

¹ Sjúklingar með HCV/HIV-1 samhliða sýkingu.

² Meðferðareyndir með tilliti til fyrri meðferðar með peginterferon og ríbavírini.

Verkun hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður með HCV af arfgerð 1

Í rannsókn C208 (QUEST 1) og rannsókn C216 (QUEST 2) fengu sjúklingar, sem hafa ekki fengið meðferð áður, simeprevír (150 mg einu sinni á sólarhring) + peginterferon alfa + ríbavírinn í 12 vikur, síðan 12 eða 36 vikur til viðbótar með peginterferon alfa + ríbavírinn (sjá töflur 17 og 18). Í rannsókn C208 fengu allir sjúklingar peginterferon alfa-2a; í rannsókn C216 fengu 69% sjúklinga peginterferon alfa-2a og 31% fengu peginterferon alfa-2b.

Tafla 19 sýnir svörunarhlutfall hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður.

Tafla 19: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður (sameinaðar niðurstöður úr rannsóknum C208 og C216)

Meðferðarárangur	simeprevír+ peginterferon + ríbavírinn N = 521 % (n/N)	lyfleysa+ peginterferon + ríbavírinn N = 264 % (n/N)
Heildar SVR12	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Árangur hjá sjúklingum án SVR12		
Meðferðarrestur á meðferðartíma	8% (42/521)	33% (87/264)
Veirubakslag ²	11% (51/470)	23% (39/172)
Tíðni SVR12 hjá völdum undirhópum		
METAVIR bandvefsmýndunarskor		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	62% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
IL28B arfgerð		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a		
Arfgerð 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
með Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
án Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Arfgerð 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001.

² Í útreikningi á tíðni veirufræðilegs bakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við raunveruleg meðferðarlok. Felur í sér 4 sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og fengu bakslag eftir viðvarandi veirufræðilega svörun 12 vikum eftir áætluð meðferðarlok.

Áttatíu og átta prósent (459/521) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri voru hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð, SVR12 hlutfall var 88% hjá þessum sjúklingum. Sjötíu og níu prósent (404/509) sjúklinga sem fengu simeprevír voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4; SVR12 hlutfall var 90% hjá þessum sjúklingum. Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri með HCV RNA < 25 a.e./ml greinanlegt eftir 4 vikur var 14% (70/509); 67% voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 12 vikum eftir áætluð meðferðarlok.

Í safngreiningu á rannsóknum C208 og C216 voru 69% (58/84) sjúklinga með HCV af arfgerð 1a með Q80K fjölbreytni við grunnlínu sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð. Hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 78%. Sextíu og fimm prósent (53/81) sjúklinga sem fengu simeprevír og voru með

HCV af arfgerð 1a og Q80K fjölbreytni voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4; hjá þessum sjúklingum voru 79% með SVR12.

SVR12 hlutfall var tölfræðilega marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu simeprevír ásamt peginterferon alfa-2a og ribavírini (88%) eða peginterferon alfa-2b og ribavírini (78%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt peginterferon alfa-2a (62%) eða peginterferon alfa-2b og ribavírini (42%) (rannsókn C216).

Verkun hjá meðferðareyndum sjúklingum með HCV af arfgerð 1

Í rannsókn HPC3007 (PROMISE) fengu sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð sem byggðist á interferon, simeprevír (150 mg einu sinni á sólarhring) +peginterferon alfa-2a + ribavírini í 12 vikur, fylgt eftir með 12 eða 36 vikna meðferð með peginterferon alfa-2a og ribavírini (sjá töflur 17 og 18).

Í rannsókn C206 (ASPIRE) fengu sjúklingar, sem urðu fyrir meðferðarbresti við fyrri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini, simeprevír (100 mg eða 150 mg einu sinni á sólarhring) í 12, 24 eða 48 vikur ásamt peginterferon alfa-2a + ribavírini í 48 vikur (sjá töflur 17 og 18).

Tafla 20 sýnir svörunarhlutfall hjá meðferðareyndum sjúklingum með HCV af arfgerð 1. Tafla 21 sýnir SVR hlutfall hjá völdum undirhópum í rannsókn HPC3007.

