουσία κίρρωσης		
χωρίς κίρρωση	100%	0%
με κίρρωση	0%	100%
Ιστορικό προηγούμενων θεραπειών		
Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία	70%	49%
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>1</sup>	30%	51%
Γονότυπος <i>IL28B</i>		
CC	27%	28%
μη-CC	73%	72%
Γονότυπος/υπότυπος HCV και παρουσία πολυμορφισμού Q80K στην έναρξη της μελέτης σε HCV γονότυπου 1a		
HCV γονότυπου 1a με Q80K	75%	70%
HCV γονότυπου 1b	41%	47%
	25%	30%

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει ασθενείς με υποτροπή, μερική και μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη), με ή χωρίς ριμπαβιρίνη και ασθενείς χωρίς ανοχή στην ιντερφερόνη.

Το συνολικό ποσοστό SVR12 για ασθενείς χωρίς κίρρωση που έλαβαν θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη ήταν 83% (128/155). Όλοι οι ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 είχαν ιολογική υποτροπή (17%, 27/155). Τα ποσοστά ανταπόκρισης για τους ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη διάρκειας 12 εβδομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα 13.

**Πίνακας 13: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη (μελέτες HPC3017 και HPC3018)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	Ασθενείς χωρίς κίρρωση N = 155 % (n/N)	Ασθενείς με κίρρωση N = 103 % (n/N)
<b>SVR12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Αποτέλεσμα για τους ασθενείς χωρίς SVR12</b>		
Αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Ιολογική υποτροπή	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες</b>		
Ιστορικό προηγούμενων θεραπειών		
Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία	97% (112/115)	88% (44/50)
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
Γονότυπος/υπότυπος HCV και παρουσία πολυμορφισμού Q80K στην έναρξη της μελέτης σε HCV γονότυπου 1a		
Γονότυπος 1a με Q80K	97% (112/116)	83% (60/72)
χωρίς Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
Γονότυπος 1b	97% (68/70)	92% (35/38)
	97% (38/39)	84% (26/31)

- <sup>1</sup> Ανώτερο σε σύγκριση με το ιστορικό ποσοστό από ομάδες ελέγχου (ιστορικά ποσοστά SVR από εγκεκριμένες θεραπείες συνδυασμού αντι-ικών άμεσης δράσης με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη).
- <sup>2</sup> Από τους 3 ασθενείς με αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι 2 ασθενείς εμφάνισαν ιολογική διαφυγή και ο ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία πρόωγα εξαιτίας ανεπιθύμητης ενέργειας.
- <sup>3</sup> Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής υπολογίζονται με παρανομαστή τους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (ή μη επιβεβαιωμένο ανιχνεύσιμο) HCV RNA στο EOT.
- <sup>4</sup> Περιλαμβάνει ασθενείς με υποτροπή, μερική και μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη), με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

## COSMOS

Στη μελέτη HPC2002 (COSMOS), ασθενείς που είχαν προηγουμένως μηδενική ανταπόκριση με βαθμολογία METAVIR για την ίνωση F0-F2, ή ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και ασθενείς που είχαν προηγουμένως μηδενική ανταπόκριση με βαθμολογία METAVIR για την ίνωση F3-F4 και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, έλαβαν θεραπεία για 12 ή 24 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (βλέπε πίνακα 11). Οι 167 ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν διάμεση ηλικία τα 57 έτη (εύρος 27 έως 70 έτη, με το 5% άνω των 65 ετών), το 64% ήταν άνδρες, το 81% ήταν λευκοί, το 19% μαύροι ή αφρο-αμερικανοί και το 21% Ισπανικής καταγωγής και το 37% είχαν ΔΜΣ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Το διάμεσο επίπεδο HCV RNA κατά την έναρξη ήταν  $6,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$ . Το 75% δεν είχαν κίρρωση (βαθμολογία METAVIR για την ίνωση F0-3) και το 25% είχαν κίρρωση (βαθμολογία METAVIR για την ίνωση F4). Το 78% είχαν HCV γονότυπου 1a και από αυτούς το 45% είχαν πολυμορφισμό Q80K κατά την έναρξη, το 22% είχαν HCV γονότυπου 1b, το 86% είχαν μη-CC αλληλία *IL28B* (CT ή TT). Το 76% είχαν προηγουμένως μηδενική ανταπόκριση στην πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη και το 24% δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης για τους ασθενείς χωρίς κίρρωση (βαθμολογίες METAVIR F0-3) που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Η παράταση της θεραπείας σε 24 εβδομάδες δεν οδήγησε σε αύξηση των ποσοστών ανταπόκρισης σε σύγκριση με τη θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων. Η χρήση ριμπαβιρίνης και η κατάσταση ως προς τη λήψη προηγούμενης θεραπείας (ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και ασθενείς που είχαν προηγουμένως μηδενική ανταπόκριση) δεν επηρέασαν το αποτέλεσμα της θεραπείας. Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν παρόμοιο σε ασθενείς που έλαβαν σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης για τους ασθενείς με κίρρωση (βαθμολογία METAVIR F4) που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη διάρκειας 12 ή 24 εβδομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα 15.

**Πίνακας 14: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 χωρίς κίρρωση που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (μελέτη HPC2002)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη N = 21 % (n/N)	σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη + ριμπαβιρίνη N = 43 % (n/N)
<b>SVR12</b>	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Αποτέλεσμα για τους ασθενείς χωρίς SVR12</b>		
Αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας	0% (0/21)	0% (0/43)
Ιολογική υποτροπή <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής υπολογίζονται με παρανομαστή τους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά το EOT και με τουλάχιστον μία επαναξιολόγηση του HCV RNA.



**Πίνακας 15: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 με κίρρωση που έλαβαν θεραπεία για 12 ή 24 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (μελέτη HPC2002)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	12 εβδομάδες		24 εβδομάδες	
	σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη N = 7 % (n/N)	σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη + ριμπαβιρίνη N = 11 % (n/N)	σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη N = 10 % (n/N)	σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη + ριμπαβιρίνη N = 13 % (n/N)
<b>SVR12</b>	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Αποτέλεσμα για τους ασθενείς χωρίς SVR12</b>				
Αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Ιολογική υποτροπή <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Ο ένας ασθενής με αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας διέκοψε τη θεραπεία πρώιμα εξαιτίας ανεπιθύμητης ενέργειας.

<sup>2</sup> Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής υπολογίζονται με παρανομαστή τους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά το EOT και με τουλάχιστον μία επαναξιολόγηση του HCV RNA.

#### Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες με HCV γονότυπου 4

Στη μελέτη HPC2014 (OSIRIS), οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη για 8 εβδομάδες (ασθενείς χωρίς κίρρωση) ή για 12 εβδομάδες (ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση) (βλέπε πίνακα 11). Οι 63 ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν διάμεση ηλικία τα 51 έτη (εύρος 24 έως 68 έτη, με το 2% άνω των 65 ετών). Το 54% ήταν άνδρες, το 43% είχαν ΔΜΣ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, το διάμεσο επίπεδο HCV RNA στην έναρξη της μελέτης ήταν 6,01 log<sub>10</sub> IU/ml, το 37% είχαν κίρρωση, το 30% είχαν HCV γονότυπου 4a και το 56% HCV γονότυπου 4c ή 4d. Το 79% είχαν μη-CC αλληλία IL28B (CT ή TT). Το 52% δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και το 48% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Στη μελέτη HPC3021 (PLUTO), οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (βλέπε πίνακα 11). Οι 40 ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν διάμεση ηλικία τα 51 έτη (εύρος 29 έως 69 έτη, με το 5% άνω των 65 ετών). Το 73% ήταν άνδρες, το 18% είχαν ΔΜΣ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, το διάμεσο επίπεδο HCV RNA στην έναρξη της μελέτης ήταν 6,35 log<sub>10</sub> IU/ml, το 18% είχαν κίρρωση, το 25% είχαν HCV γονότυπου 4a και το 73% HCV γονότυπου 4d. Το 85% είχαν μη-CC αλληλία IL28B (CT ή TT). Το 33% δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και το 68% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Το συνολικό ποσοστό SVR12 για ασθενείς χωρίς κίρρωση που έλαβαν θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη ήταν 75% (15/20). Όλοι οι ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 είχαν ιολογική υποτροπή (25%, 5/20). Όλοι οι ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη πέτυχαν SVR12 (πίνακας 16).

**Πίνακας 16: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4 που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη + σοφοσμπουβίρη (μελέτες HPC2014 και HPC3021)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	Μελέτη HPC2014 N = 43 % (n/N)	Μελέτη HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
χωρίς κίρρωση	100% (20/20)	100% (33/33)
με κίρρωση	100% (23/23)	100% (7/7)

Σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη

Η αποτελεσματικότητα της σιμεπρεβίρης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη αξιολογήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 ή 4, με ή χωρίς ταυτόχρονη λοίμωξη από τον HIV-1, οι οποίοι είτε δεν είχαν, είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (μετά από προηγούμενη θεραπεία με βάση την ιντερφερόνη) (πίνακες 17 και 18).

**Πίνακας 17: Μελέτες που διεξήχθησαν με σιμεπρεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη: πληθυσμός και σύνοψη του σχεδιασμού της μελέτης**

Μελέτη <sup>1</sup>	Πληθυσμός	Αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν	Σύνοψη του σχεδιασμού της μελέτης
C208 - C216 (QUEST-1 και QUEST-2, Φάσης 3)	Ασθενείς γονότυπου 1, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	785	12 εβδομάδες SMV + peg-IFN-alfa + RBV, και στη συνέχεια 12 ή 36 εβδομάδες peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> <u>ομάδα ελέγχου:</u> 48 εβδομάδες εικονικό φάρμακο + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE, Φάσης 3)	Ασθενείς γονότυπου 1, με προηγούμενη υποτροπή <sup>2</sup> , με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	393	
C206 (ASPIRE, Φάσης 2)	Ασθενείς γονότυπου 1, που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>4</sup> , με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	462	12, 24 ή 48 εβδομάδες SMV σε συνδυασμό με peg-IFN-alfa + RBV ή 48 εβδομάδες <u>ομάδα ελέγχου:</u> 48 εβδομάδες εικονικό φάρμακο + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Φάση 3)	Ασθενείς γονότυπου 1, που είτε δεν είχαν, είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>4</sup> , με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/HIV-1, με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	106	<u>Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ή ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή χωρίς κίρρωση:</u> 12 εβδομάδες SMV + peg-IFN-alfa + RBV, και στη συνέχεια 12 ή 36 εβδομάδες peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> <u>Ασθενείς χωρίς προηγούμενη ανταπόκριση (ασθενείς με μερική και μηδενική ανταπόκριση) χωρίς κίρρωση και όλοι οι ασθενείς με κίρρωση που είτε δεν είχαν, είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία:</u> 12 εβδομάδες SMV + peg-IFN-alfa + RBV, και στη συνέχεια 12 ή 36 εβδομάδες peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE, Φάσης 3)	Ασθενείς γονότυπου 4, που είτε δεν είχαν, είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία <sup>4</sup> , με αντιρροπούμενη κίρρωση ή χωρίς κίρρωση	107	<u>Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ή ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή:</u> 12 εβδομάδες SMV + peg-IFN-alfa + RBV, και στη συνέχεια 12 ή 36 εβδομάδες peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> <u>ασθενείς χωρίς προηγούμενη ανταπόκριση (ασθενείς με μερική και μηδενική ανταπόκριση):</u> 12 εβδομάδες SMV + peg-IFN-alfa + RBV, και στη συνέχεια 12 ή 36 εβδομάδες peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα, RBV = ριμπαβιρίνη (βασισζόμενη στο σωματικό βάρος, δις ημερησίως δοσολογία ριμπαβιρίνης, σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης), SMV = σιμπεπρεβίρη

- <sup>1</sup> Διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, εκτός από τις μελέτες C212 και HPC3011, οι οποίες ήταν ανοικτές, μονού σκέλους μελέτες.
- <sup>2</sup> Ασθενείς με υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με βάση την ιντερφερόνη.
- <sup>3</sup> Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη ήταν κατευθυνόμενη από την ανταπόκριση. Η προγραμματισμένη συνολική διάρκεια της θεραπείας για τον HCV ήταν 24 εβδομάδες εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας πληρούνταν τα ακόλουθα οριζόμενα από το πρωτόκολλο κριτήρια κατευθυνόμενης από την ανταπόκριση θεραπείας: HCV RNA < 25 IU/ml ανιχνεύσιμο ή μη ανιχνεύσιμο την εβδομάδα 4 ΚΑΙ μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την εβδομάδα 12. Χρησιμοποιήθηκαν κανόνες διακοπής της θεραπείας για τον HCV ώστε να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς με ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα διέκοπταν τη θεραπεία εγκαίρως.
- <sup>4</sup> Περιλαμβάνονται ασθενείς με υποτροπή και ασθενείς με μερική και μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη.

