

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Simepreviir kombinatsioonis sofosbuviiriga

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

Tabel 11: Simepreviiri + sofosbuviiriga läbi viidud uuringud: populatsioon ja kokkuvõte uuringu ülesehitusest

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

SMV = simepreviir.

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

Efektiivsus HCV 1. genotüübiga patsientidel

OPTIMIST-1 ja OPTIMIST-2

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

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

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Vanus (aastates)		
mediaan (vahemik)	56 (19...70)	58 (29...69)
üle 65-aastaste %	6%	6%
Meessugu	25%	81%
Rass		
valge	80%	81%
must/afroameerika	18%	19%
hispaania	16%	16%
KMI ≥ 30 kg/m²	34%	40%
Ravieelse HCV RNA taseme mediaan (log₁₀ RÜ/ml)	6,8	6,8
Maksatsirroosi olemasolu		
ilma maksatsirroosita	100%	0%
maksatsirroosiga	0%	100%
Eelnenud ravi anamnees		
eelnevalt ravi mitte saanud	70%	49%
eelnevalt ravi saanud ¹	30%	51%
IL28B genotüüp		
CC	27%	28%
mitte-CC	73%	72%
HCV geno-/alatiip ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral		
HCV genotüüp 1a	75%	70%
Q80K polümorfismidega	41%	47%
HCV genotüüp 1b	25%	30%

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

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

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

Ravitulemus	Ilma maksatsirroosita patsiendid N = 155 % (n/N)	Maksatsirroosiga patsiendid N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Ravitulemused SVR12 mittesaavutanud patsientidel		
Raviaegne ebaõnnestumine ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Viirusretsidiiv ³	3% (4/154)	13% (13/99)
SVR12 määrad valitud alarühmades		
Eelneva ravi anamnees		
eelnevalt ravi mitte saanud	97% (112/115)	88% (44/50)
eelnevalt ravi saanud ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno-/alatiüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korra		
genotüüp 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
Q80K olemasolul	96% (44/46)	74% (25/34)
Q80K puudumisel	97% (68/70)	91% (35/38)
genotüüp 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

¹ Paremus võrreldes varasema kontrollmääraga (varasemad SVR määrad otsese toimega ravivastuste ainete ja alfapeginterferooni + ribaviiri heakskiidetud ravikombinatsioonide kasutamisel).

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

³ Viirusretsidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määramatu (või kinnitamata määratav) HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel.

⁴ Kaasa arvatud patsiendid, kellel eelneva interferoonravi (pegüleeritud või mittepegüleeritud, koos ribaviiriga või ilma) ajal esines haiguse retsidiiv, osaline või puuduv ravivastus.

COSMOS

Uuringus HPC2002 (COSMOS) said eelnevalt ilma ravivastuseta patsiendid, kelle METAVIR fibroosiskoor oli F0...F2 ning eelnevalt ravi mitte saanud ja eelnevalt ilma ravivastuseta, kompenseeritud maksahaigusega patsiendid, kelle METAVIR fibroosiskoor oli F3...F4, 12 või 24 nädala jooksul ravi simepreviir + sofosbuviir kombinatsiooniga, koos ribaviiriga või ilma (vt tabel 11). 167 kaasatud patsiendi vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemikus 27 kuni 70 aastat; 5% olid üle 65-aastased); 64% olid meessoost; 81% olid valged, 19% mustanahalised või afroameerika päritolu ja 21% olid hispaania päritolu; 37% KMI oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; HCV RNA algtaseme mediaan oli 6,7 log₁₀ RÜ/ml; 75%-l ei olnud maksatsirroosi (METAVIR fibroosiskoor F0...F3) ja 25%-l oli maksatsirroos (METAVIR fibroosiskoor F4); 78%-l oli HCV 1a genotüüp, neist 45% olid ravieelselt Q80K polümorfismi kandjad; 22%-l oli HCV 1b genotüüp; 86%-l oli mitte-CC *IL28B* alleel (CT või TT); 76% isikutest ei olnud varem saavutanud ravivastust alfapeginterferoonile ja ribaviirile ning 24% ei olnud eelnevalt ravi saanud.

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

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

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

¹ Viirusretsidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määratu HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel ja vähemalt ühe HCV RNA järelkontrolli ajal.

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

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

¹ Üks raviaegse ebaõnnestumisega patsient lõpetas ravi enneaegselt tekkinud kõrvaltoime tõttu.

² Viirusretsidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määratu HCV RNA tase ravi lõpetamise hetkel ja vähemalt ühe HCV RNA järelkontrolli ajal.