Tafla 20: Meðferðarárangur hjá meðferðareyndum¹ sjúklingum með HCV af arfgerð 1 (rannsókn HPC3007 og C206)

Meðferðarárangur	Rannsókn HPC3007		Rannsókn C206	
	simeprevír % (n/N)	lyfleysa % (n/N)	150 mg simeprevír 12 vikur % (n/N)	lyfleysa % (n/N)
SVR²				
Sjúklingar sem höfðu fengið bakslag	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Sjúklingar sem svöruðu að hluta	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Sjúklingar sem svöruðu ekki	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Niðurstöður sjúklinga án SVR				
Meðferðarbrestur á meðferðaráttama				
Sjúklingar sem höfðu fengið bakslag	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Sjúklingar sem svöruðu að hluta	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Sjúklingar sem svöruðu ekki	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Veirubakslag⁴				
Sjúklingar sem höfðu fengið bakslag	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Sjúklingar sem svöruðu að hluta	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Sjúklingar sem svöruðu ekki	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Meðferðareyndir með tilliti til fyrri meðferðar með peginterferon og ribavírini.

² SVR: SVR12 fyrir rannsókn HPC3007 og SVR24 fyrir rannsókn C206.

³ p < 0,001.

⁴ Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við áætluð meðferðarlok og með minnst eitt mat á HCV RNA við eftirfylgni. Rannsókn HPC3007: felur í sér 5 sjúklinga sem fengu simeprevír sem fengu bakslag eftir SVR12.

Tafla 21: SVR12 hlutfall hjá völdum undirhópum (rannsókn HPC3007)

Undirhópur	simeprevír + peginterferon + ríbavírinn % (n/N)	lyfleysa + peginterferon + ríbavírinn % (n/N)
METAVIR bandvefsmyndunarskor		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
IL28B arfgerð		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a		
Arfgerð 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
með Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
án Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Arfgerð 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Í rannsókn HPC3007 voru 93% (241/260) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð. Hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 85%. Sjötíu og sjö prósent (200/259) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4; SVR12 hlutfall var 87% hjá þessum sjúklingum. Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri með HCV RNA < 25 a.e./ml greinanlegt í viku 4 var 18% (47/259); 60% náðu SVR12.

Í rannsókn HPC3007 var 80% (24/30) sjúklinga með HCV af arfgerð 1a sem fengu meðferð með simeprevíri og voru með Q80K fjölbreytni við grunnlínu hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð. Hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 58%. Fjórðu og fimm prósent (13/29) þeirra sem fengu simeprevír og voru með HCV af arfgerð 1a og Q80K fjölbreytni voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4, hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 77%.

Verkun hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 og HIV-1 sýkingu samhliða

Í rannsókn C212 fengu sjúklingar, með HIV-1 samhliða sýkingu sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða fyrri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni hafði brugðist, simeprevír (150 mg einu sinni á sólarhring) + peginterferon alfa-2a + ríbavírinn í 12 vikur sem fylgt var eftir með peginterferon alfa-2a + ríbavírinn í 12 eða 36 vikur til viðbótar (sjá töflur 17 og 18). Áttatíu og átta prósent (n = 93) sjúklinga voru á meðferð við HIV-1 samtítt með 2 NRTI + raltegravíri. Miðgildi CD4+ frumtalaningar við grunnlínu hjá sjúklingum frá hávirkri andretroveiru meðferð (HAART) var 561 x 10⁶ frumur/ml (á bilinu 275-1.407 x 10⁶ frumur/ml).

Tafla 22 sýnir tölur svörunar hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem eru með HIV-1 sýkingu samhliða.

Tafl. 22. Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 og HIV-1 sýkingu samhliða (rannsókn C212)

Meðferðarárangur	Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður N = 53 % (n/N)	Þeir sem fengu bakslag eftir fyrri meðferð N = 15 % (n/N)	Þeir sem svöruðu fyrri meðferð að hluta N = 10 % (n/N)	Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Árangur hjá sjúklingum án SVR12				
Meðferðarbrestur á meðferðartíma	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)

Veirubakslag ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Tíðni SVR12 hjá völdum undirhópum				
METAVIR bandvefsmýndunarskor				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
IL28B arfgerð				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a				
Arfgerð 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
með Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
án Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Arfgerð 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ $p < 0,001$ samanborið við eldri viðmið með peginterferon alfa og ribavírini.

² Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við raunverleg meðferðarlök og minnst eitt mat á HCV RNA við eftirfylgni. Felur í sér einn sjúkling sem hafði áður ekki svarað meðferð og fékk bakslag eftir SVR12 sem talið var að hafi sýkst aftur af HCV (re-infection) (byggt á þróunarmóðulegum greiningum [phylogenetic analyses]).

