

STIMULANTIT		
Metyylifenidaatti	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Kutakin farmakologista parametria koskevan nuolen suunta (↑ = nousu, ↓ = lasku, ↔ = ei muutosta) perustuu siihen, että geometrisen keskiarvon 90 %:n luottamusväli on alueen 0,8-1,25 sisällä (↔), alapuolella (↓) tai yläpuolella (↑).

- ¹ Tämä yhteisvaikutustutkimus on toteutettu suositeltua simepreviiriannosta suuremmalla annoksella, jotta on voitu arvioida maksimaalinen vaikutus samanaikaisesti annettavaan lääkkeeseen. Annossuositus on sovellettavissa suositeltuun simepreviiriannokseen 150 mg kerran vuorokaudessa.
 - ² Simepreviirin ja lääkevalmisteen yhteisvaikutusta arvioitiin vaiheen 2 farmakokineettisessä tutkimuksessa 20:llä HCV-infektiopotilaalla.³ Vertailu perustuu historiallisiin kontroleihin. Simepreviirin ja lääkevalmisteen yhteisvaikutusta arvioitiin farmakokineettisessä osatutkimuksessa vaiheen 2 tutkimuksen sisällä 22:lla HCV-infektiopotilaalla.
 - ⁴ Simepreviiriannos tässä yhteisvaikutustutkimuksessa oli 50 mg otettaessa samanaikaisesti yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, kun annos oli pelkkää simepreviiriä saaneessa hoitoryhmässä 150 mg.
 - ⁵ Potilaan yksilöllinen annos lääkäriin harkintaan perustuen, paikallisen kliinisen käytännön mukaisesti.
 - ⁶ Vertailu perustuu historiallisiin kontroleihin. Tiedot vaiheen 2 tutkimuksesta 9:llä HCV-infektoituneella maksansiirtopotilaalla.
 - ⁷ Vertailu perustuu historiallisiin kontroleihin. Tiedot vaiheen 2 tutkimuksesta 11:llä HCV-infektoituneella maksansiirtopotilaalla.
 - ⁸ Simepreviirin ja lääkevalmisteen yhteisvaikutusta arvioitiin farmakokineettisessä tutkimuksessa eporiiriippuvaisilla aikuisilla, jotka saivat vakaata metadoniylläpitolääkitystä.
- * Ketokonatsoli: odottaa ATC-lisäluokitusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Simepreviirin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistä koskevia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). OLYSIOta tulee käyttää raskauden aikana tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat. Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Koska OLYSIO on annettava CHC:n hoidossa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, näitä lääkevalmisteita koskevat vasta-aiheet ja varoitukset koskevat myös niiden käyttöä yhdistelmähoidossa OLYSIO:n kanssa (ks. kohta 4.3).

Merkittäviä teratogeenisia ja/tai sikiölle haitallisia vaikutuksia on osoitettu kaikilla ribaviriinille altistuneilla eläinlajeilla. Naispotilaiden ja miespotilaiden naispuolisten kumppanien on huolehdittava äärimmäisen hyvin raskauden ehkäisystä. Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän mieskumppaniensa sekä miespotilaiden ja heidän naiskumppaniensa, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää ribaviriinihoidon ajan sekä ribaviriinin valmisteyhteenvedossa määritetyn ajan ribaviriinihoidon päättymisestä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö simepreviiri tai sen metaboliitit rintamaitoon. Kun simepreviiriä annettiin imettäville rotille, sitä havaittiin imevien rottien plasmassa, mikä johtui todennäköisesti simepreviirin erittymisestä maidon kautta (ks. kohta 5.3). Riskiä vastasyntyneelle/lapselle ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko/poissuljetaanko OLYSIO-hoito, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Simepreviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

OLYSIOlla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai sen vaikutus näihin on hyvin vähäinen. OLYSIO:n ja muiden CHC:n hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Katso näiden samanaikaisesti

annettavien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista tiedot niiden mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Simepreviirin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu tietoihin 580:stä HCV-genotyypin 1 infektiopotilaasta, jotka saivat simepreviirin ja sofosbuviriin yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia (yhdistetyt tiedot kliinisestä vaiheen 2 tutkimuksesta HPC2002 ja kliinisistä vaiheen 3 tutkimuksista HPC3017 ja HPC3018), sekä 1 486:sta HCV-genotyypin 1 infektiopotilaasta, jotka saivat simepreviiria (tai lumelääkettä) yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (yhdistetyt tiedot kliinisistä vaiheen 2 tutkimuksista C205 ja C206 sekä kliinisistä vaiheen 3 tutkimuksista C208, C216 ja HPC3007).

Simepreviirin turvallisuusprofiili on samankaltainen HCV-genotyypin 4 ja HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla, kun sitä annetaan joko yhdessä sofosbuviriin kanssa tai yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa.

Simepreviiri yhdessä sofosbuviriin kanssa

Simepreviirin turvallisuusprofiili yhdistelmähoidossa sofosbuviriin kanssa HCV-genotyypin 1 kirroottisilla tai ei-kirroottisilla infektiopotilailla perustuu yhdistettyihin tietoihin vaiheen 2 tutkimuksesta HPC2002 ja vaiheen 3 tutkimuksista HPC3017 ja HPC3018, joihin osallistuneista potilaista 472 sai simepreviiria yhdessä sofosbuviriin kanssa ilman ribaviriinia (155 potilasta sai hoitoa 8 viikon, 286 potilasta 12 viikon ja 31 potilasta 24 viikon ajan) ja 108 potilasta sai simepreviiria yhdessä sofosbuviriin ja ribaviriinin kanssa (54 potilaasta kukin sai hoitoa 12 tai 24 viikon ajan).

Suurin osa raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan luokkaa 1. Luokan 2 ja 3 haittavaikutuksia raportoitiin 3,5 %:lla (n = 10) ja 0,3 %:lla (n = 1) potilaista, jotka saivat simepreviiria yhdessä sofosbuviriin kanssa 12 viikon ajan; luokan 4 haittavaikutuksia ei raportoitu. Potilailla, jotka saivat simepreviiria yhdessä sofosbuviriin kanssa 24 viikon ajan, ei raportoitu luokan 2 tai 3 haittavaikutuksia; yksi potilas (3,2 %) sai luokan 4 haittavaikutuksen (kohonnut veren bilirubiini). Vakavia haittavaikutuksia ei raportoitu.

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 5\%$ 12 tai 24 viikon hoidon jälkeen) olivat ihottuma, kutina, ummetus ja valoherkkyysoireet (ks. kohta 4.4).

Yksi 12 hoitoviikon ryhmään kuulunut potilas (0,3 %) keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi. 24 hoitoviikon ryhmässä keskeyttäjiä ei ollut lainkaan.

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

Simepreviirin turvallisuusprofiili yhdistelmähoidossa peginterferoni alfan and ribaviriinin kanssa HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla perustuu yhdistettyihin tietoihin vaiheen 2 tutkimuksista ja vaiheen 3 tutkimuksista C205, C206, C208, C216 ja HPC3007, joihin osallistuneista potilaista 924 sai 150 mg:n simepreviiriannoksen kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan ja 540 potilasta sai lumelääkettä yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa.

Yhdistetyissä vaiheen 3 turvallisuustiedoissa valtaosa 12 viikon simepreviirihoitoa aikana raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan luokkaa 1–2. Luokan 3 tai 4 haittavaikutuksia raportoitiin 3,1 %:lla potilaista, jotka saivat simepreviiria yhdistettynä peginterferoni alfaan ja ribaviriiniin, *versus* 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä yhdistettynä peginterferoni alfaan ja ribaviriiniin. Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 0,3 %:lla simepreviirihoitoa saaneista potilaista (kaksi sairaalahoitoa edellyttävää valoherkkyysoireita), kun niitä ei raportoitu lainkaan potilailla, jotka saivat lumelääkettä yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa.

12 ensimmäisen hoitoviikon aikana useimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 5\%$) olivat pahoinvointi, ihottuma, kutina, hengenahdistus, veren bilirubiinipitoisuuden nousu ja valoherkkyysoireet (ks. kohta 4.4).

Simepreviirihoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat simepreviiriä yhdistettynä peginterferoni alfaan ja ribaviriiniin.

Luettelo haittavaikutuksista

Simepreviirin raportoidut haittavaikutukset yhdistelmähoidossa sofosbuviirin kanssa tai yhdistelmähoidossa peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa aikuisilla potilailla, joilla on HCV-genotyyppi 1 infektiota, on lueteltu taulukossa 5. Haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$).

Taulukko 5: Simepreviirin havaitut haittavaikutukset yhdistelmähoidossa sofosbuviirin kanssa tai yhdistelmähoidossa peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa¹

Elinjärjestelmäluokka Yleisyysluokka	simepreviiri + sofosbuviiri		simepreviiri + peginterferoni alfa + ribaviriini N = 781
	12 viikkoa N = 286	24 viikkoa N = 31	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>			
hyvin yleiset			hengonahdistus*
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>			
hyvin yleiset			pahoinvointi
yleiset	ummetus	ummetus	ummetus
<i>Maksa ja sappi:</i>			
yleiset	kohonnut veren bilirubiini*	kohonnut veren bilirubiini*	kohonnut veren bilirubiini*
<i>Iho ja ihonalainen kudus:</i>			
Hyvin yleiset		ihottuma*	ihottuma*, kutina*
yleiset	ihottuma*, kutina*, valoherkkyysoire*	kutina*, valoherkkyysoire*	valoherkkyysoire*

¹ Simepreviiri yhdessä sofosbuviirin kanssa: yhdistetty tiedot tutkimuksista HPC2002, HPC3017 ja HPC3018 (12 viikkoa) tai tutkimus HPC2002 (24 viikkoa); simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa: yhdistetyt tiedot vaiheen 3 tutkimuksista C208, C216 ja HPC3007 (12 ensimmäistä hoitoviikkoa).

* Lisätietoja seuraavassa kohdassa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma ja kutina

Useimmat simepreviirihoitoa saaneiden potilaiden ihottuma- ja kutinatapahtumat olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia (luokka 1 tai 2).

Simepreviiri yhdessä sofosbuviirin kanssa: Ihottumaa raportoitiin 8,0 %:lla ja kutinaa 8,4 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa 12 viikon ajan, kun vastaavat luvut olivat 12,9 % ja 3,2 % potilailla, jotka saivat hoitoa 24 viikon ajan (kaikki luokat). Hoidon keskeyttämiseen johtanut luokan 3 ihottuma raportoitiin yhdellä potilaalla (0,3 %; 12 viikon hoitoryhmä); kenelläkään potilaista ei ilmennyt luokan 4 ihottumaa. Kukaan potilaista ei saanut luokan 3 tai 4 kutinaa; kukaan potilaista ei keskeyttänyt hoitoa kutinan vuoksi.

Tutkimuksessa HPC2002 ihottumaa (ryhmitelty termi) raportoitiin 10,7 %:lla potilaista, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiriä ja sofosbuviiriä ilman ribaviriinia, kun osuus oli 20,4 % potilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiriä ja sofosbuviiriä ribaviriinin kanssa.

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa: 12 viikon simepreviirihoiton aikana ihottumaa ja kutinaa raportoitiin 21,8 %:lla ja 21,9 %:lla simepreviiriä saaneista potilaista, kun vastaavat luvut olivat 16,6 % ja 14,6 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä (kaikki luokat; yhdistetty vaihe 3). Luokan 3 ihottumaa ilmeni 0,5 %:lla ja kutinaa 0,1 %:lla simepreviirihoitoa saaneista potilaista. Simepreviirihoito lopetettiin ihottuman tai kutinan vuoksi 0,8 %:lla ja 0,1 %:lla simepreviiriä saaneista potilaista, kun vastaavat luvut olivat 0,3 % ja 0 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä.

Kohonnut veren bilirubiini

Konjugoituneen ja konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden suurenemista on raportoitu simepreviirihoitoa saaneilla potilailla, ja haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita. Bilirubiinin pitoisuuden suurenemiseen ei yleensä liittynyt maksan transaminaasiarvojen suurenemista, ja bilirubiinipitoisuudet normalisoituivat hoidon päätyttyä.