Efekttiivsus HCV 4. genotüübi infektsiooniga täiskasvanutel

Uuringus HPC2014 (OSIRIS) said patsiendid simepreviiri + sofosbuvriiri 8 nädala jooksul (ilma maksatsirroosita patsiendid) või 12 nädala jooksul (maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita patsiendid) (vt tabel 11). 63 kaasatud patsiendi vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemikus 24 kuni 68 aastat; 2% olid üle 65-aastasised); 54% olid meessoost; 43% KMI oli ≥ 30 kg/m²; HCV RNA algtaseme mediaan oli 6,01 log₁₀ RÜ/ml; 37%-l oli maksatsirroos; 30%-l oli HCV genotüüp 4a ja 56%-l oli HCV genotüüp 4c või 4d; 79%-l oli mitte-CC *IL28B* alleel (CT või TT); 52% isikutest ei olnud eelnevalt ravi saanud ja 48% olid eelnevalt ravi saanud.

Uuringus HPC3021 (PLUTO) said patsiendid simepreviiri + sofosbuvriiri 12 nädala jooksul (vt tabel 11). 40 kaasatud patsiendi vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemikus 29 kuni 69 aastat; 5% olid üle 65-aastasised); 73% olid meessoost; 18% KMI oli ≥ 30 kg/m²; HCV RNA algtaseme mediaan oli 6,35 log₁₀ RÜ/ml; 18%-l oli maksatsirroos; 25%-l oli HCV genotüüp 4a ja 73%-l oli HCV genotüüp 4d; 85%-l oli mitte-CC *IL28B* alleel (CT või TT); 33% isikutest ei olnud eelnevalt ravi saanud ja 68% olid eelnevalt ravi saanud.

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

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

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

Simepreviir kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsiendid.

² Eelnevalt ravitud patsiendid, varasemale ravile peginterferooni ja ribaviiriiniga.

Efektiivsus eelnevalt ravi mitte saanud HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel

Uuringutes C208 (QUEST-1) ja C216 (QUEST-2) said eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid 12 nädala jooksul simepreviiri (150 mg üks kord ööpäevas) + alfapeginterferooni + ribaviiriin ning seejärel täiendavalt 12 või 36 nädala jooksul alfapeginterferooni + ribaviiriini (vt tabelid 17 ja 18). Uuringus C208 said kõik patsiendid alfa-2a-peginterferooni; uuringus C216 sai 60% patsientidest alfa-2a-peginterferooni ja 31% alfa-2b-peginterferooni.

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

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

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

¹ p < 0,001.

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

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

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

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

Efektivsus eelnevalt ravi saanud HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel

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

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

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

Tabel 20: Ravitulemus eelnevalt ravi saanud¹ HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel (uuringud HPC3007 ja C206)

Ravitulemus	Uuring HPC3007		Uuring C206	
	simepreviir % (n/N)	platseebo % (n/N)	150 mg simepreviiri 12 nädala jooksul % (n/N)	platseebo % (n/N)
SVR²				
Eelnev retsidiiv	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Eelnev osaline ravivastus	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Eelnev ravivastuse puudumine	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Tulemid patsientidel, kellel puudus SVR12				
Raviaegne ebaõnnestumine				
Eelnev retsidiiv	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Eelnev osaline ravivastus	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Eelnev ravivastuse puudumine	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Viirusretsidiiv⁴				
Eelnev retsidiiv	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Eelnev osaline ravivastus	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Eelnev ravivastuse puudumine	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Eelnevalt ravitud patsiendid, varasemale ravile peginterferooni ja ribaviriiniga.

² SVR: SVR12 uuringus HPC3007 ja SVR24 uuringus C206.

³ p < 0,001.

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

Tabel 21: SVR12 määrad valitud alarühmades (uuring HPC3007)

Alarühm	simepreviir + peginterferoon + ribaviriin % (n/N)	platseebo + peginterferoon + ribaviriin % (n/N)
METAVIR fibroosiskoor		
F0...F2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3...F4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
IL28B genotüüp		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno/ala tüüp ja ravieelse Q80K polümorfismi olemasolu HCV 1a genotüübi korral		
genotüüp 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
Q80K olemasolul	47% (14/30)	30% (6/20)
Q80K puudumisel	79% (62/79)	26% (9/34)
genotüüp 1b	86% (128/149)	43% (24/56)

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

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

Efekttiivsus HCV 1. genotüübiga ja HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel

Uuringus C212 said HIV-koinfektsiooniga patsiendid, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud või kelle varasem peg-IFN/RBV-ravi oli ebaõnnestunud, 12 nädala jooksul simepreviiri (150 mg üks kord ööpäevas) + alfa-2a-peginterferoon + ribaviriini, seejärel täiendavalt 12 või 36 nädala jooksul alfa-2a-peginterferooni + ribaviriini (vt tabelid 17 ja 18). Kaheksakümmend kaheksa protsenti (n = 93) patsientidest sai HIV-vastast ravi kõige sagedamini 2 NRTI + raltegraviiriga. Keskmine ravieelne CD4+ rakkude arv üliaktiivse retroviirusvastast ravi (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) saavate patsientide seas oli $5,1 \times 10^6$ rakku/ml (vahemikus 275...1407 $\times 10^6$ rakku/ml).

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

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

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

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

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

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

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

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

Efektivsus HCV 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel

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

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

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

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

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

Viirusretsiidiivide määrade arvutamisel oli nimetajaks patsientide arv, kellel oli määratu (või kinnitamata määratav) HCV RNA tase tegelikul ravi lõpetamise hetkel.

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

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

QT-intervalli kliinilised uuringud

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

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

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

Toidu mõju imendumisele

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Plasma C_{max} ja plasma aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid rohkem kui annus-proportsionaalselt pärast 75 mg ja 200 mg annuste korduvat manustamist üks kord ööpäevas ning korduval annustamisel ei olnud toimeaine akumulatsioon organismis. Tasakaaluseisund saabus pärast 7 päeva kestnud üks kord ööpäevas annustamist.

Patsientide erirühmad

Eakad (üle 65-aastased)

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

Neerukahjustus

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

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

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

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

Maksakahjustus

Simepreviiri metabolism toimub peamiselt maksas.

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

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

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

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

Sugu

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

Kehakaal

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

Rass

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

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

Fasitsitõttu ei ole tarvis annuseid kohandada.

HIV-1 koinfektsiooniga patsiendid

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

Lapsed

Simepreviiri farmakokineetikat alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Kartsinogeensus ja mutageensus

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

Reproduktsoonitoksilisus

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

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

Keskkonnamiski hindamine

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Naatriumlaatriülsulfaat
Magneesiumstearaat
Polüüdne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Must trükitint

Šellak (E904)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendi suurused: 7 või 28 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esimese väljastamise kuupäev: 14. mai 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OLYSIO 150 mg kõvakapslid
simeprevirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit
28 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne



Vajutage tasku servale

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Hävitamine: lugege pakendi infolehte.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHE

16. TEAVITUS BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

olysio 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OLYSIO 150 mg kapslid
simeprevirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

OLYSIO 150 mg kõvakapslid simepreviir

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on OLYSIO ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on OLYSIO

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

Milleks OLYSIO't kasutatakse

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

Kuidas OLYSIO toimib

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

2. Mida on vaja teada enne OLYSIO võtmist

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teatage oma arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

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

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

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

Tundlikkus päikesevalguse suhtes

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

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

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

Lööve

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

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

Vereanalüüs

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

Vereanalüüsid on arstile vajalikud:

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja OLYSIO

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

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

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

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

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

Rasedus, raseduse vältimine ja imetamine

Rasedus

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

Naised ei tohi võtta OLYSIO't raseduse ajal, välja arvatud juhul kui arst on spetsiaalselt nii määranud.

Kui OLYSIO't kasutatakse koos ribaviriiniga, siis lugege palun ribaviriini pakendi infolehte, et saada raseduse puutuvat teavet. Ribaviriin võib kahjustada teie sündimata last.

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

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

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

Raseduse vältimine

OLYSIO-ravi jooksul peavad naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

OLYSIO sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas OLYSIO't võtta

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

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

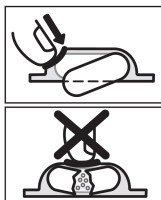
Kuidas OLYSIO't võtta

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

Kuidas kapslit kätte saada

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

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



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

Kui te võtate OLYSIO't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate OLYSIO't võtta

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

Ärge lõpetage OLYSIO võtmist

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10st:

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

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

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

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

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10st:

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas OLYSIO't säilitada

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida OLYSIO sisaldab

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

Kuidas OLYSIO välja näeb ja pakendi sisu

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сградата 1
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 Englišova 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

Dänmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Earlaçena
Tel: +351 21 43 00 835

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

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

Ravimil on müügiluba lõppenud