Áttatíu og níu prósent (54/61) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevír og höfðu ekki fengið meðferð áður og þeir sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð án skorpulifrur voru hæfir til að fá 24 vikna heildar meðferð, SVR12 hlutfall var 87% hjá þessum sjúklingum. Sjötíu og eitt prósent (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) og 36% (10/28) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevír höfðu ekki fengið meðferð áður, höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð, höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti og þeir sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4. SVR12 hlutfall hjá þessum sjúklingum var 89%, 93%, 75% og 90%, talið í sömu röð.

Tveir sjúklingar voru með HIV veirufræðilegan meðferðarbrest skilgreindan sem HIV-1 RNA ≥ 200 eintök/ml eftir fyrri < 50 eintök/ml; þessi meðferðarbrestur kom fram 36 og 48 vikum eftir lok simeprevír meðferðar.

Verkun hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4

Í rannsókn HPC3011 (RESTORE) fengu sjúklingar, sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða fyrri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini hafði brugðist, simeprevír (150 mg einu sinni á dag) ásamt peginterferon alfa-2a og ribavírini í 12 vikur, fylgt eftir með 12 eða 36 vikna meðferð með peginterferon alfa-2a og ribavírini (sjá töflur 17 og 18).

Tafla 23 sýnir svörnarhlutfall hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4.

Tafla 23: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4 (rannsókn HPC3011)

Meðferðarárangur ¹	Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður N = 35 % (n/N)	Þeir sem fengu bakslag eftir fyrri meðferð N = 22 % (n/N)	Þeir sem svöruðu fyrri meðferð að hluta N = 10 % (n/N)	Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Árangur hjá sjúklingum án SVR12				
Meðferðarbrestur á meðferðartíma	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Veirubakslag ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
SVR12 hlutfall hjá völdum undirhópum				
METAVIR bandvefsmýndunarskor				
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		78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
<i>IL28B</i> arfgerð				
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 Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt (eða óstaðfest greinanlegt) HCV RNA við raunveruleg meðferðarlok.

Áttatíu og níu prósent (51/57) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og höfðu ekki fengið meðferð áður og þeir sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð voru hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð; SVR12 hlutfall var 94% hjá þessum sjúklingum. Áttatíu prósent (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) og 49% (19/39) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og höfðu ekki fengið meðferð áður, höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð, höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti og þeir sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð, talið í sömu röð, voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4. SVR12 hlutfall hjá þessum sjúklingum var 96%, 94%, 100% og 68%, talið í sömu röð.

Tíðni veirugegnumbrots var 24% (11/45), 20% (5/25) og 11% (4/36) hjá sjúklingum með arfgerð 4a, 4d og annarri arfgerð 4, talið í sömu röð. Klínískt mikilvægi þessa munar á veirugegnumbroti er ekki þekkt.

Klínísk rannsókn á QT-bili

Áhrif simeprevírs 150 mg einu sinni á dag og 350 mg einu sinni á dag í 7 daga á QT-bil voru metin í slembaðri, tvíblindri 4-leiða víxlrannsókn með lyfleysu og virkun sámanburði (moxifloxacin 400 mg einu sinni á dag) með 60 heilbrigðum einstaklingum. Engar breytingar á QTc-bili sem skipta máli komu fram, hvorki með ráðlögðum skammti 150 mg einu sinni á dag né stærri skammti en ráðlögðum, þ.e. 350 mg einu sinni á dag.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á simeprevíri hjá einum eða fleiri undirhópum barna frá 3 ára og yngri en 18 ára við meðferð á langvinnri lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf simeprevírs hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum með HCV. Úsetning fyrir simeprevíri í plasma (AUC) hjá sjúklingum með HCV var u.þ.b. 2 til 3-falt meiri samanborið við hjá heilbrigðum einstaklingum. C_{max} í plasma og AUC fyrir simeprevír var svipað þegar simeprevír var gefið samhliða peginterferon alfa og ribavírini og þegar simeprevír var gefið eitt sér.

Frásog

Meðalaðgerði simeprevírs eftir stakan 150 mg simeprevír skammt til inntöku skömmu eftir máltíð er 62% af markspasmáþéttni (C_{max}) næst að jafnaði 4 til 6 klst. eftir lyfjagjöf.