Simepreviiri yhdessä sofosbuviriin kanssa: Veren bilirubiinin kohoamista raportoitiin 1,0 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa 12 viikon ajan, kun vastaava luku oli 3,2 % potilailla, jotka saivat hoitoa 24 viikon ajan (kaikki luokat). Vaikeusasteeltaan luokan 2 veren bilirubiinin kohoamista raportoitiin yhdellä potilaalla (0,3 %), joka sai hoitoa 12 viikon ajan. Luokan 3 tapahtumia ei raportoitu. Yhdellä potilaalla (3,2 %), joka sai hoitoa 24 viikon ajan, ilmeni luokan 4 veren bilirubiinin kohoaminen. Kukaan potilaista ei keskeyttänyt hoitoa veren bilirubiinin kohoamisen vuoksi.

Tutkimuksessa HPC2002 veren bilirubiinin kohoamista raportoitiin 0 %:lla potilaista, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiriä ja sofosbuviriä ilman ribaviriinia, kun osuus oli 9,3 % potilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiriä ja sofosbuviriä ribaviriinin kanssa.

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa: Simepreviirihoiton 12 viikon aikana veren bilirubiinipitoisuuden suurenemista havaittiin 7,4 %:lla simepreviiriä saaneista potilaista, kun vastaava luku oli 2,8 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä (kaikki luokat; yhdistetty vaihe 3). 2 %:lla simepreviirihoitoa saaneista potilaista raportoitiin luokan 3 ja 0,3 %:lla luokan 4 veren bilirubiinin kohoaminen (yhdistetyt tiedot vaiheen 3 tutkimuksista). Simepreviirihoiton lopettaminen kohonneen veren bilirubiinin vuoksi oli harvinaista (0,1 %; n = 1).

Valoherkkyyssreaktiot

Simepreviiri yhdessä sofosbuviriin kanssa: Valoherkkyyssreaktioita raportoitiin 3,1 %:lla potilaista, jotka saivat simepreviirihoitoa 12 viikon ajan, kun vastaava luku oli 6,5 % potilailla, jotka saivat hoitoa 24 viikon ajan (kaikki luokat). Useimmat valoherkkyyssreaktiot olivat lieviä (luokka 1); luokan 2 valoherkkyyssreaktioita raportoitiin kahdella potilaalla (0,7 %), jotka saivat hoitoa 12 viikon ajan. Luokan 3 tai 4 valoherkkyyssreaktioita ei raportoitu, eikä kukaan potilaista keskeyttänyt hoitoa valoherkkyyssreaktioiden vuoksi.

Tutkimuksessa HPC2002 valoherkkyyssreaktioita (ryhmitelty termi) raportoitiin 7,1 %:lla potilaista, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiriä ja sofosbuviriä ilman ribaviriinia, kun osuus oli 5,6 % potilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiriä ja sofosbuviriä ribaviriinin kanssa.

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa: Simepreviirihoiton 12 viikon aikana valoherkkyyssreaktioita havaittiin 4,7 %:lla simepreviiriä saaneista potilaista, kun vastaava luku oli 0,8 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä (kaikki luokat; yhdistetty vaihe 3). Useimmat simepreviirihoitoa saaneiden potilaiden valoherkkyyssreaktiot olivat lieviä tai kohtalaisia (luokka 1 tai 2); 0,3 %:lla simepreviirihoitoa saaneista potilaista vaikea valoherkkyyssreaktio johti sairaalahoitoon (ks. kohta 4.4).

Hengenahdistus

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa: Simepreviirihoiton ensimmäisten 12 viikon aikana hengenahdistusta havaittiin 11,8 %:lla simepreviiriä saaneista potilaista, kun vastaava luku oli 7,6 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä (kaikki luokat; yhdistetty vaihe 3). Vain luokkien 1 ja 2 tapahtumia raportoitiin, eikä yksikään tapahtuma johtanut minkään tutkimuslääkkeen lopettamiseen. Yli 45-vuotiailla potilailla hengenahdistusta havaittiin 16,4 %:lla simepreviiriä saaneista potilaista, kun vastaava luku oli 9,1 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä (kaikki luokat; yhdistetty vaihe 3).

Sydämen rytmihäiriöt

OLYSION käytössä yhdistelmänä sofosbuviriin kanssa ja käytettäessä samanaikaisesti amiodaronia on havaittu bradykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Poikkeavat laboratorioarvot

Simepreviiri yhdessä sofobuviirin kanssa

Hoidosta aiheutuneita laboratorioarvojen poikkeamia amylaasissa ja lipaasissa on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet simepreviiria yhdistettynä sofobuviiriin (taulukko 6). Amylaasin ja lipaasin kohoaminen oli tilapäistä ja enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia. Amylaasin ja lipaasin kohoaminen ei liittynyt haimatulehdukseen.

Taulukko 6: Hoidosta aiheutuneet laboratorioarvojen poikkeamat amylaasissa ja lipaasissa potilailla, jotka saivat 12 tai 24 viikon ajan simepreviiria yhdistettynä sofobuviiriin (12 viikkoa: yhdistetyt tutkimukset HPC2002, HPC3017 ja HPC3018; 24 viikkoa: tutkimus HPC2002)

Laboratorioparametrit	WHO-toksisuusalue ¹	12 viikkoa simepreviiria + sofobuviiria N = 286 n (%)	24 viikkoa simepreviiria + sofobuviiria N = 31 n (%)
Kemia			
Amylaasi			
Luokka 1	$\geq 1,1, \leq 1,5 \times \text{ULN}$	34 (11,9 %)	3 (25,8 %)
Luokka 2	$\geq 1,5, \leq 2,0 \times \text{ULN}$	15 (5,2 %)	2 (6,5 %)
Luokka 3	$\geq 2,0, \leq 5,0 \times \text{ULN}$	13 (4,5 %)	3 (9,7 %)
Lipaasi			
Luokka 1	$\geq 1,1, \leq 1,5 \times \text{ULN}$	13 (4,5 %)	1 (3,2 %)
Luokka 2	$\geq 1,5, \leq 3,0 \times \text{ULN}$	22 (7,7 %)	3 (9,7 %)
Luokka 3	$\geq 3,0, \leq 5,0 \times \text{ULN}$	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)
Luokka 4	$> 5,0 \times \text{ULN}$	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)

¹ WHO-toksisuusasteet 1–4.

ULN = Normaalin yläraja.

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

Kahden hoitoryhmän välillä ei ollut hemoglobiinia, neutrofiileja tai verihiutaleita koskevia eroja. Hoidosta aiheutuneet laboratorioarvojen poikkeamat, jotka havaittiin useammin simepreviirihoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä, peginterferoni alfaa ja ribaviriinia saaneilla potilailla, on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: Hoidosta aiheutuneita laboratorioarvojen poikkeamia havaittiin yleisemmin potilailla, jotka saivat simepreviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (yhdistetyt tiedot vaiheen 3 tutkimuksista C208, C216 ja HPC3007; 12 ensimmäistä hoitoviikkoa)

Laboratorioparametrit	WHO-toksisuusalue ¹	simepreviiri + peginterferoni alfa + ribaviriini N = 781 n (%)
Kemia		
Alkylinen fosfataasi		
Luokka 1	$\geq 1,25, \leq 2,50 \times \text{ULN}$	26 (3,3 %)
Luokka 2	$\geq 2,50, \leq 5,00 \times \text{ULN}$	1 (0,1 %)
Hyperbilirubinemia		
Luokka 1	$\geq 1,1, \leq 1,5 \times \text{ULN}$	208 (26,7 %)
Luokka 2	$\geq 1,5, \leq 2,5 \times \text{ULN}$	143 (18,3 %)
Luokka 3	$\geq 2,5, \leq 5,0 \times \text{ULN}$	32 (4,1 %)
Luokka 4	$> 5,0 \times \text{ULN}$	3 (0,4 %)

¹ WHO-toksisuusasteet 1–4.

ULN = Normaalin yläraja.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio

Simepreviirin turvallisuusprofiili, kun sitä käytetään peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, on samankaltainen HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla HIV-1-koinfektion kanssa tai ilman sitä.

Aasialaispotilaat

Yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa annetun OLYSIO 150 mg valmisteen turvallisuusprofiili oli Kiinassa ja Etelä-Koreassa aasialaispotilaille tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa verrattavissa yhdistettyihin tietoihin maailmanlaajuisista vaiheen 3 tutkimuksista, joihin osallistui muunrotuisia potilaita. Vain veren bilirubiinipitoisuuden suurenemiseen liittyviä tapahtumia esiintyi enemmän aasialaispotilailla tehdyssä tutkimuksessa (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Vaiheen 3 tutkimuksessa (HPC3005) aasialaispotilailla todetut veren bilirubiinipitoisuuden suurenemiseen liittyvät tapahtumat verrattuna yhdistettyihin tietoihin vaiheen 3 tutkimuksista (C208, C216 ja HPC3007), joissa hoitona oli simepreviiri tai lumelääke yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (ensimmäiset 12 hoitoviikkoa)

Veren bilirubiinipitoisuus suurentunut	Vaiheen 3 tutkimus aasialaispotilailla		Yhdistetyt tiedot vaiheen 3 tutkimuksista	
	simepreviiri + peginterferoni alfa + ribaviriini N = 152 n (%)	lumelääke + peginterferoni alfa + ribaviriini N = 152 n (%)	simepreviiri + peginterferoni alfa + ribaviriini N = 781 n (%)	lumelääke + peginterferoni alfa + ribaviriini N = 397 n (%)
Kaikki asteet	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	58 (7,4 %)	11 (2,8 %)
Luokka 3	10 (6,6 %)	2 (1,3 %)	16 (2,0 %)	2 (0,5 %)
Luokka 4	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)
Tähän liittyneet hoidon keskeyttämiset	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

Simepreviirin, peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhteisannon aikana konjugoituneen ja konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden suurenemiseen ei yleensä liittynyt maksan transaminaasiarvojen suurenemista ja pitoisuudet normalisoituivat hoidon päätyttyä.

Maksan vajaatoiminta

Simepreviirialtistus lisääntynyt huomattavasti potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Veren bilirubiiniarvojen kohoamisen havaittiin olevan todennäköisempää simepreviirin plasma-altistuksen lisääntyessä. Nämä bilirubiiniarvojen kohoamiset eivät liittyneet mihinkään haitalliseen maksan turvallisuushavaintoon. Maksan dekompensoitua ja maksan vajaatoimintaa on kuitenkin raportoitu OLYSIO:n markkinoille tulon jälkeen sen yhdistelmäkäytössä (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla on edennyt fibroosi ja jotka saavat simepreviiriä yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, on raportoitu esiintyvän enemmän anemiaa.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemusta simepreviirin yliannostuksesta ihmisillä on rajallisesti. Terveillä aikuisilla, jotka saivat enintään 600 mg:n kerta-annoksen tai enintään 400 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan, sekä aikuisilla HCV-infektiopotilailla, jotka saivat 200 mg kerran vuorokaudessa

4 viikon ajan, haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin ne, jotka havaittiin kliinisissä tutkimuksissa suositellulla annoksella (ks. kohta 4.8).

OLYSION yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Jos potilas on saanut OLYSION yliannostuksen, on suositeltavaa noudattaa yleisiä tukitoimia ja seurata potilaan kliinistä tilaa.

Simepreviiri on erittäin proteiinisisäonnainen, minkä vuoksi dialyysissä ei todennäköisesti poistu merkittävästi simepreviiriä (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiseen käyttöön tarkoitetut viruslääkkeet, suoravaikutteiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AE14.

Vaikutusmekanismi

Simepreviiri on HCV-viruksen lisääntymisen kannalta keskeisen NS3/4A-seriinin proteaasin erityinen estäjä. Biokemiallisessa määrittämisessä simepreviiri esti HCV:n rekombinantin genotyypin 1a ja 1b NS3/4A-proteaasin proteolyttisen toiminnan K_i -mediaaniarvojen ollessa 0,5 nM (1a) ja 1,4 nM (1b).

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Simepreviirin EC_{50} - ja EC_{90} -mediaaniarvot HCV-genotyypin 1b-replikaatioyksikköä vastaan olivat 9,4 nM (7,05 ng/ml) ja 19 nM (14,5 ng/ml). Kimeerisillä replikaatioyksiköillä, jotka kantoivat HCV-proteaasin estäjällä aiemmin hoitamattomista genotyypin 1a ja genotyypin 1b potilaista johdettuja NS3-sekvenssejä, simepreviirin EC_{50} -arvojen mediaani kerrannaisuutos oli 1,4 (N = 78) ja 0,4 (N = 59) verrattuna viitegenotyypin 1b replikaatioyksikköön. Genotyypin 1a ja 1b isolaatit lähtötilanteen Q80K-polymorfiassa aiheuttivat simepreviirin EC_{50} -arvon mediaanin kerrannaisuutoksen 11 (1a) (N = 33) ja 8,4 (N = 2). Simepreviirin mediaani kerrannaisuutos genotyypin 2 ja genotyypin 3 lähtötilanteen testattuja isolaatteja vasten oli 25 (N = 4) ja 1 014 (N = 2). Simepreviirin mediaani kerrannaisuutos genotyypin 4a, genotyypin 4d ja genotyypin 4muu lähtötilanteen isolaatteja vasten oli 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) ja 0,8 (N = 29). Ihmisen 50-prosenttinen seerumi vähensi simepreviirin replikaatioyksikön vaikutusta 2,4-kertaisesti. Simepreviirin *in vitro* -yhdistelmä interferonin, ribaviriinin, NS5A- tai NS5B-estäjän kanssa aiheutti additiivisia tai synergistisiä vaikutuksia.