**Πίνακας 18: Μελέτες που διεξήχθησαν με σιμπεπρεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη: δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά αναφοράς**

	Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες C208 και C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212 <sup>1</sup> N = 106	HPC3011 N = 107
<b>Ηλικία (έτη)</b>					
διάμεση τιμή (εύρος)	47 (18-73)	52 (20-71)	53 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% άνω των 65 ετών	2%	3%	3%	2%	5%
<b>Φύλο - Άνδρες</b>					
	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Φυλή</b>					
Λευκή	91%	94%	93%	82%	72%
Μαύρη/Αφροαμερικανική	7%	3%	5%	14%	28%
ή	1%	2%	2%	1%	-
Ασιατική					
Ισπανόφωνοι	17%	7%	-	6%	7%
ΔΜΣ ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Προθεραπευτικά επίπεδα HCV RNA > 800.000 IU/ml	78%	84%	86%	86%	60%
<b>Βαθμολογία METAVIR για την ίνωση</b>					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>Γονότυπος IL28B</b>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>Γονότυπος/υπότυπος HCV και παρουσία πολυμορφισμού Q80K στην έναρξη της μελέτης σε HCV γονότυπου 1a</b>					
HCV γονότυπου 1a με Q80K	48%	42%	41%	82%	-
HCV γονότυπου 1b	34%	31%	27%	34%	-
HCV γονότυπου 4a-4d	51%	58%	58%	17%	-
	-	-	-	-	42%-24%
<b>Ιστορικό προηγούμενων θεραπειών</b>					

ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία	100%	-	-	50%	33%
ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία <sup>2</sup>	-				
ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή		100%	40%	14%	21%
ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση		-	35%	9%	9%
ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση		-	25%	26%	37%

<sup>1</sup> Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV/HIV-1.

<sup>2</sup> Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη.

*Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία*

Στις μελέτες C208 (QUEST-1) και C216 (QUEST-2), ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη (150 mg μία φορά την ημέρα) + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη, ακολουθούμενη από 12 ή 36 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη (βλ. πίνακες 17 και 18). Στη μελέτη C208, όλοι οι ασθενείς έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a. Στη μελέτη C216, το 69% των ασθενών έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και το 31% έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Ο πίνακας 19 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης για τους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία.

**Πίνακας 19: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που δεν είχαν υποβληθεί προηγούμενος σε θεραπεία (συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες C208 και C216)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	σιμεπρεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη N = 521 % (n/N)	εικονικό φάρμακο + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη N = 264 % (n/N)
<b>Συνολικό SVR12</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Αποτέλεσμα για τους ασθενείς χωρίς SVR12</b>		
Αποτυχία κατά τη θεραπεία	8% (42/521)	33% (87/264)
Ιολογική υποτροπή <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες</b>		
<b>Βαθμολογία METAVIR για την ίνωση</b>		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<b>Γονότυπος <i>IL28B</i></b>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
<b>Γονότυπος/υπότυπος HCV και παρουσία πολυμορφισμού Q80K σε HCV γονότυπου 1a</b>		

Γονότυπος 1a με Q80K	75% (191/254) 58% (49/84)	47% (62/131) 52% (23/44)
χωρίς Q80K Γονότυπος 1b	84% (138/165) 85% (228/267)	43% (36/83) 53% (70/133)

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

<sup>2</sup> Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής υπολογίζονται με παρονομαστή τους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά το πραγματικό τέλος της θεραπείας. Περιλαμβάνει 4 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη οι οποίοι εμφάνισαν υποτροπή μετά το SVR12.

Ογδόντα οκτώ τοις εκατό (459/521) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό SVR12 ήταν 88%. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό (404/509) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την εβδομάδα 4. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό SVR12 ήταν 90%. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη με HCV RNA < 25 IU/ml ανιχνεύσιμο την εβδομάδα 4 ήταν 14% (70/509). Το 67% πέτυχαν SVR12.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών C208 και C216, το 69% (58/84) των ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a με πολυμορφισμό Q80K κατά την έναρξη της μελέτης, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη, πληρούσαν τα κριτήρια για λήψη θεραπείας συνολικής διάρκειας 24 εβδομάδων. Το ποσοστό SVR12 σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 78%. Το 65% (53/81) των ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a με πολυμορφισμό Q80K, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την εβδομάδα 4. Το ποσοστό SVR12 σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 79%.

Τα ποσοστά SVR12 ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα για τους ασθενείς που έλαβαν σιμεπρεβίρη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη (88% και 78%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη (62% και 42%, αντίστοιχα) (μελέτη C216).

*Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία*

Στη μελέτη HPC3007 (PROMISE), ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με βάση την IFN, έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη (150 mg μία φορά την ημέρα) + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a + ριμπαβιρίνη, ακολουθούμενη από 12 ή 36 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a + ριμπαβιρίνη (βλέπε πίνακες 17 και 18).

Στη μελέτη C206 (ASPIRE), ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με peg-IFN/RBV έλαβαν για 12, 24 ή 48 εβδομάδες θεραπεία με σιμεπρεβίρη (100 mg ή 150 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες (βλέπε πίνακες 17 και 18).

Στον Πίνακα 20 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Στον Πίνακα 21 παρουσιάζονται τα ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες της μελέτης HPC3007.

**Πίνακας 20: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία<sup>1</sup> (μελέτες HPC3007 και C206)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	Μελέτη HPC3007		Μελέτη C206	
	σιμπερεβίρη % (n/N)	εικονικό φάρμακο % (n/N)	150 mg σιμπερεβίρης για 12 εβδομάδες % (n/N)	εικονικό φάρμακο % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
Ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Αποτέλεσμα για ασθενείς χωρίς SVR</b>				
Αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
Ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
<b>Ιολογική υποτροπή<sup>4</sup></b>				
Ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

<sup>1</sup> Ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη.

<sup>2</sup> SVR: SVR12 για τη μελέτη HPC3007 και SVR24 για τη μελέτη C206.

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

<sup>4</sup> Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής υπολογίζονται με παρανομαστή τους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά το EOT και με τουλάχιστον μία επαναξιολόγηση του HCV RNA. Μελέτη HPC3007: περιλαμβάνει 5 ασθενείς που έλαβαν σιμπερεβίρη οι οποίοι παρουσίασαν υποτροπή μετά την επίτευξη SVR12.

**Πίνακας 21: Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες (μελέτη HPC3007)**

Υποομάδα	σιμπερεβίρη + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη % (n/N)	εικονικό φάρμακο + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη % (n/N)
<b>Βαθμολογία METAVIR για την ίνωση</b>		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
<b>Γονότυπος <i>IL28B</i></b>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)

Γονότυπος/υπότυπος HCV και παρουσία πολυμορφισμού Q80K σε HCV γονότυπου 1a		
Γονότυπος 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
με Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
χωρίς Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Γονότυπος 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Στη μελέτη HPC3007, το 93% (241/260) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμπερεβίρη ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό SVR12 ήταν 83%. Εβδομήντα επτά τοις εκατό (200/259) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμπερεβίρη είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την εβδομάδα 4. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό SVR12 ήταν 87%. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμπερεβίρη με HCV RNA < 25 IU/ml ανιχνεύσιμο την εβδομάδα 4 ήταν 18% (47/259). Το 60% πέτυχαν SVR12.

Στη μελέτη HPC3007, το 80% (24/30) των ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a με πολυμορφισμό Q80K κατά την έναρξη της μελέτης, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σιμπερεβίρη, ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Το ποσοστό SVR12 σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 58%. Το 45% (13/29) των ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a με πολυμορφισμό Q80K οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σιμπερεβίρη, είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την εβδομάδα 4. Το ποσοστό SVR12 σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 77%.

#### Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και HIV-1

Στη μελέτη C212, οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία ή που είχαν αποτύχει προηγούμενος σε θεραπεία με peg-IFN/RBV έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμπερεβίρη (150 mg μία φορά την ημέρα) + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a + ριμπαβιρίνη, ακολουθούμενη από 12 ή 36 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη (βλέπε πίνακες 17 και 18). Ογδόντα οκτώ τοις εκατό (n = 93) των ασθενών ήταν σε θεραπεία για τον HIV, λαμβάνοντας πιο συχνά 2 NRTI + ραλτεγκαβίρη. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός των κυττάρων CD4+ σε ασθενείς που λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART) ήταν 561 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/ml (εύρος: 275-1.407 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/ml).

Ο πίνακας 22 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV-1.

**Πίνακας 22: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV-1 (μελέτη C212)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία N = 53 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή N = 15 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση N = 10 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση N = 28 % (n/N)
<b>SVR12</b>	79% (42/53) <sup>1</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>1</sup>
<b>Αποτέλεσμα για ασθενείς χωρίς SVR12</b>				
Αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Βιολογική υποτροπή <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
<b>Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες</b>				
Βαθμολογία METAVIR για την ίνωση				
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)
<b>Γονότυπος IL28B</b>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
Γονότυπος/υπότυπος HCV και παρουσία πολυμορφισμού Q80K σε HCV γονότυπου 1a				

Γονότυπος 1a με Q80K	77% (33/43) 86% (12/14)	83% (10/12) 33% (1/3)	67% (6/9) 100% (1/1)	54% (13/24) 50% (6/12)
χωρίς Q80K Γονότυπος 1b	72% (21/29) 90% (9/10)	100% (9/9) 100% (3/3)	63% (5/8) 100% (1/1)	58% (7/12) 75% (3/4)

<sup>1</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με τον ιστορικό έλεγχο πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης.

<sup>2</sup> Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής υπολογίζονται με παρονομαστή τους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά το πραγματικό τέλος της θεραπείας και με τουλάχιστον μία επαναξιολόγηση του HCV RNA. Περιλαμβάνεται ένας ασθενής με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση που παρουσίασε υποτροπή μετά από την επίτευξη SVR12, ο οποίος θεωρήθηκε ότι είχε εκ νέου λοίμωξη HCV (με βάση φυλογενετικές αναλύσεις).

Ογδόντα εννέα τοις εκατό (54/61) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη και δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και εκείνων που είχαν προηγουμένως υποτροπή χωρίς κίρρωση ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για 24 εβδομάδες θεραπείας. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό SVR12 ήταν 87%. Εβδομήντα ένα τοις εκατό (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) και 36% (10/28) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη και δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, των ασθενών που είχαν προηγουμένως υποτροπή, των ασθενών που είχαν προηγουμένως μερική ανταπόκριση και των ασθενών που είχαν προηγουμένως μηδενική ανταπόκριση, είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την εβδομάδα 4. Σε αυτούς τους ασθενείς τα ποσοστά SVR12 ήταν 89%, 93%, 75% και 90%, αντίστοιχα.

Δύο ασθενείς είχαν ιολογική αποτυχία HIV που ορίζεται ως επιβεβαιωμένο HIV-1 RNA  $\geq 200$  αντίγραφα/ml μετά από προηγούμενο  $< 50$  αντίγραφα/ml. Αυτές οι αποτυχίες συνέβησαν 36 και 48 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με σιμεπρεβίρη.

*Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4*

Στη μελέτη HPC3011 (RESTORE), ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ή που είχαν αποτύχει προηγουμένως σε θεραπεία με peg-IFN/RBV, έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με σιμεπρεβίρη (150 mg μία φορά την ημέρα) + πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a + ριμπαβιρίνη, ακολουθούμενη από 12 ή 36 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a και ριμπαβιρίνη (βλέπε πίνακες 17 και 18).

Ο Πίνακας 23 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4.

**Πίνακας 23: Αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4 (μελέτη HPC3011)**

Αποτέλεσμα της θεραπείας	Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία N = 35 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή N = 22 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη μερική ανταπόκριση N = 10 % (n/N)	Ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Αποτέλεσμα για ασθενείς χωρίς SVR12</b>				
Αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Ιολογική υποτροπή <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες</b>				
Βαθμολογία METAVIR για την ίνωση				
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)
<b>Γονότυπος IL28B</b>				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

<sup>1</sup> Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής υπολογίζονται με παρονομαστή τους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (ή μη επιβεβαιωμένα ανιχνεύσιμο) HCV RNA κατά το πραγματικό τέλος της θεραπείας.



Ογδόντα εννέα τοις εκατό (51/57) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη και δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και εκείνων που είχαν προηγουμένως υποτροπή ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για συνολικά 24 εβδομάδες. Στους ασθενείς αυτούς το ποσοστό SVR12 ήταν 94%. Ογδόντα τοις εκατό (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) και 49% (19/39) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη και δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, των ασθενών που είχαν προηγουμένως υποτροπή, των ασθενών που είχαν προηγουμένως μερική ανταπόκριση και των ασθενών που είχαν προηγουμένως μηδενική ανταπόκριση, αντίστοιχα, είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την εβδομάδα 4. Σε αυτούς τους ασθενείς τα ποσοστά SVR12 ήταν 96%, 94%, 100% και 68%, αντίστοιχα.

Τα ποσοστά ιολογικής διαφυγής ήταν 24% (11/45), 20% (5/25) και 11% (4/36) στους ασθενείς με γονότυπο 4a, 4d και 4/άλλο, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της διαφοράς στα ποσοστά ιολογικής διαφυγής είναι άγνωστη.