Antiviraalinen vaikutus *in vivo*

Taulukossa 7 on esitetty simepreviirin lyhytaikaiset monoterapiatiedot tutkimuksista C201 (genotyyppi 1) ja C202 (genotyypit 2, 3, 4, 5 ja 6) potilailla, jotka saivat 200 mg:n simepreviiriannoksen kerran vuorokaudessa 9 vuorokauden ajan.

Taulukko 7. Simepreviiri 200 mg -monoterapien antiviraalinen vaikutus (tutkimukset C201 ja C202)

Genotyyppi	Keskimääräinen (SE) HCV RNA -muutos päivänä 7/8 (\log_{10} IU/ml)
Genotyyppi 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyyppi 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotyyppi 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyyppi 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyyppi 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyyppi 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Resistenssi

Resistenssi soluviljelmässä

Simepreviiri-resistenssi oli ominaista HCV-genotyypin 1a ja 1b replikaatioyksikköjä sisältävissä soluissa. 96 % simepreviirin valikoiduista genotyypin 1 replikaatioyksiköistä kantoi yhtä tai useampaa aminohapposubstituutiota NS3-proteasikohdassa 43, 80, 155, 156 ja/tai 168; useimmin (78 %) substituutioita havaittiin NS3-kohdassa D168. Lisäksi simepreviiri-resistenssiä arvioitiin HCV-genotyypin 1a ja 1b replikaatioyksikkömäärityksissä käyttämällä kohdennettuja mutanteja ja kimeerisiä replikaatioyksikköjä, jotka sisälsivät kliinisistä isolaateista johdettuja NS3-sekvenssejä. Aminohapposubstituutiot NS3-kohdissa 43, 80, 122, 155, 156 ja 168 vähensivät simepreviirin vaikutusta *in vitro*. Substituutiot, kuten D168V tai A ja R155K, liittyivät yleensä herkkyden vähenemiseen simepreviirille *in vitro* (EC_{50} -kerrannaismuutos > 50), kun taas muut substituutiot, kuten Q80K tai R, S122R ja D168E osoittavat vähäistä resistenssiä *in vitro* (EC_{50} -kerrannaismuutos \leq 50). Muut substituutiot, kuten Q80G tai L, S122G, N tai T eivät vähentäneet simepreviirin vaikutusta (EC_{50} -kerrannaismuutos \leq 2). NS3-kohtien 80, 122, 155 ja/tai 168 aminohapposubstituutiot, jotka liittyivät yksin esiintyessään vähäiseen simepreviiri-resistenssiin *in vitro*, vähensivät simepreviirin vaikutusta yli 50-kertaisesti esiintyessään yhdistelmänä.

Resistenssi kliinisissä tutkimuksissa

Yhdistetyssä analyysissä potilailla, jotka saivat 150 mg simepreviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviiriin kanssa ja jotka eivät saavuttaneet SVR:ää kontrolloiduissa vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (tutkimukset C205, C206, C208, C216, HPC3007), NS3-kohtien 80, 122, 155 ja/tai 168 aminohapposubstituutioita havaittiin 180:llä 197:stä (91 %) potilaasta. Useimmin näissä kohdissa esiintyi substituutioita D168V ja R155K yksinään tai yhdistelmänä muiden mutaatioiden kanssa (taulukko 10). Useimpien näistä ilmenevistä substituutioista on osoitettu vähentävän simepreviirin HCV:n vastaista vaikutusta soluviljelmien replikaatioyksikkömäärityksissä.

Potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää, havaittiin simepreviirihoidosta aiheutuvien aminohapposubstituutioiden HCV-genotyypin 1 alatyypin liittyviä malleja. HCV-genotyypin 1a potilailla ilmeni lähinnä R155K yksinään tai yhdistelmänä aminohapposubstituutioiden kanssa NS3-kohdissa 80, 122 ja/tai 168, kun taas HCV-genotyypin 1b potilailla ilmeni useimmin D168V-substituutio (taulukko 10). HCV-genotyypin 1a potilailla, joilla oli lähtötilanteessa Q80K-aminohapposubstituutio, havaittiin ilmenevä R155K-substituutio useimmin hoidon epäonnistumisen yhteydessä.

Taulukko 10: Hoidosta aiheutuneet aminohapposubstituutiot yhdistetyssä vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa: potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää 150 mg:n simepreviiriannoksella yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviiriin kanssa

Ilmenevät aminohapposubstituutiot NS3:ssa	Kaikki HCV-genotyypit N = 197 % (n)	Genotyyppi 1a ¹ N = 116 % (n)	Genotyyppi 1b N = 81 % (n)
Mikä tahansa substituutio NS3-kohdassa 43, 80, 122, 155, 156 tai 168 ²	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 ³	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X+ D168X ⁴	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Alle 10 %	Alle 10 %	Alle 10 %

- 1 Saattaa sisältää joitakin potilaita, joilla ei ole HCV-genotyyppiä 1a/1b.
 - 2 Yksin tai yhdistettynä muihin substituutioihin (mukaan lukien seokset).
 - 3 Vain substituutiot, jotka havaittiin yhdistelminä muiden ilmenevien substituutioiden kanssa yhdessä tai useammassa NS3-kohdista 80, 122, 155 ja/tai 168.
 - 4 Potilaat, joilla oli näitä yhdistelmiä, on sisällytetty myös muille riveille, jotka kuvaavat yksittäisiä substituutioita. X edustaa useita aminohappoja. Muita kaksin- tai kolminkertaisia mutaatioita havaittiin harvemmin.
 - 5 Kahdella potilaalla ilmeni yksi substituutio I170T.
- Huomaa, että NS3-kohdissa 43 ja 156 olleita substituutioita, jotka liittyivät simepreviirin alentuneeseen vaikutukseen *in vitro*, ei havaittu hoidon epäonnistuuessa.

HCV-genotyypin 4 infektiopotilailla tehdyssä HPC3011-tutkimuksessa 28 potilaalla 32:sta (88 %), jotka eivät saavuttaneet SVR:ää, havaittiin NS3-kohtien 80, 122, 155, 156 ja/tai 168 aminohapposubstituutioita (pääasiassa substituutioita kohdassa 168; 24 potilaalla 32:sta [75 %]), jotka olivat vastaavia kuin genotyypin 1 infektiopotilailla havaitut aminohapposubstituutiot.

Suurimmalla osalla HCV-genotyypin 1 infektiopotilaista, jotka saivat simepreviiria yhdessä sofosbuviirin kanssa (ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia) 12 tai 24 viikon ajan, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää virologisista syistä ja joiden sekvenssitiedot ovat saatavilla, oli ilmenevä NS3-aminohapposubstituutio kohdassa 168 ja/tai ilmenevä R155K: 5 potilaalla 6 potilaasta tutkimuksessa HPC2002, 1 potilaalla 3 potilaasta tutkimuksessa HPC3017 ja 1 potilaalla 13 potilaasta tutkimuksessa HPC3018. Ilmenevät NS3-aminohapposubstituutiot olivat samankaltaisia kuin potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää saatuaan simepreviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa. Sofosbuviiri-resistenssiin liittyviä NS5B-aminohapposubstituutioita ei havaittu potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää saatuaan simepreviiria yhdessä sofosbuviirin kanssa (ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia) 12 tai 24 viikon ajan.

Resistenssiin liittyvien substituutioiden pysyvyys

Simepreviiri-resistenttien NS3-aminohapposubstituutioiden pysyvyyttä arvioitiin hoidon epäonnistuttua.

Yhdistetyssä analyysissä potilailla, jotka saivat 150 mg simepreviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa kontrolloiduissa vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa, hoidosta aiheutuneen simepreviiri-resistenssin variantteja ei enää havaittu 90:llä 180 potilaasta (50 %) tutkimusten päättyessä mediaanin seuranta-ajankohdan ollessa 28 viikkoa (vaihteluväli 0–70 viikkoa). 32:lla 48:stä potilaasta (67 %), joilla ilmeni yksittäinen D168V, ja 34:llä 66:sta (52 %) potilaasta, joilla ilmeni yksittäinen R155K, ilmenneitä variantteja ei enää havaittu tutkimusten päättyessä.

Tulokset 3 vuoden pituisesta seuranta-tutkimuksesta potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää simepreviiristä, peginterferoni alfasta ja ribaviriinista koostuneella yhdistelmähoidolla aiemmassa vaiheen 2 tai vaiheen 3 tutkimuksessa, osoittivat, että 86 %:lla (37/43) näistä potilaista aiemmassa tutkimuksessa tapahtuneen hoidon epäonnistumisen ajankohtana kehittymässä olleita mutaatioita ei enää havaittu mediaanina 180 viikon seuranta-ajankohtana (vaihteluväli 47–230 viikkoa) (tutkimus HPC2002).

Simepreviiri-resistenssiin liittyvien substituutioiden ilmenevyyden tai pysyvyyden pitkäaikaista kliinistä vaikutusta ei tunneta.

Lähtötilanteen HCV-polymorfioiden vaikutus hoitovasteeseen

Analyseilla pyrittiin selvittämään lähtötilanteessa luontaisesti ilmenevien NS3/4A-aminohapposubstituutioiden (polymorfioiden) ja hoitotuloksen välinen yhteys.

NS3-kohtien 43, 80, 122, 155, 156 ja/tai 168 lähtötilanteen polymorfiat, jotka liittyivät simepreviirin vähentyneeseen vaikutukseen *in vitro* olivat yleensä melko harvinaisia (1,3 % HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla (n = 2,007; yhdistetyt vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimukset simepreviirillä yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa), lukuun ottamatta HCV-genotyypin 1a potilaiden substituutiota Q80K, joka havaittiin 30 %:lla HCV-genotyypin 1a potilaista ja 0,5 %:lla HCV-genotyypin 1b potilaista. Euroopassa vallitsevuus oli alhaisempi, HCV-genotyypin 1a potilailla 19 % (73/377) ja genotyypin 1b potilailla 0,3 % (3/877).

Q80K-polymorfiaa ei havaittu genotyypin 4 infektiopotilailla.

Q80K:n ilmeneminen lähtötilanteessa liittyi alhaisempiin SVR-määriin HCV-genotyypin 1a potilailla, jotka saivat simepreviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (taulukot 19, 21, 22).

Ristiresistenssi

Joidenkin simepreviirihoitoa saaneiden potilaiden, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää kliinisissä tutkimuksissa, havaittujen hoidosta aiheutuvien NS3-aminohapposubstituutioiden (esim.R155K) on osoitettu heikentävän telapreviirin, bosepreviirin ja muiden NS3/4A-proteaasin estäjien HCV:n vastaista vaikutusta. Aiemman simepreviirialtistuksen vaikutusta myöhempien HCV:n NS3/4A-proteaasin estäjiin perustuvien hoitojen tehoon potilailla, jotka eivät saavuta SVR:ää, ei ole tutkittu. Simepreviirin tehosta potilailla, jotka ovat aiemmin altistuneet NS3/4A-proteaasin estäjille telapreviirille ja bosepreviirille, ei ole kliinisiä tietoja.

Ristiresistenssiä ei odoteta vaikutusmekanismiltaan erilaisten suoravaikutteisten viruslääkkeiden välillä. Tutkitut simepreviirille resistentit variantit pysyivät alttiina edustaville HCV:n nukleosidi- ja ei-nukleosidipolymeraasiestäjille sekä NS5A-estäjille. Aminohapposubstituutioita sisältävät variantit, jotka olivat vähemmän alttiita NS5A-estäjille (L31F/V, Y93C/H), nukleosidipolymeraasiestäjille (S282T) ja ei-nukleosidipolymeraasiestäjille (C316N, M414I/L, P495A), pysyivät alttiina simepreviirille *in vitro*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Jatkuva virusvaste (SVR) oli ensisijainen päätepiste kaikissa tutkimuksissa, ja sen määrittämisessä oli mittausrajan (LLOQ) alittava havaittavissa oleva tai havaitsematon HCV RNA 12 viikkoa (SVR12) tai 24 viikkoa (SVR24) hoidon suunnitellun lopettamisen jälkeen (tutkimukset C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 ja HPC3011) tai hoidon todellisen lopettamisen jälkeen (tutkimukset HPC2014, HPC3017, HPC3018 ja HPC3021) (LLOQ 25 IU/ml ja havaintoraja 15 IU/ml lukuun ottamatta tutkimuksia HPC2014 ja HPC3021, joissa LLOQ ja havaintoraja olivat 15 IU/ml).