#### Κλινική μελέτη που εξέτασε το διάστημα QT

Η επίδραση της σιμεπρεβίρης 150 mg μία φορά την ημέρα και 350 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες στο διάστημα QT αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστικό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη 400 mg μία φορά την ημέρα), διασταυρούμενη μελέτη 4 σκελών σε 60 υγιή άτομα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στο διάστημα QTc ούτε με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg μία φορά την ημέρα ούτε με την υπερθεραπευτική δόση των 350 mg μία φορά την ημέρα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με σιμεπρεβίρη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού από 3 ετών έως και λιγότερο από 18 ετών στη θεραπεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας C (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σιμεπρεβίρης αξιολογήθηκαν σε υγιείς ενήλικες και σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HCV. Η έκθεση στη σιμεπρεβίρη στο πλάσμα (AUC) σε ασθενείς με λοίμωξη HCV ήταν περίπου 2 έως 3 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα. Οι  $C_{max}$  και AUC της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες κατά τη διάρκεια της συγχρόνησης της σιμεπρεβίρης με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο της σιμεπρεβίρης.

#### Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σιμεπρεβίρης μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 150 mg σιμεπρεβίρης σε πινθήκες σίτισης είναι 62%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) συνήθως επιτυγχάνονται μεταξύ 4 έως 6 ωρών μετά τη δόση.

Πειράματα *in vitro* με ανθρώπινα κύτταρα Caco-2 υπέδειξαν ότι η σιμεπρεβίρη είναι υπόστρωμα της P-gp.

#### Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση

Σε σύγκριση με τη λήψη χωρίς τροφή, η χορήγηση της σιμεπρεβίρης μαζί με τροφή σε υγιή άτομα αύξησε την AUC κατά 61% μετά από ένα πρωινό με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, και υψηλό θερμιδικό περιεχόμενο (928 kcal), και κατά 69% μετά από ένα συνηθισμένο πρωινό ως προς τις θερμίδες (533 kcal), και καθυστέρησε την απορρόφηση κατά 1 ώρα και 1,5 ώρες, αντίστοιχα.

Η σιμεπρεβίρη πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 4.2). Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη σιμεπρεβίρη.

### Κατανομή

Η σιμεπρεβίρη συνδέεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα (> 99,9%), κυρίως με τη λευκωματίνη, και σε μικρότερο βαθμό με την άλφα-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

### Βιομετασχηματισμός

Η σιμεπρεβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Πειράματα *in vitro* με μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος υπέδειξαν ότι η σιμεπρεβίρη υποβάλλεται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό από το ηπατικό σύστημα CYP3A4. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμπλοκή των CYP2C8 και CYP2C19. Οι μέτριοι ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν σημαντικά την έκθεση στη σιμεπρεβίρη στο πλάσμα, και οι μέτριοι ή ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μειώνουν σημαντικά την έκθεση στη σιμεπρεβίρη στο πλάσμα. Η σιμεπρεβίρη δεν επάγει το CYP1A2 ή το CYP3A4 *in vitro*. Η σιμεπρεβίρη δεν είναι κλινικά σημαντικός αναστολέας της ενζυμικής δραστηριότητας της καθεψίνης A.

Πειράματα *in vitro* δείχνουν ότι η σιμεπρεβίρη είναι υπόστρωμα για τους μεταφορείς φαρμάκων P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 και OATP2B1. Η σιμεπρεβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1/3 και NTCP και τους μεταφορείς εκροής P-gp/MDR1, MRP2, BCRP και BSEP. Οι OATP1B1/3 και MRP2 εμπλέκονται στη μεταφορά της χολερυθρίνης εντός και εκτός των ηπατοκυττάρων. Η σιμεπρεβίρη δεν αναστέλλει το OCT2 *in vitro*.

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση 200 mg <sup>14</sup>C-σιμεπρεβίρης σε υγιή άτομα, το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας στο πλάσμα (έως και 98%) αντιπροσωπευόταν από το αμετάβλητο φάρμακο και ένα μικρό μέρος της ραδιενέργειας στο πλάσμα σχετιζόταν με τους μεταβολίτες (κανένας εκ των οποίων δεν είναι κύριος μεταβολίτης). Οι μεταβολίτες που εντοπίστηκαν στα κόπρανα σχηματίστηκαν μέσω οξείδωσης στο μακροκυκλικό τμήμα ή το αρωματικό τμήμα ή και στα δύο και μέσω O-απομεθυλίωσης που ακολουθήθηκε από οξείδωση.

### Αποβολή

Η αποβολή της σιμεπρεβίρης γίνεται μέσω χολικής απέκκρισης. Η νεφρική κάθαρση παίζει ασήμαντο ρόλο στην αποβολή της. Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση 200 mg <sup>14</sup>C-σιμεπρεβίρης σε υγιή άτομα, κατά μέσο όρο το 91% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Η αμετάβλητη σιμεπρεβίρη στα κόπρανα αντιπροσώπευε κατά μέσο όρο το 31% της χορηγούμενης δόσης.

Ο τελικός χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης της σιμεπρεβίρης ήταν 10 έως 13 ώρες σε υγιή άτομα και 41 ώρες σε ασθενείς με λοίμωξη HCV που έλαβαν 200 mg σιμεπρεβίρης.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η C<sub>max</sub> στο πλάσμα και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς το χρόνο (AUC) αυξήθηκαν περισσότερο από ότι αναλογικά προς τη δόση μετά από πολλαπλές δόσεις μεταξύ 75 mg και 200 mg μία φορά την ημέρα, με συσσώρευση να συμβαίνει μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 7 ημέρες χορήγησης μία φορά την ημέρα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι (ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών)*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της σιμεπρεβίρης σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών. Η ηλικία (18-73 ετών) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιμεπρεβίρης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού (n = 21, ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών) σε ασθενείς με λοίμωξη HCV που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σιμεπρεβίρης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η νεφρική αποβολή της σιμεπρεβίρης είναι αμελητέα. Συνεπώς, η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη σιμεπρεβίρη.

Σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κατηγοριοποιημένους χρησιμοποιώντας την εξίσωση της Τροποποίησης της Δίαιτας σε Νεφρική Νόσο για το eGFR (MDRD), eGFR  $\geq$  80 ml/min), η μέση AUC της σιμεπρεβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 1,62 φορές υψηλότερη (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 0,73-3,6) σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερο από 30 ml/min). Καθώς η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται η σιμεπρεβίρη σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καθώς η σιμεπρεβίρη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα, δεν είναι πιθανό να απομακρυνθεί σε σημαντικό βαθμό με αιμοκάθαρση.

Αναφερθείτε στην αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη σιμεπρεβίρη σχετικά με τη χρήση τους σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η σιμεπρεβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ.