Potilailla oli kompensoitunut maksasairaus (mukaan lukien maksakirroosi), HCV-RNA vähintään 10 000 IU/ml ja maksan histopatologia CHC:n mukainen (jos saatavilla).

Simepreviiri yhdessä sofosbuviirin kanssa

Simepreviirin tehoa (150 mg kerran vuorokaudessa) osana interferonitonta hoitoa (sofosbuviiri, 400 mg kerran vuorokaudessa) arvioitiin HCV-genotyypin 1 tai 4 infektiopotilailla, jotka olivat aiemmin hoitamattomia tai hoidossa saaneita (interferonipohjaisen hoidon jälkeen) (taulukko 11).

Taulukko 11: Simepreviirillä + sofosbuviirillä toteutetut tutkimukset: tutkimusjoukko ja tutkimusrakenteen yhteenveto

Tutkimus ¹	Tutkimusjoukko	Osallistuneiden potilaiden lukumäärä	Tutkimusrakenteen yhteenveto
HPC3017 (OPTIMIST-1; vaihe 3)	Genotyypin 1 aiemmin hoitamattomat tai aiemmin hoitoa saaneet ² potilaat ilman maksakirroosia	310	8 tai 12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria
HPC3018 (OPTIMIST2; vaihe 3)	Genotyypin 1 aiemmin hoitamattomat tai aiemmin hoitoa saaneet ² potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi	103	12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria

HPC2002 (COSMOS; vaihe 2)	Genotyypin 1 aiemmin hoitamattomat tai hoitoon vastaamattomat ³ potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	167	12 tai 24 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria, ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia ⁴
HPC2014 (OSIRIS; vaihe 2)	Genotyypin 4 aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet ² potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	63	<u>potilaat, joilla ei ole</u> <u>maksakirroosia</u> : 8 tai 12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria; <u>potilaat, joilla on</u> <u>maksakirroosi</u> : 12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria
HPC3021 (PLUTO; vaihe 3)	Genotyypin 4 aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet ² potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	40	12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria

SMV = simepreviiri.

- 1 Avoin, satunnaistettu, lukuun ottamatta tutkimuksia HPC3018 ja HPC3021, jotka olivat yksihaarisia, ja tutkimusta HPC2014, joka oli osittain satunnaistettu.
- 2 Sisältää uudelleen sairastuneet, osittain hoitoon vastanneet ja hoitoon vastaamattomat potilaat aiemman interferonihoidon (pegyloitu tai ei-pegyloitu), ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia, jälkeen.
- 3 Saaneet aiemmin peginterferoni alfaa ja ribaviriinia.
- 4 Potilaan painoon perustuva ribaviriiniannostus kaksi kertaa vuorokaudessa, ribaviriini valmisteyhteenvedon mukaan.

Vaikutus potilailla, joilla on HCV-genotyyppi 1

OPTIMIST-1 ja OPTIMIST-2

Tutkimuksissa HPC3017 (OPTIMIST-1) ja HPC3018 (OPTIMIST-2) potilaat saivat simepreviiria + sofosbuviiria 8 viikon ajan (vain HPC3017) tai 12 viikon ajan (HPC3017 ja HPC3018) (ks. taulukko 11). Tutkimukseen HPC3017 osallistuneilla potilailla ei ollut maksakirroosia; tutkimukseen HPC3018 osallistuneilla potilailla oli maksakirroosi (taulukko 12).

Taulukko 12: Demografiset tiedot ja lähtötilanne (tutkimukset HPC3017 ja HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Ikä (vuotta)		
mediaani (vaihteluväli)	56 (19-70)	58 (29-69)
% yli 65 vuotta	6 %	6 %
Miehiä	55 %	81 %
Rotu		
Valkoisia	80 %	81 %
Mustaihoisia	18 %	19 %
Latinalaisamerikkalaisia	16 %	16 %
BMI \geq 30 kg/m ²	34%	40%
Mediaani HCV-RNA lähtötilanteessa (log ₁₀ IU/ml)	6.8	6.8
Maksakirroosin esiintyminen		
ilman maksakirroosia	100%	0%
maksakirroosin kanssa	0%	100%
Aiempi hoitohistoria		
ei hoidettu aiemmin	70 %	49 %
hoidettu aiemmin ¹	30 %	51 %
IL28B-genotyyppi		
CC	27%	28%
ei-CC	73%	72%
Lähtötilanteen Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyyppissä 1a		
HCV-genotyyppi 1a Q80K:n kanssa	75 % 41 %	70 % 47 %
HCV-genotyyppi 1b	25 %	30 %

¹ Sisältää uudelleen sairastuneet, osittain hoitoon vastanneet ja hoitoon vastaamattomat potilaat aiemman interferonihoidon (pegyloitu tai ei-pegyloitu), ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia, jälkeen sekä potilaat, jotka eivät siedä interferonihoidoa.

SVR12-kokonaismäärä oli 83 % (128/155) potilailla, joilla ei ollut maksakirroosia ja jotka saivat 8 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria; kaikilla potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, oli virusrelapsi (17 %; 27/155). Vastemäärät kirroottisilla ja ei-kirroottisilla potilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria, on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13: Hoitotulos HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria (tutkimukset HPC3017 ja HPC3018)

Hoitotulos	Potilaat, joilla ei ole maksakirroosia N = 155 % (n/N)	Potilaat, joilla on maksakirroosi N = 103 % (n/N)
SVR12	97 % (150/155) ¹	83 % (86/103) ¹
Tulos potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen epäonnistuminen ²	0 % (0/155)	0 % (0/103)
Virusrelapsi ³	3 % (4/154)	13 % (13/99)
Valittujen alaryhmien SVR12-määrät		
Aiempi hoitohistoria		
ei hoidettu aiemmin	97 % (112/115)	88 % (44/50)
hoidettu aiemmin ⁴	95 % (38/40)	79 % (42/53)
Lähtötilanteen Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyypissä 1a		
Genotyyppi 1a	97 % (112/115)	83 % (60/72)
Q80K:n kanssa	96 % (44/46)	74 % (25/34)
ilman Q80K:ta	97 % (58/70)	92 % (35/38)
Genotyyppi 1b	97 % (38/39)	84 % (26/31)

¹ Suurempi vs. historiallinen kontrollimäärä (historialliset SVR-määrät hyväksytyistä suoravaikutteisten viruslääkkeiden sekä peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidoista).

² 3 potilaasta, joilla ilmeni hoidonaikainen epäonnistuminen, 2 potilaalla oli virusläpimurto ja yksi potilas keskeytti hoidon ennen aikaisesti haittavaikutuksen vuoksi.

³ Virusrelapsimäärät lasketaan käyttämällä nimittäjänä potilaita, joilla on mittausrajan alittava (tai havaittavissa oleva vahvistamaton) HCV-RNA todellisen hoidon päättymishetkellä.

⁴ Sisältää uudelleen sairastuneet, osittain hoitoon vastanneet ja hoitoon vastaamattomat potilaat aiemman interferonihoidon (pegyloitu tai ei-pegyloitu), ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia, jälkeen.

COSMOS

Tutkimuksessa HPC2002 (COSMOS) aiemmin hoitoon vastaamattomat, joiden METAVIR-fibroositulos oli F0–F2, tai aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoitoon vastaamattomat potilaat, joiden METAVIR-fibroositulos oli F3–F4 ja joilla oli kompensoitunut maksasairaus, saivat simepreviiria + sofosbuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia 12 tai 24 viikon ajan (ks. taulukko 14). Tutkimukseen osallistuneiden 167 potilaan mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli 27–70 vuotta; yli 65-vuotiaita 5 %); 64 % oli miehiä; 81 % oli valkoihoisia, 19 % mustaihoisia ja 21 % latinlaisamerikkalaisia; 37 %:lla oli BMI \geq 30 kg/m²; mediaani HCV-RNA lähtötilanteessa oli $6,7 \log_{10}$ IU/ml; 75 %:lla ei ollut maksakirroosia (METAVIR-fibroositulos F0–3) ja 25 %:lla oli maksakirroosi (METAVIR-fibroositulos F4); 78 %:lla oli HCV-genotyyppi 1a ja näistä 45 %:lla lähtötilanteessa Q80K, ja 22 %:lla oli HCV-genotyyppi 1b; 86 %:lla oli ei-CC *IL28B*-alleeleja (CT tai TT); 76 % oli aiemmin peginterferoni alfa- ja ribaviriinihoitoon vastaamattomia ja 24 % oli aiemmin hoitamattomia.

Taulukossa 14 on esitetty vastemäärät ei-kirroottisilla (METAVIR-tulos F0–3) potilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia; hoidon pidettäminen 24 viikkoon ei lisännyt vastemääriä verrattuna 12 viikon hoitoon. Ribaviriinin käyttö ja aiempi hoitotilanne (aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoitoon vastaamattomat potilaat) ei vaikuttanut hoitotulokseen. SVR12-kokonaismäärä oli samankaltainen potilailla, jotka saivat

simepreviiria + sofosbuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia. Vastemäärät kirroottisilla (METAVIR-tulos F4) potilailla, jotka saivat 12 tai 24 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria, on esitetty taulukossa 15.

Taulukko 14: Hoitotulos HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla, joilla ei ollut maksakirroosia ja jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia (tutkimus HPC2002)

Hoitotulos	simepreviiri + sofosbuviiri N = 21 % (n/N)	simepreviiri + sofosbuviiri + ribaviriini N = 43 % (n/N)
SVR12	95 % (20/21)	95 % (41/43)
Tulos potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen epäonnistuminen	0 % (0/21)	0 % (0/43)
Virusrelapsi ¹	5 % (1/21)	5 % (2/43)

¹ Virusrelapsimäärät lasketaan käyttämällä nimittäjänä potilaita, joilla on mittausrajan alittava HCV-RNA hoidon päättymishetkellä ja vähintään yksi HCV-RNA-jälkiarviointi.

Taulukko 15: Hoitotulos HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla, joilla oli maksakirroosi ja jotka saivat 12 tai 24 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia (tutkimus HPC2002)

Hoitotulos	12 viikkoa		24 viikkoa	
	simepreviiri + sofosbuviiri N = 7 % (n/N)	simepreviiri + sofosbuviiri + ribaviriini N = 11 % (n/N)	simepreviiri + sofosbuviiri N = 10 % (n/N)	simepreviiri + sofosbuviiri + ribaviriini N = 13 % (n/N)
SVR12	86 % (6/7)	91 % (10/11)	100 % (10/10)	92 % (12/13)
Tulos potilailla ilman SVR12:ta				
Hoidonaikainen epäonnistuminen ¹	0 % (0/7)	0 % (0/11)	0 % (0/10)	8 % (1/13)
Virusrelapsi ²	14 % (1/7)	9 % (1/11)	0 % (0/10)	0 % (0/12)

¹ Yksi potilas, jolla ilmeni hoidonaikainen epäonnistuminen, keskeytti hoidon ennenaikaisesti haittavaikutuksen vuoksi.

² Virusrelapsimäärät lasketaan käyttämällä nimittäjänä potilaita, joilla on mittausrajan alittava HCV-RNA hoidon päättymishetkellä ja vähintään yksi HCV-RNA-jälkiarviointi.

Vaikutus aikuisilla, joilla on HCV-genotyyppi 4

Tutkimuksessa HPC2014 (OSIRIS) potilaat saivat simepreviiria + sofosbuviiria 8 viikon ajan (ei-kirroottiset potilaat) tai 12 viikon ajan (kirroottiset tai ei-kirroottiset potilaat) (ks. taulukko 11). Tutkimukseen osallistuneiden 63 potilaan mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli 24–68 vuotta; 2 % yli 65 vuotta; 54 % oli miehiä; 43 %:lla oli BMI \geq 30 kg/m²; mediaani HCV-RNA lähtötilanteessa oli 6,01 log₁₀ IU/ml; 37 %:lla oli maksakirroosi; 30 %:lla oli HCV-genotyyppi 4a ja 56 %:lla HCV-genotyyppi 4c tai 4d; 79 %:lla oli ei-CC *IL28B* -alleeleja (CT tai TT); 52 % oli aiemmin hoitamattomia ja 48 % hoitoa saaneita.

Tutkimuksessa HPC3021 (PLUTO) potilaat saivat simepreviiria + sofosbuviiria 12 viikon ajan (ks. taulukko 11). Tutkimukseen osallistuneiden 40 potilaan mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli 29–69 vuotta; 5 % yli 65 vuotta); 73 % oli miehiä; 18 %:lla oli BMI \geq 30 kg/m²; mediaani HCV-RNA lähtötilanteessa oli 6,35 log₁₀ IU/ml; 18 %:lla oli maksakirroosi; 25 %:lla oli HCV-genotyyppi 4a ja 73 %:lla HCV-genotyyppi 4d; 85 %:lla oli ei-CC *IL28B* -alleeleja (CT tai TT); 33 % oli aiemmin hoitamattomia ja 68 % hoitoa saaneita.

SVR12-kokonaismäärä oli 75 % (15/20) potilailla, joilla ei ollut maksakirroosia ja jotka saivat 8 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria; kaikilla potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, oli

virusrelapsi (25 %; 5/20). Kaikki kirroottiset ja ei-kirroottiset potilaat, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria, saavuttivat SVR12:n (taulukko 16).

Taulukko 16: Hoitotulos HCV-genotyypin 4 infektiopotilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviiria (tutkimukset HPC2014 ja HPC3021)

Hoitotulos	Tutkimus HPC2014 N = 43 % (n/N)	Tutkimus HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100 % (43/43)	100 % (40/40)
ilman maksakirroosia		100 % (33/33)
maksakirroosin kanssa	100 % (20/20) 100 % (23/23)	100 % (7/7)

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

Simepreviirin tehoa yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa arvioitiin HCV-genotyypin 1 tai 4 infektiopotilailla, samanaikaisen HIV-infektion kanssa tai ilman sitä, jotka olivat aiemmin hoitamattomia tai hoitoa saaneita (interferonipohjaisen hoidon jälkeen) (taulukot 17 ja 18).

Taulukko 17: Simepreviirilla + peginterferoni alfalla + ribaviriinilla toteutetut tutkimukset: tutkimusjoukko ja tutkimusrakenteen yhteenveto

Tutkimus ¹	Tutkimusjoukko	Osallistuneiden potilaiden lukumäärä	Tutkimusrakenteen yhteenveto
C208 - C216 (QUEST-1 ja QUEST-2; vaihe 3)	Genotyypin 1 aiemmin hoitamattomat potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	785	12 viikkoa SMV:tä + peg-IFN-alfaa + RBV:tä, minkä jälkeen 12 tai 36 viikkoa peg-IFN-alfaa + RBV:tä ³ ; <u>kontrolliryhmä</u> : 48 viikkoa lumelääkettä + peg-IFN-alfaa + RBV:tä
HPC3007 (PROMISE; vaihe 3)	Genotyypin 1 aiemmin uudelleen sairastuneet potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	393	
C206 (ASPIRE; vaihe 2)	Genotyypin 1 aiemmin hoitoa saaneet ⁴ potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	462	12, 24 tai 48 viikkoa SMV:tä sekä 48 viikkoa peg-IFN-alfaa + RBV:tä; <u>kontrolliryhmä</u> : 48 viikkoa lumelääkettä + peg-IFN-alfaa + RBV:tä
C212 (vaihe 3)	Genotyypin 1 aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet ⁴ HCV/HIV-1-koinfektiopotilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	106	<u>aiemmin hoitamattomat ja aiemmin uudelleen sairastuneet potilaat ilman maksakirroosia</u> : 12 viikkoa SMV:tä + peg-IFN-alfaa + RBV:tä, minkä jälkeen 12 tai 36 viikkoa peg-IFN-alfaa + RBV:tä ³ ; <u>aiemmin hoitoon vastaamattomat (osittain vastanneet ja vastaamattomat) potilaat ilman maksakirroosia ja kaikki aiemmin hoitamattomat ja hoitoa saaneet potilaat ilman maksakirroosia</u> : 12 viikkoa SMV:tä + peg-IFN-alfaa + RBV:tä, minkä jälkeen 36 viikkoa peg-IFN-alfaa + RBV:tä

HPC3011 (RESTORE; vaihe 3)	Genotyypin 4 aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet ⁴ potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	107	<u>aiemmin hoitamattomat ja aiemmin uudelleen sairastuneet potilaat</u> : 12 viikkoa SMV:tä + peg-IFN-alfaa + RBV:tä, minkä jälkeen 12 tai 36 viikkoa peg-IFN-alfaa + RBV:tä ³ ; <u>Aiemmin hoitoon vastaamattomat</u> <u>(osittain vastanneet ja</u> <u>vastaamattomat)</u> : 12 viikkoa SMV:tä + peg-IFN-alfaa + RBV:tä, minkä jälkeen 36 viikkoa peg-IFN-alfaa + RBV:tä
----------------------------------	---	-----	--

peg-IFN-alfa = peginterferoni alfa; RBV = ribaviriini (potilaan painoon perustuva annostus kaksi kertaa vuorokaudessa ribaviriinin valmisteyhteenvedon mukaan); SMV = simepreviiri.

- ¹ Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu, lukuun ottamatta tutkimuksia C212 ja HPC3011, jotka olivat avoimia yksihaaraisia.
- ² Sairastuneet uudelleen aiemman interferonipohjaisen hoidon jälkeen.
- ³ Peg-IFN-alfa- ja RBV-hoidon kokonaiskesto oli vasteen mukainen. HCV-hoidon suunniteltu kokonaiskesto oli 24 viikkoa, jos seuraavat hoidonaikeista, protokollassa määritettyä vasteenmukaista hoitoa koskevat edot täyttyivät: Havaittava tai mittausrajan alittava HCV-RNA < 25 IU/ml viikolla 4 JA mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 12. HCV-hoidon lopettamiskehityksen avulla varmistettiin, että potilaat, joiden hoidonaikeinen virusvaste oli riittämätön, lopettivat hoidon hyvissä ajoin.
- ⁴ Sisältää uudelleen sairastuneet, osittain hoitoon vastanneet ja hoitoon vastaamattomat potilaat aiemman peginterferoni- ja ribaviriinihoidon jälkeen.

Taulukko 18: Simepreviirilla + peginterferoni alfalla + ribaviriinilla toteutetut tutkimukset: demografiset tiedot ja lähtötilanne

	Yhdistetyt tiedot tutkimuksista C208 ja C216 N = 785	HPC3011 N = 393	C206 N = 462	C212 ¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Ikä (vuotta)					
mediaani (vaihteluväli)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% yli 65 vuotta	2 %	3 %	3 %	2 %	5 %
Miehiä	55 %	66 %	67 %	85 %	79 %
Rotu					
Valkoisia	91 %	94 %	93 %	82 %	72 %
Mustaihoisia	7 %	3 %	5 %	14 %	28 %
Aasialaisia	1 %	2 %	2 %	1 %	-
Latinalaisamerikkalaisia	17 %	7 %	-	6 %	7 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	23 %	26 %	25 %	12 %	14 %
HCV-RNA lähtötilanteessa > 800 000 IU/ml	78 %	84 %	86 %	86 %	60 %
METAVIR-riboositus					
F0-2	74 %	69 %	63 %	67 %	57 %
F3	16 %	15 %	19 %	19 %	14 %
F4	10 %	15 %	18 %	13 %	29 %
DL28B-genotyyppi					
CC	29 %	24 %	18 %	27 %	8 %
CT	56 %	64 %	65 %	56 %	58 %
TT	15 %	12 %	18 %	17 %	35 %
Lähtötilanteen Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyppi HCV-genotyyppissä 1a					
HCV-genotyyppi 1a	48 %	42 %	41 %	82 %	-
Q80K:n kanssa	34 %	31 %	27 %	34 %	-
HCV-genotyyppi 1b	51 %	58 %	58 %	17 %	-
HCV-genotyyppi 4a-4d	-	-	-	-	42 % - 24 %

Aiempi hoitohistoria					
ei hoidettu aiemmin	100 %	-	-	50 %	33 %
hoidettu aiemmin ²	-	-	-	-	-
sairastunut aiemmin		100 %	40 %	14 %	21 %
uudelleen		-	35 %	9 %	9 %
vastannut aiemmin		-	25 %	26 %	37 %
osittain hoitoon					
ei vastannut aiemmin					
hoitoon					

¹ HCV/HIV-1-koinfektiopotilaat.

² Saaneet aiemmin peginterferonia ja ribaviriinia.

Vaikutus aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektio

Tutkimuksissa C208 (QUEST-1) ja C216 (QUEST-2) aiemmin hoitamattomat potilaat saivat simepreviiria (150 mg kerran vuorokaudessa) + peginterferoni alfa + ribaviriinia 12 viikon ajan, ja tämän jälkeen vielä 12 tai 36 viikkoa peginterferoni alfa + ribaviriinia (ks. taulukot 17 ja 18). Tutkimuksessa C208 kaikki potilaat saivat peginterferoni alfa-2a:ta; tutkimuksessa C216, 69 % potilaista sai peginterferoni alfa-2a:ta ja 31 % sai peginterferoni alfa-2b:tä.

Taulukossa 19 on esitetty vastemäärät aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektio.

Taulukko 19: Hoitotulos aiemmin hoitamattomilla HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla (yhdistetyt tiedot tutkimuksista C208 ja C216)

Hoitotulos	simepreviiri + peginterferoni + ribaviriini N = 521 % (n/N)	lumelääke + peginterferoni + ribaviriini N = 264 % (n/N)
SVR12 yhteensä	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Tulos potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidon aikana epäännistuminen	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Virusrelapsi ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)
Valittujen alaryhmien SVR12-määrät		
METAVIR-fibroositulos		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
IL28B-genotyyppi		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)
Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyypissä 1a		
Genotyyppi 1a	75 % (191/254)	47 % (62/131)
Q80K:n kanssa	58 % (49/84)	52 % (23/44)
ilman Q80K:ta	84 % (138/165)	43 % (36/83)
Genotyyppi 1b	85 % (228/267)	53 % (70/133)

¹ p < 0,001.

² Virusrelapsimäärät lasketaan käyttämällä nimittäjänä potilaita, joilla on mittausrajan alittava HCV-RNA todellisella hoidon päättymishetkellä. Sisältää neljä simepreviirihoitoa saanutta potilasta, jotka sairastuivat uudelleen SVR12:n jälkeen.

88 % (459/521) simepreviirihoitoa saaneista potilaista hyväksyttiin koko 24 viikon hoitoajalle; näillä potilailla SVR12-määrä oli 88 %. 79 %:lla (404/509) simepreviirihoitoa saaneista potilaista oli mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 4; näillä potilailla SVR12-määrä oli 90 %. 14 %:lla (70/509)

simepreviirihoitoa saaneista potilaista oli havaittava HCV RNA < 25 IU/ml viikolla 4; 67 % saavutti SVR12:n.

Tutkimusten C208 ja C216 yhdistetyssä analyysissä 69 % (58/84) simepreviirihoitoa saaneista HCV-genotyypin 1a infektiopotilaista, joilla oli lähtötilanteessa Q80K-polymorfia, hyväksyttiin koko 24 viikon hoitoajalle; näillä potilailla SVR12-määrä oli 78 %. 65 %:lla (53/81) simepreviirihoitoa saaneista HCV-genotyypin 1a infektiopotilaista, joilla oli lähtötilanteessa Q80K-polymorfia, oli mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 4; näillä potilailla SVR12-määrä oli 79 %.

SVR12-määrät olivat tilastollisesti merkittävästi korkeampia potilailla, jotka saivat simepreviiriä yhdessä peginterferoni alfa-2a:n tai peginterferoni alfa2b:n ja ribaviriinin kanssa (88 % ja 78 %), kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä peginterferoni alfa-2a:n tai peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin kanssa (62 % ja 42 %) (tutkimus C216).

Vaikutus hoitoa saaneilla potilailla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektio

Tutkimuksessa HPC3007 (PROMISE) potilaat, jotka sairastuivat uudelleen aiemman IFN-pohjaisen hoidon jälkeen, saivat simepreviiriä (150 mg kerran vuorokaudessa) + peginterferoni alfa-2a:ta + ribaviriinia 12 viikon ajan, ja tämän jälkeen vielä 12 tai 36 viikkoa peginterferoni alfa-2a:ta + ribaviriinia (ks. taulukot 17 ja 18).