Η έκθεση στη σιμεπρεβίρη στο πλάσμα σε ασθενείς με λοίμωξη HCV ήταν περίπου 2 έως 3 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η μέση AUC της σιμεπρεβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 2,4 φορές υψηλότερη σε άτομα χωρίς λοίμωξη HCV με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) και 5,2 φορές υψηλότερη σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη HCV με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σιμεπρεβίρης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιμεπρεβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C). Το OLYSIO δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφερθείτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη σιμεπρεβίρη σχετικά με τη χρήση τους σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Φύλο*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο. Το φύλο δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιμεπρεβίρης με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη HCV που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

#### *Σωματικό βάρος*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος ή το δείκτη μάζας σώματος. Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιμεπρεβίρης με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη HCV που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

#### *Φυλή*

Οι εκτιμήσεις της έκθεσης στη σιμεπρεβίρη βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού ήταν παρόμοιες μεταξύ Καυκάσιων και Μαύρων/Αφρο-Αμερικανών ασθενών με λοίμωξη HCV που έλαβαν θεραπεία με σιμεπρεβίρη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.

Σε μία μελέτη φάσης 3 που διεξήχθη στην Κίνα και στη Νότια Κορέα, η μέση έκθεση στο πλάσμα της σιμεπρεβίρης σε Ασιάτες ασθενείς με λοίμωξη HCV ήταν 2,1 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με μη Ασιάτες ασθενείς με λοίμωξη HCV σε συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών φάσης 3 πληθυσμού από παγκόσμιες μελέτες.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη φυλή.

#### *Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV-1*

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της σιμεπρεβίρης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 με ή χωρίς ταυτόχρονη λοίμωξη HIV-1.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της σιμεπρεβίρης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε τρωκτικά, η σιμεπρεβίρη προκάλεσε τοξικές επιδράσεις στο ήπαρ, το πάγκρεας και το γαστρεντερικό σύστημα. Η χορήγηση δόσεων σε ζώα οδήγησε σε παρόμοιες (σκύλοι) ή χαμηλότερες (αρουραίοι) εκθέσεις σε σχέση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 150 mg μία φορά την ημέρα. Σε σκύλους, η σιμεπρεβίρη συνδέθηκε με αναστρέψιμη πολυεστιακή ηπατοκυτταρική νέκρωση με σχετιζόμενες αυξήσεις σε ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση και/ή χολερυθρίνη. Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε σε υψηλότερες συστηματικές εκθέσεις (11 πλάσιες) σε σχέση με εκείνες σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 150 mg μία φορά την ημέρα.

Η σιμεπρεβίρη *in vitro* ήταν πολύ ήπια ερεθιστική για τα μάτια. *In vitro*, η σιμεπρεβίρη προκάλεσε μία φωτοτοξική ανταπόκριση σε ινωδοβλάστες BALB/c 3T3 μετά από έκθεση σε UVA, απουσία και παρουσία πρωτεϊνικών συμπληρωμάτων. Η σιμεπρεβίρη δεν ήταν ερεθιστική για το δέρμα των κουνελιών, και δεν είναι πιθανό να προκαλέσει ευαισθητοποίηση του δέρματος.

Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμεπρεβίρης σε ζωτικές λειτουργίες (καρδιακό, αναπνευστικό και κεντρικό νευρικό σύστημα) σε μελέτες σε ζώα.

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η σιμεπρεβίρη δεν ήταν γονοτοξική σε μία σειρά ελέγχων *in vitro* και *in vivo*. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη σιμεπρεβίρη.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες που διεξήχθησαν σε αρουραίους δεν αποκάλυψαν σημαντικά ευρήματα για τη γονιμότητα, την ανάπτυξη εμβρύου-κύησης ή την προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη σε καμία από τις δόσεις που εξετάστηκαν (που αντιστοιχούσαν σε συστηματική έκθεση σε αρουραίους παρόμοια ή χαμηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 150 mg μία φορά την ημέρα). Υπεράριθμα πλευρά και καθυστερημένη οστεοποίηση αναφέρθηκαν σε ποντικούς σε εκθέσεις 4 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 150 mg την ημέρα.

Κατά τη διάρκεια της κύησης σε αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στον πλακούντα, το εμβρυϊκό ήπαρ και το έμβryo ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο αίμα. Όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η σιμεπρεβίρη ανιχνεύθηκε στο πλάσμα των νεογνών που θήλαζαν πιθανώς λόγω απέκκρισης της σιμεπρεβίρης μέσω του γάλακτος.

#### Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η σιμεπρεβίρη κατατάσσεται ως PBT (ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική) ουσία (βλέπε παράγραφο 6.6).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Περιεχόμενο καψακίου

Λαουρυλοθειικό νάτριο  
Στεατικό μαγνήσιο  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη

#### Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

#### Μαύρο μελάني εκτύπωσης

Κόμμαε λάκκας (E904)  
Μέλαν οξειδίου σιδήρου (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.  
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες (blister) πολυβινυλοχλωριδίου/πολυαιθυλενίου/πολυβινυλιδενοχλωριδίου (PVC/PE/PVDC) αποσπώμενου με πίεση αλουμινίου των 7 καψακίων.

Μεγέθη συσκευασίας των 7 ή 28 καψακίων.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 5.3). Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Μαΐου 2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελασματοποίηση κινδύνου).
- **<Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων>**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για την αξιολόγηση της επανεμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συνδεδόμενου με το OLYSIO, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει μια διερευνητική μελέτη ασφάλειας χρησιμοποιώντας δεδομένα προερχόμενα από κοόρτη καλά ορισμένης ομάδας ασθενών, με βάση συμφωνημένο πρωτόκολλο, και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί έως το:	2ο Τρίμηνο 2021



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟΪΔΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

OLYSIO 150 mg σκληρά καψάκια  
σιμεπρεβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει νατριούχο σιμεπρεβίρη που ισοδυναμεί με 150 mg σιμεπρεβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 σκληρά καψάκια  
28 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση



Πιέστε την άκρη της θήκης.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απόρριψη: Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

olysio 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΗ (ΒΛΙΣΤΕΡ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

OLYSIO 150 mg καψάκια  
σιμεπρεβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ  
Τρι  
Τετ  
Πεμ  
Παρ  
Σαβ  
Κυρ

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### OLYSIO 150 mg σκληρά καψάκια σιμεπρεβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το OLYSIO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το OLYSIO
3. Πώς να πάρετε το OLYSIO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το OLYSIO
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το OLYSIO και ποια είναι η χρήση του

**Τι είναι το OLYSIO**

- Το OLYSIO περιέχει τη δραστική ουσία «σιμεπρεβίρη». Δρα ενάντια στον ιό που προκαλεί τη λοίμωξη από την ηπατίτιδα C, και ονομάζεται «ιός της ηπατίτιδας C» (HCV).
- Το OLYSIO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του. Το OLYSIO πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται ως μέρος μιας θεραπευτικής αγωγής με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από την ηπατίτιδα C. Συνεπώς είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης που παρέχονται με αυτά τα άλλα φάρμακα πριν αρχίσετε να παίρνετε το OLYSIO. Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις για οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Ποια είναι η χρήση του OLYSIO**

Το OLYSIO χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της χρόνιας (μακροχρόνιας) λοίμωξης από την ηπατίτιδα C σε ενήλικες.