Tutkimuksessa C206 (ASPIRE) potilaat, joilla aiempi peg-IFN/RBV-hoito epäonnistui, saivat 12, 24 tai 48 viikon ajan simepreviiriä (100 mg tai 150 mg kerran vuorokaudessa) sekä 48 viikon ajan peginterferoni alfa-2a:ta + ribaviriinia (ks. taulukot 17 ja 18).

Taulukossa 20 on esitetty vastemäärät hoitoa saaneilla aikuisilla HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla. Taulukossa 21 on esitetty SVR-määrät tutkimuksen HPC3007 valituilla alaryhmillä.

Taulukko 20: Hoitotulos hoitoa saaneilla¹ HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla (tutkimukset HPC3007 ja C206)

Hoitotulos	Tutkimus HPC3007		Tutkimus C206	
	simepreviiri % (n/N)	lumelääke % (n/N)	150 mg simepreviiriä 12 viikkoa % (n/N)	lumelä äke % (n/N)
SVR²				
Aiemmin uudelleen sairastuneet	79 % (26/60) ³	37 % (49/133)	77 % (20/26)	37 % (10/27)
Aiemmin osittain hoitoon vastanneet	-	-	65 % (15/23)	9 % (2/23)
Aiemmin hoitoon vastaamattomat	-	-	53 % (9/17)	19 % (3/16)
Tulos potilailla ilman SVR:ää				
Hoidonaikainen epäonnistuminen				
Aiemmin uudelleen sairastuneet	3 % (8/260)	27 % (36/133)	8 % (2/26)	22 % (6/27)
Aiemmin osittain hoitoon vastanneet	-	-	22 % (5/23)	78 % (18/23)

Aiemmin hoitoon vastaamattomat	-	-	35 % (6/17)	75 % (12/16)
Virusrelapsi ⁴				
Aiemmin uudelleen sairastuneet	19 % (46/249)	48 % (45/93)	13 % (3/23)	47 % (9/19)
Aiemmin osittain hoitoon vastanneet	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Aiemmin hoitoon vastaamattomat	-	-	18 % (2/11)	25 % (1/4)

¹ Saaneet aiemmin peginterferonia ja ribaviriinia.

² SVR: SVR12 tutkimuksessa HPC3007 ja SVR24 tutkimuksessa C206.

³ $p < 0,001$.

⁴ Virusrelapsimäärät lasketaan käyttämällä nimittäjänä potilaita, joilla on mittausrajan alittava HCV-RNA hoidon päättymishetkellä ja vähintään yksi HCV-RNA-jälkiarviointi. Tutkimus HPC3007 sisältää viisi simepreviirihoitoa saanutta potilasta, jotka sairastuivat uudelleen SVR12:n jälkeen.

Taulukko 21: Valittujen alaryhmien SVR12-määrät (tutkimus HPC3007)

Alaryhmä	simepreviiri + peginterferoni + ribaviriini % (n/N)	lumelääke + peginterferoni + ribaviriini % (n/N)
METAVIR-fibroositulos		
F0-2	82 % (157/167)	41 % (40/98)
F3-4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
<i>IL28B</i> -genotyyppi		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (28/83)
TT	65 % (20/31)	19 % (3/16)
Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyppi HCV-genotyypissä 1a		
Genotyyppi 1a	70 % (78/111)	28 % (15/54)
Q80K:n kanssa	47 % (14/30)	30 % (6/20)
ilman Q80K:n	79 % (62/79)	26 % (9/34)
Genotyyppi 1b	86 % (128/149)	43 % (34/79)

Tutkimuksessa HPC3007 93 % (241/260) simepreviirihoitoa saaneista potilaista hyväksyttiin koko 24 viikon hoitoajalle; näillä potilailla SVR12-määrä oli 83 %. 77 %:lla (200/259) simepreviirihoitoa saaneista potilaista oli mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 4; näillä potilailla SVR12-määrä oli 87 %. 18 %:lla (47/259) simepreviirihoitoa saaneista potilaista oli havaittava HCV RNA < 25 IU/ml viikolla 4; 60 % saavutti SVR12:n.

Tutkimuksessa HPC3007 80 % (24/30) simepreviirihoitoa saaneista HCV-genotyypin 1a infektiopotilaista, joilla oli lähtötilanteessa Q80K-polymorfia, hyväksyttiin koko 24 viikon hoitoajalle; näillä potilailla SVR12-määrä oli 58 %. 45 %:lla (13/29) simepreviirihoitoa saaneista HCV-genotyypin 1a infektiopotilaista, joilla oli lähtötilanteessa Q80K-polymorfia, oli mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 4; näillä potilailla SVR12-määrä oli 77 %.

Vaikutus potilailla, joilla on HCV-genotyypin 1 ja HIV-1:n koinfektio

Tutkimuksessa C212 HIV-1-koinfektiopotilaat, jotka olivat aiemmin hoitamattomia tai joilla aiempi peg-IFN/RBV -hoito epäonnistui, saivat simepreviiria (150 mg kerran vuorokaudessa) + peginterferoni alfa-2a:ta + ribaviiriä 12 viikon ajan, ja tämän jälkeen vielä 12 tai 36 viikkoa peginterferoni alfa-2a:ta + ribaviiriä (ks. taulukot 17 ja 18). 88 % (n = 93) potilaista sai HIV-hoitoa, useimmiten 2 NRTI-lääkettä + raltegraviiria. Lähtötilanteessa CD4+-mediaanisolumäärä erittäin aktiivista viruslääkehoitoa (HAART) saaneilla potilailla oli 561×10^6 solua/ml (vaihteluväli: 275–1 407 $\times 10^6$ solua/ml).

Taulukossa 22 on esitetty vastemäärät potilailla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektiota ja HIV-1-koinfektio.

Taulukko 22: Hoitotulos potilailla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektiota ja HIV-1-koinfektio (tutkimus C212)

Hoitotulos	Aiemmin hoitamattomat potilaat N = 53 % (n/N)	Aiemmin uudelleen sairastuneet N = 15 % (n/N)	Aiemmin osittain hoitoon vastanneet N = 10 % (n/N)	Aiemmin hoitoon vastaamattomat N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Tulos potilailla ilman SVR12:ta				
Hoidonaikainen epäonnistuminen	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Virusrelapsi ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Valittujen alaryhmien SVR12-määrät				
META VIR-fibroositulos				
F0-2	89% (24/27)	73% (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)
IL28B-genotyyppi				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	100% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyypissä 1a				
Genotyyppi 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
Q80K:n kanssa	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
ilman Q80K:ta	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotyyppi 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 verrattuna peginterferoni alfan ja ribaviiriin historialliseen kontrolliin.

² Virusrelapsimäärät lasketaan käyttämällä nimittäjänä potilaita, joilla on mittausrajan alittava HCV-RNA todellisella hoidon päättyneellä hetkellä ja vähintään yksi HCV-RNA-jälkiarviointi. Sisältää yhden aiemmin hoitoon vastaamattoman potilaan, joka sairastui uudelleen SVR12:n jälkeen, ja jolla katsottiin olevan HCV-reinfektio (fylogeneettiseen analyysiin perustuen).

89 % (54/61) simepreviirihoitoa saaneista aiemmin hoitamattomista ja aiemmin uudelleen sairastuneista potilaista, joilla ei ollut maksakirroosia, oli kelpoisia 24 viikon hoitoajalle; näillä potilailla SVR12-määrä oli 87 %. 71 % (37/52), 93 % (14/15), 80 % (8/10) ja 36 % (10/28) simepreviirihoitoa saaneista aiemmin hoitamattomista, aiemmin uudelleen sairastuneista, aiemmin osittain hoitoon vastanneista ja aiemmin hoitoon vastaamattomista oli mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 4. Näillä potilailla SVR12-määrät olivat 89 %, 93 %, 75 % ja 90 %.

Kahdella potilaalla oli HIV:n osalta virologinen epäonnistuminen, jonka määrittämisessä oli vahvistettu HIV-1-RNA ≥ 200 kpl/ml aiemman arvon < 50 kpl/ml jälkeen; nämä epäonnistumiset tapahtuivat 36 ja 48 viikon kuluttua simepreviirihoitoon päättymisestä.

Vaikutus potilailla, joilla on HCV-genotyypin 4 infektio

Tutkimuksessa HPC3011 (RESTORE) potilaat, jotka olivat aiemmin hoitamattomia tai joilla aiempi peg-IFN/RBV -hoito epäonnistui, saivat simepreviiria (150 mg kerran vuorokaudessa) + peginterferoni alfa-2a:ta + ribaviriinia 12 viikon ajan, ja tämän jälkeen vielä 12 tai 36 viikkoa peginterferoni alfa-2a:ta + ribaviriinia (ks. taulukot 17 ja 18).

Taulukossa 23 on esitetty vastemäärät potilailla, joilla on HCV-genotyypin 4 infektio.

Taulukko 23: Hoitotulos potilailla, joilla on HCV-genotyypin 4 infektio (tutkimus HPC3011)

Hoitotulos	Aiemmin hoitamattomat N = 35 % (n/N)	Aiemmin uudelleen sairastuneet N = 22 % (n/N)	Aiemmin osittain hoitoon vastanneet N = 10 % (n/N)	Aiemmin hoitoon vastaamattomat N = 40 % (n/N)
SVR12	83 % (29/35)	86 % (19/22)	60 % (6/10)	40 % (16/40)
Tulos potilailla ilman SVR12:ta				
Hoidonaikainen epäonnistuminen	9 % (3/35)	9 % (2/22)	20 % (2/10)	45 % (18/40)
Virusrelapsi ¹	9 % (3/35)	5 % (1/22)	20 % (2/10)	15 % (6/40)
Valittujen alaryhmien SVR12-määrät				
METAVIR-fibroositulos				
F0-2	85 % (22/26)	91 % (10/11)	100 % (5/5)	47 % (8/17)
F3-4	78 % (7/9)	82 % (9/11)	20 % (1/5)	35 % (7/20)
F4	50 % (1/2)	78 % (7/9)	20 % (1/5)	36 % (5/14)
IL28B-genotyyppi				
CC	100 % (7/7)	100 % (1/1)	-	-
CT	82 % (14/17)	82 % (14/17)	60 % (3/5)	41 % (9/22)
TT	80 % (8/10)	100 % (4/4)	60 % (3/5)	39 % (7/18)

¹ Virusrelapsimäärät lasketaan käyttämällä nimittäjänä potilaita, joilla on mittausrajan alittava (tai havaittavissa oleva vahvistamaton) HCV-RNA todellisella hoidon päättymishetkellä.

89 % (51/57) simepreviirihoitoa saaneista aiemmin hoitamattomista ja aiemmin uudelleen sairastuneista potilaista hyväksyttiin koko 24 viikon hoitoajalle; näillä potilailla SVR12-määrä oli 94 %, 80 % (28/35), 90 % (18/20), 40 % (4/10) ja 49 % (19/39) simepreviirihoitoa saaneista aiemmin hoitamattomista, aiemmin uudelleen sairastuneista, aiemmin osittain hoitoon vastanneista ja aiemmin hoitoon vastaamattomista. Niin mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 4. Näillä potilailla SVR12-määrät olivat 96 %, 94 %, 100 % ja 68 %.

Virusläpimurtoamäärät olivat 24 % (11/45), 20 % (5/25) ja 11 % (4/36) genotyypin 4a, 4d ja 4/muu potilailla. Virusläpimurtoamäärien erojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

QT-välillä koskeva kliininen tutkimus

7 vuorokauden ajan kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg simepreviirin ja kerran vuorokaudessa otettavan 350 mg simepreviirin vaikutusta QT-väliin arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumo- ja positiivikontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa), nelisuuntaisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 60 terveellä aikuisella. QTc-välissä ei havaittu merkityksellisiä muutoksia suositellulla 150 mg:n vuorokausiannoksella eikä supraterapeuttisella 350 mg:n vuorokausiannoksella.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on lykännyt velvoitetta lähettää simepreviiritutkimusten tulokset yhden tai useamman pediatristen potilaiden (3–18-vuotiaat potilaat) alijoukon mukaan hoidettaessa kroonista virushepatiittia C (katso tiedot pediatrisesta käytöstä kohdasta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Simepreviirin farmakokineettiset ominaisuudet on arvioitu terveillä aikuisilla ja aikuisilla HCV-infektiopotilailla. Simepreviirin plasma-altistus (AUC) HCV-infektiopotilailla oli noin 2–3 kertaa suurempi kuin terveillä henkilöillä. Simepreviirin plasma C_{max} ja AUC olivat samankaltaiset annettaessa samanaikaisesti simepreviiria peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, kuin annettaessa pelkästään simepreviiria.

Imeytyminen

Simepreviirin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 62 % käytettäessä suun kautta otettavaa 150 mg:n simepreviirin kerta-annosta ruokailun yhteydessä. Suurimmat plasmapitoisuudet (C_{max}) saavutetaan tyypillisesti 4–6 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

In vitro -kokeet ihmisen Caco-2-soluilla osoittivat, että simepreviiri on P-gp:n substraatti.

Ruoan vaikutus imeytymiseen

Verrattuna lääkkeen ottamiseen ilman ruokaa simepreviirin ottaminen ruokailun yhteydessä nosti terveillä henkilöillä AUC:tä 61 % rasvaisen, kaloripitoisen (928 kcal) aamiaisen jälkeen ja 69 % normaalikalorisen (533 kcal) aamiaisen jälkeen ja viivästytti imeytymistä vastaavasti 1 tunnilla ja 1,5 tunnilla.

Simepreviiri on otettava suun kautta ruokailun yhteydessä (ks. kohta 4.2). Ruoan tyyppi ei vaikuta simepreviirialtistukseen.

Jakautuminen

Simepreviiri on laajasti sitoutunut plasmaproteiineihin (> 99,5 %), ensisijaisesti albumiiniin ja vähäisemmässä määrin alfa-1-hapon glykoproteiiniin. Sitoutuminen plasmaproteiineihin ei ole merkittävästi erilainen potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Biotransformaatio

Simepreviiri metaboloituu maksassa. *In vitro* -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että simepreviirille tapahtuu ensisijaisesti oksidatiivinen aineenvaihdunta maksan CYP3A4-järjestelmässä. CYP2C8:n ja CYP2C19:n osallistuminen ei voida sulkea pois. Kohtalaiset tai voimakkaat CYP3A4-estäjät lisäävät merkittävästi simepreviirin plasma-altistusta, ja kohtalaiset tai voimakkaat CYP3A4-induktorit vähentävät merkittävästi simepreviirin plasma-altistusta. Simepreviiri ei indusoi CYP1A2- tai CYP3A4-entsyymiä *in vitro*. Simepreviiri ei ole kliinisesti merkityksellinen katepsiini A -entsyymin aktiivisuuden estäjä.

In vitro -kokeet osoittavat, että simepreviiri on seuraavien lääkekuljettajaproteiinien substraatti: P-glykoproteiini (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 ja OATP2B1. Simepreviiri estää OATP1B1/3- ja NTCP-ottokuljettajaproteiineja sekä P-gp/MDR1-, MRP2-, BCRP ja BSEP-effluksikuljettajaproteiineja. OATP1B1/3 ja MRP2 osallistuvat bilirubiinin kuljettamiseen hepatosyyttien sisään ja ulos niistä. Simepreviiri ei estä OCT2:ta *in vitro*.

Terveillä henkilöillä suun kautta otettavan 200 mg ^{14}C -simepreviirin kerta-annoksen jälkeen valtaosa plasman radioaktiivisuudesta (jopa 98 %) johtui muuttumattomasta lääkkeestä ja pieni osa plasman radioaktiivisuudesta liittyi metaboliitteihin (joista mikään ei ollut merkittävä metaboliitti). Ulosteeissa havaitut metaboliitit olivat muodostuneet oksidaation kautta makrosyklisessä puoliskossa tai aromaattisessa puoliskossa tai kummassakin siten, että oksidaatio seurasi O-demetylaatiota.

Eliminaatio

Simepreviirin eliminaatio tapahtuu sappierityksen kautta. Munuaispuhdistuman merkitys sen eliminaatiossa on merkityksetön. Terveillä henkilöillä suun kautta otettavan 200 mg ^{14}C -simepreviirin kerta-annoksen jälkeen keskimäärin 91 % kaikesta radioaktiivisuudesta poistui ulosteessa. Alle 1 % annetusta annoksesta poistui virtsassa. Muuttumattoman simepreviirin osuus ulosteessa oli keskimäärin 31 % annetusta annoksesta.

Simepreviirin terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika oli 200 mg:n simepreviiriannoksen jälkeen terveillä henkilöillä 10–13 tuntia ja HCV-infektiopotilailla 41 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman C_{max} ja plasmapitoisuuden aikakäyrän (AUC) alapuolella oleva alue kasvoivat suhteellisesti annosta enemmän käytettäessä useita 75–200 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa, sillä toistuva annostus aiheutti kumuloitumista. Vakaa tila saavutettiin 7 päivän kuluttua yhden vuorokausiannoksen aloittamisesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Simepreviirin käytöstä yli 65-vuotiailla potilailla ei ole riittävästi tietoa. Simepreviirihoitoa saaneiden HCV-infektiopotilaiden farmakokineettisen tutkimusjoukkoanalyysin (n = 21, ikä yli 65 vuotta) perusteella iällä (18–73 vuotta) ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta simepreviirin farmakokinetiikkaan. Simepreviiriannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Simepreviirin eliminaatio munuaisten kautta on hyvin vähäistä. Siksi ei ole odotettavaa, että munuaisten vajaatoiminnalla olisi kliinisesti merkityksellinen vaikutus simepreviiriannostukseen.

Verrattuna terveisiin henkilöihin, joilla munuaistoiminta on normaalia (luokituksessa käytetty MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) eGFR -kaavaa; $eGFR \geq 80$ ml/min), simepreviirin keskimääräinen vakaan tilan AUC oli 1,62 kertaa korkeampi (luottamervali 90 %: 0,73–3,6) kuin vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ($eGFR < 30$ ml/min). Koska altistus voi lisääntyä HCV-infektioituneilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä simepreviiria näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Koska simepreviiri on laajasti sitoutunut plasmaproteiineihin, sen merkityksellinen poistuminen dialyysissä on epätodennäköistä.

Katso simepreviirin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista ohjeet, jotka koskevat niiden käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Simepreviiri metaboloituu ensisijaisesti maksassa.

Simepreviirin plasma-altistus HCV-infektiopotilailla oli noin 2–3 kertaa suurempi kuin terveillä henkilöillä.

Verrattuna terveisiin henkilöihin, joilla maksan toiminta on normaalia, simepreviirin keskimääräinen vakaan tilan AUC oli 2,4 kertaa korkeampi keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta (Child–Pugh B) kärsivillä potilailla, joilla ei ollut HCV-infektiota, ja 5,2-kertainen vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (Child–Pugh C) kärsivillä potilailla, joilla ei ollut HCV-infektiota.

Simepreviiriannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Simepreviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu HCV-infektiopotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B tai C). OLYSIOta ei suositella keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B tai C) sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Katso simepreviirin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista ohjeet, jotka koskevat niiden käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli

Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan. Simepreviirihoitoa sekä peginterferoni alfaa ja ribaviriinia saaneiden HCV-infektiopotilaiden farmakokineettisen tutkimusjoukkoanalyysin perusteella sukupuolella ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta simepreviirin farmakokinetiikkaan.

Paino

Annosta ei tarvitse muuttaa painon tai painoindeksin mukaan. Simepreviirihoitoa sekä peginterferoni alfaa ja ribaviriinia saaneiden HCV-infektiopotilaiden farmakokineettisen tutkimusjoukkoanalyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta simepreviirin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Simepreviirihoitusta koskevat tutkimusjoukon farmakokineettiset arviot olivat samankaltaiset valkoihoisilla ja mustaihoisilla HCV-infektiopotilailla, jotka saivat simepreviirihoitoa sekä peginterferoni alfaa ja ribaviriinia.

Kiinassa ja Etelä-Koreassa tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa keskimääräinen simepreviirihoitustas piasmassa oli aasialaisilla HCV-infektiopotilailla 2,1 kertaa suurempi kuin muunrotuisilla HCV-infektiopotilailla maailmanlaajuisten vaiheen 3 tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa.

Annosta ei tarvitse muuttaa rodun mukaan.

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV 1-infektio

Simepreviirin farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset HCV-genotyypin 1-infektiopotilailla, joilla ei ollut HIV-1-koinfektiota, kuin HIV-1-koinfektiopotilailla.

Pediatriset potilaat

Simepreviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä simepreviiri aiheutti toksisia vaikutuksia maksassa, haimassa ja ruoansulatuselimistössä. Annostus eläimillä johti samanlaisiin (koirat) ja matalampiin (rotat) altistuksiin kuin ihmisillä suositellulla 150 mg:n kerran päivässä annostuksella. Koirilla simepreviiri yhdistyi korjautuvaan monipesäkkeiseen maksasolunekroosiin, johon liittyi ALT-, AST-, alkaalifosfataasi- ja/tai bilirubiiniarvojen nousu. Tämä vaikutus havuttiin suuremmilla (11-kertaisilla) systeemisillä altistuksilla kuin ihmisille suositeltu 150 mg:n kerta-annos vuorokaudessa.

Simepreviiri oli *in vitro* hyvin lievästi silmiä ärsyttävää. Simepreviiri aiheutti *in vitro* fototoksisen reaktion BALB/c 3T3 -fibroblastissa UVA-altistuksen jälkeen sekä proteiinilisäysten kanssa että ilman niitä. Simepreviiri ei ollut karmen ihoa ärsyttävää, eikä se todennäköisesti aiheuta ihon herkistymistä.

Simepreviirillä ei ollut eräkokeissa vitaalitoimintoja (sydän, hengityselimistö ja keskushermosto) koskevia haittavaikutuksia.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Simepreviiri ei ollut *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa genotoksinen. Simepreviirin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Isäntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä kokeissa ei havaittu merkityksellisiä hedelmällisyyttä, alkion/sikiön kehitystä tai syntymää edeltävää tai sen jälkeistä kehitystä koskevia löydöksiä millään testatuista annoksista (annokset vastasivat rotilla systeemistä altistusta, joka oli vastaava tai alhaisempi kuin ihmisiä koskeva altistus suositellulla 150 mg:n kerta-annoksella vuorokaudessa). Hiirillä raportoitiin ylimääräisiä kylkiluita ja luutumisen viivästymistä 4 kertaa suuremmilla annoksilla kuin ihmisillä havainnottiin suositellulla 150 mg:n kerta-annoksella vuorokaudessa.

Raskaana olevilla rotilla istukan, sikiön maksan ja sikiön simepreviiripitoisuudet olivat alhaisempia kuin veressä havaitut pitoisuudet. Kun simepreviiriä annettiin imettäville rotille, sitä havaittiin imevien rottien plasmassa, mikä johtui todennäköisesti simepreviirin erittymisestä maidon kautta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Simepreviiri luokitellaan PBT-aineeksi (pysyvä, biokertyvä ja toksinen) (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)

Musta painoväri

Sellakka (E904)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkymättömät polyvinyylikloridista/polyetyleenistä/polyvinyyliideenikloridista (PVC/PE/PVDC) ja alumiinista valmistetut läpipainoliuskat, joissa 7 kapselia.

Pakkauskoot 7 ja 28 kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa ympäristöriskin (ks. kohta 5.3).
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan arvioida OLYSIOon liittyvää maksasolusyövän uusiutumista, myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun protokollan mukainen prospektiivinen turvallisuustutkimus käyttämällä hyvin määritellystä potilaskohortista saatuja tietoja ja toimitettava tutkimuksen tulokset. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava:	vuoden 2021 toiseen vuosineljänneksen mennessä

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OLYSIO 150 mg kovat kapselit
Simepreviiri [Will appear on the package as: simeprevir.]

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää simepreviirinatriumia, jonka määrä vastaa 150 mg:aa simepreviiriä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTORIITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta



Paina kapselitaskun päävä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

olyric 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OLYSIO 150 mg kapselit
Simepreviiri [Will appear on the package as: simeprevir.]

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

OLYSIO 150 mg kovat kapselit simepreviiri

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä OLYSIO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat OLYSIOta.
3. Miten OLYSIOta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. OLYSIO:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä OLYSIO on ja mihin sitä käytetään

Mitä OLYSIO on

- OLYSIO:n vaikuttava aine on simepreviiri. Se auttaa vastustamaan hepatiitti C -infektiota aiheuttavaa virusta, hepatiitti C -virusta (HCV).
- OLYSIOta ei saa käyttää pelkastaan. OLYSIOta on käytettävä aina osana hoito-ohjelmaa yhdessä kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa. Siksi on tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden mukana toimitetut pakkausselosteet, ennen kuin aloitat OLYSIO:n ottamisen. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Mihin OLYSIOta käytetään

- OLYSIOta käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti C -infektion hoitamiseen aikuisilla.