**Πώς δρα το OLYSIO**

Το OLYSIO βοηθά στην καταπολέμηση της λοίμωξης από την ηπατίτιδα C αποτρέποντας τον πολλαπλασιασμό του HCV. Όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από την ηπατίτιδα C, το OLYSIO βοηθά ώστε να καθαρίσετε τον οργανισμό σας από τον HCV.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το OLYSIO

**Μην πάρετε το OLYSIO** σε περίπτωση αλλεργίας στη σιμεπρεβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).



Μην πάρετε το OLYSIO εάν αυτό ισχύει για εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το OLYSIO.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για όλα τα ιατρικά σας θέματα προτού πάρετε το OLYSIO ιδιαίτερα εάν:

- έχετε ηπατίτιδα C που δεν είναι «γονότυπου 1» ή «γονότυπου 4»
- έχετε ποτέ πάρει οποιαδήποτε φάρμακα για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C
- έχετε κάποιο άλλο ηπατικό πρόβλημα εκτός από την ηπατίτιδα C
- έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά
- έχετε υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση οργάνου.

Εάν ισχύει κάτι από τα παραπάνω για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το OLYSIO.

Όταν παίρνετε θεραπεία συνδυασμού με OLYSIO, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα, καθώς μπορεί να αποτελούν σημεία επιδείνωσης των ηπατικών προβλημάτων:

- παρατηρήσετε κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών
- τα ούρα σας είναι περισσότερο σκουρόχρωμα από ότι συνήθως
- παρατηρήσετε πρήξιμο της περιοχής του στομάχου

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν αυτά συνοδεύονται από κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- να αισθανθείτε αδιαθεσία (ναυτία), να είστε αδιαθέτος (έμετος) ή να χάσετε την όρεξή σας
- σύγχυση.

Η θεραπεία συνδυασμού του OLYSIO με σοφοσμπουβίρη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του καρδιακού ρυθμού (παλμός) μαζί με άλλα συμπτώματα όταν χορηγείται με αμιωδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ισχύει κάτι από τα παρακάτω:

- παίρνετε αυτή τη στιγμή ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες το φάρμακο αμιωδαρόνη (ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει εναλλακτικές θεραπείες αν έχετε πάρει αυτό το φάρμακο)
- παίρνετε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού ή της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παίρνετε OLYSIO με σοφοσμπουβίρη και οποιαδήποτε φάρμακα για προβλήματα της καρδιάς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας βιώσατε:

- δύσπνοια
- ελαφρά ζάλη
- αίσθημα παλμών
- λιποθυμία

### Ευαισθησία στο ηλιακό φως

Μπορεί να γίνετε πιο ευαίσθητοι στο ηλιακό φως (φωτοευαισθησία) όταν παίρνετε το OLYSIO (βλέπε παράγραφο 4 για πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το OLYSIO, χρησιμοποιήστε κατάλληλη προστασία από τον ήλιο (όπως καπέλο, γυαλιά ηλίου και αντηλιακό). Αποφύγετε ειδικά την έντονη ή παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως (συμπεριλαμβανομένων των συσκευών για τεχνητό μαύρισμα).

Εάν εμφανίσετε αντίδραση από φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### Εξάνθημα

Μπορεί να εμφανίσετε εξάνθημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το OLYSIO. Το εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό. Εάν εμφανίσετε εξάνθημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### Αιματολογικές εξετάσεις

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Αυτές οι αιματολογικές εξετάσεις βοηθούν τον γιατρό σας να

- ελέγξει εάν η θεραπεία δρα για εσάς

- ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία.

### Παιδιά και έφηβοι

Το OLYSIO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας μικρότερης των 18 ετών) καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### Άλλα φάρμακα και OLYSIO

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο λόγος είναι ότι το OLYSIO μαζί με άλλα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν το ένα με το άλλο.

Συγκεκριμένα ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- διγοξίνη, δισοπυραμίδη, φλεκαϊνίδη, μεξιλετίνη, προπαφαινόνη ή κινιδίνη (όταν λαμβάνονται από στόματος) ή αμιωδαρόνη για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού
- κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη (όταν λαμβάνονται από στόματος ή χορηγούνται με ένεση) ή τελιθρομυκίνη για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων
- βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.
- καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινοτοΐνη για την πρόληψη των σπασμών
- αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη για τη θεραπεία των αλλεργιών
- ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη ή βορικοκοναζόλη (όταν λαμβάνονται από στόματος ή χορηγούνται με ένεση) για τη θεραπεία των μυκητιάσεων
- ριφαβουτίνη, ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη για τη θεραπεία λοιμώξεων όπως η φυματίωση
- αμλοδιπίνη, βεπριδΐλη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη ή βεραπαμίλη (όταν λαμβάνονται από στόματος) για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης
- δεξαμεθαζόνη (όταν χορηγείται με ένεση ή λαμβάνεται από στόματος) για τη θεραπεία του άσθματος ή των φλεγμονωδών και αυτοάνοσων ασθενειών
- σιζαπρίδη για τη θεραπεία των στομαγικών προβλημάτων
- αγκάβατο (*Silybum marianum* ένα φυτικό φάρμακο) για προβλήματα του ήπατος
- υπερικόν το διάτρητο (*Hypericum perforatum*, ένα φυτικό φάρμακο) για το άγχος ή την κατάθλιψη
- λεδιπασβίρη για τη θεραπεία της Ηπατίτιδας C
- κομπισιστάτη για την αύξηση των επιπέδων ορισμένων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV
- αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, δελαβιρδίνη, εφραβιρένζη, ετραβιρίνη, φουσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβίρη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη ή τιπραναβίρη για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV
- ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη ή σιμβαστατίνη για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους ή τακρόλιμους για τη μείωση της ανοσιακής απάντησης ή την πρόληψη των αποτυχιών στη μεταμόσχευση οργάνου
- σιλδεναφίλη ή τανταλαφίλη για τη θεραπεία της «πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης»
- μιδαζολάμη ή τριαζολάμη (όταν λαμβάνονται από στόματος) για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για το άγχος

Εάν ισχύει κάτι από τα παραπάνω για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το OLYSIO.