Miten OLYSIO toimii

OLYSIO auttaa parantamaan hepatiitti C -infektion estämällä HCV:n lisääntymistä. Käytettäessä yhdessä muiden hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa OLYSIO auttaa puhdistamaan HCV:n kehostasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat OLYSIOta.

Älä ota OLYSIOta, jos olet allerginen simepreviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Älä ota OLYSIOta, jos tämä koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat OLYSIOta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa kaikista sairauksistasi, ennen kuin otat OLYSIOta, erityisesti jos

- sinulla on hepatiitti C, joka ei ole genotyyppiä 1 tai genotyyppiä 4
- olet joskus aikaisemmin ottanut jotain hepatiitti C:n hoitoon käytettävää lääkettä
- jos sinulla on muita maksaongelmia hepatiitti C:n lisäksi
- sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
- sinulle on tehty tai aiotaan tehdä elinsiirto.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat OLYSIOta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on seuraavia oireita OLYSIO:n yhdistelmähoidon aikana, sillä ne voivat olla merkki maksavaivojen pahenemisesta:

- huomaat ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta
- virtsasi on normaalia tummempaa
- huomaat vatsasi alueella turvotusta.

Tämä on erityisen tärkeää, jos näihin liittyy jokin seuraavista oireista:

- tunnet huonovointisuutta (pahoinvointia), oksennat tai jos menetät ruokahalusi
- sekavuus.

OLYSIO:n käyttö yhdistelmänä sofosbuviriin kanssa saattaa aiheuttaa sydämen syketaajuuden (pulssin) hidastumista sekä muita oireita, jos sitä käytetään sydämen rytmihäiriölääke amiodaronin kanssa. Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- käytät parhaillaan tai olet viimeksi kuluneiden kuukausien aikana käyttänyt amiodaronia (lääkäri saattaa harkita muita hoitovaihtoehtoja, jos olet käyttänyt tätä lääkettä)
- käytät muita sydämen rytmihäiriöiden tai korkean verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Kerro heti lääkärille, jos käytät OLYSIOta yhdessä sofosbuviriin kanssa sekä jotakin sydänlääkettä ja sinulla esiintyy hoidon aikana

- hengenahdistusta
- pyörrytystä
- sydämentykytystä
- pyörtymisiä.

Herkkyyys auringonvalolle

Saatat olla tavallista herkempi auringonvalolle (valoherkkyyys), kun otat OLYSIOta (ks. tiedot haittavaikutuksista kohdasta 4).

Suojaudu asianmukaisesti auringonvalolta OLYSIO-hoidon aikana (käytä esimerkiksi aurinkohattua, aurinkolaseja ja aurinkovarjoa). Vältä erityisesti voimakasta tai pitkäkestoista altistumista auringonvalolle (mukaan lukien rusketuslaitteet).

Jos sinulla ilmenee valoherkkyyksireaktio hoidon aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Ihottuma

Sinulla saattaa ilmetä ihottumaa OLYSIO-hoidon aikana. Ihottumasta voi muodostua vaikeaa.

Jos sinulla ilmenee ihottumaa hoidon aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Verikokeet

Lääkäri testaa veresi ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Näiden verikokeiden avulla lääkäri

- tarkistaa, tehoaako hoito sinuun
- tarkistaa maksasi toiminnan.

Lapset ja nuoret

OLYSIOta ei saa käyttää lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla), koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja OLYSIO

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. OLYSIO ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa toisiinsa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- digoksiini, disopyramidi, flekainiidi, meksiletiini, propafenoni tai kinidiini (otettaessa suun kautta) tai amiodaroni, joita käytetään epäsäännöllisen sykkeen hoitamiseen
- klaritromysiini, erytromysiini (otettaessa suun kautta tai annettaessa injektiona) tai telitromysiini, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitamiseen
- varfariini ja muut samankaltaiset K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttavat lääkkeet, joita käytetään veren ohentamiseen. Lääkärisi saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla.
- karbamatsopiini, okskarbatsopiini, fenobarbitaali tai fenytoiini, joita käytetään kouristuskohautusten ehkäisyyn
- astemitsoli tai terfenadiini, joita käytetään allergioiden hoitamiseen
- itrakonatsoli, flukonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli (otettaessa suun kautta tai annettaessa injektiona), joita käytetään sieni-infektioiden hoitamiseen
- rifabutiini, rifampisiini tai rifapentiini, joita käytetään infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitamiseen
- amlodipiini, bepridiili, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, nisoldipiini tai verapamiili (otettaessa suun kautta), joita käytetään verenpaineen laskemiseen
- deksametasoni (annettaessa injektiona tai otettaessa suun kautta), jota käytetään astman tai tulehdus- ja autoimmuunisairauksien hoitamiseen
- sisapridi, jota käytetään vatsaongelmien hoitamiseen
- maarianohdake (kasvirohdosvalmiste), jota käytetään maksuongelmien hoitamiseen
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, kasvirohdosvalmiste), jota käytetään ahdistuksen tai masennuksen hoitamiseen
- ledipasviiri, jota käytetään hepatiitti C -infektion hoitamiseen
- kobisistaatti, jota käytetään joidenkin HIV-irfektioiden hoitamiseen käytettävien lääkkeiden tasojen nostamiseen
- atatsanaviiri, darunaviiri, delavirdiini, etraviriini, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, nevirapiini, ritonaviiri, sakinaviiri tai tipranaviiri, joita käytetään HIV-infektion hoitamiseen
- atorvastatiini, lovastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini, joita käytetään kolesterolitasojen laskemiseen
- syklosporiini, sirolimuusi tai takrolimuusi, joita käytetään immuunivasteen alentamiseen tai elinsiirron epäonnistumisen estämiseen
- sildenafili tai tadalafili, joita käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitamiseen
- midatsolaami tai tiatsolaami (otettaessa suun kautta), joita käytetään nukkumisen helpottamiseen tai ahdistuksen lievittämiseen.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat OLYSIOta.

Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin lääkettä sydämen rytmihäiriöiden tai korkean verenpaineen hoitoon.

Raskaus, ehkäisy ja imetys

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaana olevien naisten ei tule käyttää OLYSIOta, ellei lääkäri ole sitä nimenomaisesti määrännyt. Kun OLYSIOta käytetään ribaviriinin kanssa, katso raskautta koskevat tiedot ribaviriinin pakkausselosteesta. Ribaviriini voi vaikuttaa syntymättömään lapseen.

- Jos olet nainen, **et saa tulla raskaaksi hoidon aikana etkä useaan kuukauteen hoidon päätyttyä.**

- Jos olet mies, naispuolinen kumppanisi **ei saa tulla raskaaksi hoitosi aikana eikä useaan kuukauteen hoidon päätyttyä.**

Jos raskaus alkaa tänä aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Ehkäisy

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää OLYSIO-hoidon ajan.

Kun OLYSIOta käytetään ribaviriinin kanssa, katso ehkäisyä koskevat vaatimukset ribaviriinin pakkausselosteesta. Sinun ja kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon päätyttyä.

Imetys

Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen OLYSIO:n ottamista. Tämä on tärkeää, sillä ei tiedetä, voiko simepreviiri erittyä rintamaitoon. Lääkäri neuvoo sinua lopettamaan imetyksen tai lopettamaan OLYSIO:n ottamisen imetyksen ajaksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

OLYSIO:n ja muiden kroonisen hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden samanaikainen käyttö voi vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Älä aja tai käytä koneita, jos sinua heikottaa tai sinulla on näköongelmia. Lue näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteista tiedot, jotka koskevat ajamista ja koneiden käyttöä.

OLYSIO sisältää laktoosia

OLYSIO sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on tiettyjä sokereita koskeva intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat tätä lääkettä.

3. Miten OLYSIOta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinun on otettava OLYSIO osana hoito-ohjelmaa yhdessä muiden kroonisen hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa. OLYSIO-lääkitys kestää joko 12 tai 24 viikkoa, mutta voi olla, että sinun täytyy ottaa muita lääkkeitä kauemmin lääkärisi ohjeiden mukaisesti. Lue näiden lääkkeiden pakkausselosteista tiedot niiden annostuksesta ja ohjeistus niiden ottamisesta.

Miten otetaan

- Suositeltu OLYSIO-annos on yksi kapseli (150 mg) kerran vuorokaudessa.
- Viikonpäivät on painettu läpipainoliuskkaan, mikä auttaa muistamaan kapselin ottamisen.
- Pyri ottamaan OLYSIO aina samaan aikaan joka päivä.
- Ota OLYSIO aina ruokailun yhteydessä. Ruoan tyypillä ei ole merkitystä.
- Ota tämä lääke suun kautta.
- Nielaise kapseli kokonaisena.

Kuinka irrotat kapselin läpipainoliuskasta

Paina kapselitaskun jompaakumpaa päätä työntääksesi kapselin folion läpi, kuvan osoittamalla tavalla.

Älä paina kapselitaskun keskiosasta, sillä se saattaa vahingoittaa tai rikkoa kapselin.



Jos kapselin kuori on rikkoutunut tai avattu, osa lääkkeestä on saattanut hävitä, jonka vuoksi sinun tulee ottaa uusi kapseli. Mikäli kapselin kuori on sisäänpainunut tai taipunut - mutta ei rikki, eikä avattu - kapseli voidaan edelleen käyttää.

Jos otat enemmän OLYSIOta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän OLYSIOta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohtat ottaa OLYSIOta

- Jos seuraavaan annokseen on aikaa yli 12 tuntia, ota unohtunut annos mahdollisimman nopeasti ruoan kera. Jatka sitten OLYSIO:n ottamista normaalin aikataulun mukaan.
- Jos seuraavaan annokseen on aikaa alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos väliin. Ota sitten seuraava OLYSIO-annos normaalin aikataulun mukaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Älä lopeta OLYSIO:n ottamista

Älä lopeta OLYSIO:n ottamista, ellei lääkäri niin määrää. Jos ottaminen on lopetettava, lääke ei ehkä vaikuta asianmukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös OLYSIO voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

OLYSIO:n käyttöön voi liittyä seuraavia haittavaikutuksia käytettäessä sitä **yhdessä sofosbuviriin kanssa:**

Yleiset: voivat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10:stä:

- ihon kutina
- ihottuma*
- ummetus
- herkkyys auringonvalolle (valoherkkyys)
- veren kohonnut bilirubiiniarvot (bilirubiini on maksan tuottama pigmentti).

* Ihottuma voi vaikuttaa useampaan kuin 1 henkilöön 10:stä (hyvin yleinen), kun OLYSIOta käytetään sofosbuviriin kanssa 24 viikon ajan.

OLYSIO:n käyttöön voi liittyä seuraavia haittavaikutuksia käytettäessä sitä **yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa:**

Hyvin yleiset: voivat vaikuttaa useampaan kuin 1 henkilöön 10:stä:

- pahoinvointi
- ihon kutina
- ihottuma
- hengenahdistus

Yleiset: voivat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10:stä:

- veren kohonnut bilirubiiniarvot (bilirubiini on maksan tuottama pigmentti)*
- herkkyys auringonvalolle (valoherkkyys)
- ummetus.

* Kiinassa ja Etelä-Koreassa aasialaispotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa veren bilirubiinipitoisuuden suurenemista raportoitiin useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä (hyvin yleinen).

Lue muiden hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden pakkausselosteista tiedot näiden lääkkeiden yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. OLYSIO:n säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
- Tämä lääke voi aiheuttaa ympäristöriskin. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä OLYSIO sisältää

- Vaikuttava aine on simepreviiri. Yksi kapseli sisältää simepreviirinatriumia, jonka määrä vastaa 150 mg:aa simepreviiria.
- Muut aineet ovat natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, gelatiini, titaaniidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172) ja sellakka (E904).

OLYSIO:n kuvaus ja pakkauskoot

Kovat kapselit ovat valkoisia, ja niihin on painettu mustalla painovärillä teksti "TMC435 150". OLYSIO toimitetaan 7 kapselin läpipainoliuksia. Viikot päivät on painettu läpipainoliukseen. OLYSIO on saatavana 7 kapselin (1 läpipainoliuska) tai 28 kapselin (4 läpipainoliuskaa) pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmistuksesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 4594 8282

Deutschland

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

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 Moulinaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

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

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 20 7531 500

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.