Επιπλέον, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού ή της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

## **Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός**

### Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν το OLYSIO εκτός εάν ο γιατρός τους το συστήσει συγκεκριμένα.

Όταν το OLYSIO χρησιμοποιείται μαζί με ριμπαβιρίνη, παρακαλούμε διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης για πληροφορίες σχετικά με την εγκυμοσύνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να επηρεάσει το αγέννητο μωρό σας.

- Εάν είστε γυναίκα, **δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά από αυτήν.**
- Εάν είστε άνδρας, η γυναίκα σύντροφός σας **δεν πρέπει να μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της δικής σας θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά από αυτήν.**

Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.

### Αντισύλληψη

Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το OLYSIO. Όταν το OLYSIO χρησιμοποιείται μαζί με τη ριμπαβιρίνη, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη ριμπαβιρίνη για πληροφορίες σχετικά με τις απαιτήσεις για αντισύλληψη. Εσείς και ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά από αυτήν.

### Θηλασμός

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν θηλάζετε προτού πάρετε το OLYSIO. Αυτό είναι σημαντικό επειδή δεν είναι γνωστό εάν η σιμεπρεβίρη μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός θα σας συμβουλευτεί να σταματήσετε το θηλασμό ή να σταματήσετε να παίρνετε το OLYSIO ενώ θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η θεραπεία συνδυασμού του OLYSIO μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης σας από την ηπατίτιδα C μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα εάν έχετε τάση για λιποθυμία ή έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Διαβάστε τα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των άλλων φαρμάκων για πληροφορίες σχετικά με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

### **Το OLYSIO περιέχει λακτόζη**

Το OLYSIO περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σακχάρια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το OLYSIO**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρέπει να παίρνετε το OLYSIO ως μέρος μιας θεραπευτικής αγωγής με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης σας από την ηπατίτιδα C. Η θεραπεία με το OLYSIO διαρκεί 12 ή 24 εβδομάδες αλλά μπορεί να πρέπει να πάρετε τα άλλα φάρμακα για μεγαλύτερο διάστημα, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Διαβάστε τα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων για τη δοσολογία τους και τις οδηγίες σχετικά με το «πώς να τα πάρετε».

### **Πώς να το πάρετε**

- Η συνιστώμενη δόση του OLYSIO είναι ένα καψάκιο (150 χιλιοστόγραμμα) μία φορά την ημέρα.
- Οι ημέρες της εβδομάδας είναι εκτυπωμένες πάνω στην κυψέλη – αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να παίρνετε το καψάκιο σας.
- Προσπαθήστε να παίρνετε το OLYSIO την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Πάντοτε να παίρνετε το OLYSIO μαζί με τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.

- Πάρτε αυτό το φάρμακο από στόματος.
- Καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο.

### Πως να αφαιρέσετε το καψάκιο

Πιέστε οποιαδήποτε **άκρη** της θήκης για να ωθήσετε το καψάκιο από το φύλλο αλουμινίου, όπως φαίνεται.



**Μην πιέσετε** το καψάκιο από το κέντρο της θήκης. Αυτό μπορεί να καταστρέψει ή να διαρρήξει το καψάκιο.



Αν το κέλυφος του καψακίου έχει καταστραφεί ή ανοιχθεί, κάποια ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να έχει χαθεί και πρέπει να πάρετε ένα νέο καψάκιο. Εάν το κέλυφος του καψακίου έχει χαραχθεί ή είναι λυγισμένο – χωρίς να έχει σπάσει ή ανοιχθεί – το καψάκιο μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση OLYSIO από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα OLYSIO από την κανονική, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως.

### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το OLYSIO

- Εάν απομένουν περισσότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, πάρτε τη δόση που παραλείφθηκε το συντομότερο δυνατόν μαζί με φαγητό. Μετά συνεχίστε να παίρνετε το OLYSIO τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.
- Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που παραλείψατε. Μετά πάρτε την επόμενη δόση του OLYSIO τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν δεν είστε σίγουροι τι πρέπει να κάνετε, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### Μη σταματήσετε να παίρνετε το OLYSIO

Μη σταματήσετε να παίρνετε το OLYSIO εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν το κάνετε, το φάρμακό σας μπορεί να μη δράσει σωστά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το OLYSIO μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με το **OLYSIO** όταν χρησιμοποιείται **σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη**:

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:

- φαγούρα στο δέρμα
- δερματικό εξάνθημα\*
- δυσκοιλιότητα
- ευαισθησία στο φως του ήλιου (φωτοευαισθησία)
- αυξημένα επίπεδα «χολερυθρίνης» στο αίμα σας (η χολερυθρίνη είναι μία χρωστική που παράγεται από το ήπαρ).

\* Το δερματικό εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα (πολύ συχνό) όταν το OLYSIO χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με το **OLYSIO** όταν χρησιμοποιείται **σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη**:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- φαγούρα στο δέρμα
- δερματικό εξάνθημα
- δύσπνοια.

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:

- αυξημένα επίπεδα «χολερυθρίνης» στο αίμα σας (η χολερυθρίνη είναι μία χρωστική που παράγεται από το ήπαρ)\*
- ευαισθησία στο φως του ήλιου (φωτοευαισθησία)
- δυσκοιλιότητα.

\* Σε μία κλινική μελέτη σε Ασιάτες ασθενείς από την Κίνα και τη Νότια Κορέα, αυξημένα επίπεδα «χολερυθρίνης» του αίματος αναφέρθηκαν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα (πολύ συχνές).

Διαβάστε τα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξής σας από την ηπατίτιδα C για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με αυτά τα φάρμακα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το OLYSIO**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
- Αυτό το φάρμακο μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το OLYSIO**

Η δραστική ουσία είναι η σιμεπρεβίρη. Κάθε καψάκιο περιέχει νατριούχο σιμεπρεβίρη που ισοδυναμεί με 150 χιλιοστόγραμμα σιμεπρεβίρης.

- Τα άλλα συστατικά είναι λαουρυλοθειικό νάτριο, στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), μέλαν οξειδίου του σιδήρου (E172) και κόμμεα λάκκας (E904).

#### **Εμφάνιση του OLYSIO και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα σκληρά καψάκια είναι λευκά, με την ένδειξη 'TMC435 150' εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι. Το OLYSIO παρέχεται σε κυψέλες από τις οποίες αποσπώνται με πίεση 7 καψάκια. Οι ημέρες της εβδομάδας είναι εκτυπωμένες πάνω στην κυψέλη.

Το OLYSIO διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 7 καψάκια (1 κυψέλη) ή 28 καψάκια (4 κυψέλες).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας ΕΕΕΕ}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