In vivo rannsóknir með manna Caco-2-frumur bendir til þess að simeprevír sé hvarfefni P-gp.

Áhrif fæðu á frásog

Samanborið við inntöku án fæðu hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC um 61% eftir fitu- og orkuríka máltíð (928 kcal) og seinkaði frásogi um eina klst. og jókst um 69% eftir venjulegan morgunverð (533 kcal) og seinkaði frásogi um 1,5 klst.

Simeprevír verður að taka með mat (sjá kafla 4.2). Fæðutegund hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir simeprevíri.

Dreifing

Simeprevír er mikið próteinbundið í plasma (> 99,9%), aðallega við albúmín og í minni mæli við alfa-1-sýru glýkóprótein. Hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er ekki þýðingarmikil breyting á próteinbindingu í plasma.

Umbrot

Simeprevír umbrotnar í lifur. *In vitro* rannsóknir með lifarmíkrósóm úr mönnum benda til að simeprevír verði aðallega fyrir oxun fyrir tilstilli CYP3A4-kerfisins í lifur. Ekki er hægt að útiloka þátt CYP2C8 og CYP2C19. Meðalöflugir eða öflugir CYP3A4 hemlar auka marktækt útsetningu fyrir simeprevíri í plasma, og meðalöflugir og öflugir CYP3A4 örvar minnka marktækt útsetningu fyrir simeprevíri. Simeprevír virkjar ekki CYP1A2 eða CYP3A4 *in vitro*. Simeprevír er ekki klínískt mikilvægur hemill á cathepsin A ensímvirkni.

In vitro rannsóknir sýna að simeprevír er hvarfefni lyfjaflutningspróteinanna P-glýkóprótein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 og OATP2B1. Simeprevír hamlar starfsemi upptökuflutningspróteinanna OATP1B1/3 og NTCP, og útflæðisflutningspróteinanna P-gp/MDR1, MRP2, BCRP og ESE1. OATP1B1/3 og MRP2 taka þátt í flutningi bilirúbíns inn og út úr lifrarfrumum. Simeprevír hamlar ekki OCT2 *in vitro*.

Eftir stakan skammt af 200 mg ¹⁴C-simeprevíri til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum var meirihluti geislavirkni í plasma (allt að 98%) vegna óbreytts lyfs og lítill hluti geislavirkni í plasma tengdist umbrotsefnum (ekki var um meiri háttar umbrotsefni að ræða). Umbrotsefni sem greindust í hægðum mynduðust með oxun á hringhluta (macroyclic eða aromatic hluta) eða hvort tveggja og með O-afmetýleringu og síðan oxun.

Brotthvarf

Brotthvarf simeprevírs verður með útskilnaði í galli. Nýrnaufhreinsun gegnir óverulegu hlutverki varðandi brotthvarf. Eftir stakan 200 mg ¹⁴C skammt af simeprevíri til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum fannst að meðaltali 91% af heildargeislavirkni í hægðum. Minna en 1% af gefnum skammti greindist í þvagi. Óbreytt simeprevír í hægðum er að meðaltali 31% af gefnum skammti.

Lokahelmingunartími simeprevírs var 10 til 13 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum og 41 klst. hjá sjúklingum með HCV sem fengu 200 mg af simeprevíri.

Línulegt/ólínulegt samband

C_{max} og flatarmál undir þéttiferli (AUC) eykst meira en í réttu hlutfalli við skammt eftir nokkra skammta á bilinu 75 mg til 200 mg einu sinni á dag, með uppsöfnun eftir endurtekna skammta. Jafnvægi var náð 7 dögum eftir lyfjagjöf einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingalöpa:

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Upplýsingar um notkun simeprevírs hjá sjúklingum eldri en 65 ára eru takmarkaðar. Aldur (18-73 ára) hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf simeprevírs, byggt á lyfjahvarfagreiðingu (n = 21, eldri en 65 ára) hjá sjúklingum með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri. Ekki þarf að aðlaga skammta simeprevírs hjá eldri sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf simeprevír um nýru er hverfandi. Því er ekki gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir simeprevíri sem skipti máli klínískt.

Samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (flokkun samkvæmt MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, formúla áætlaðs gauklasiunarhraða, áætlaður gauklasiunarhraði ≥ 80 ml/mín.), var meðalgildi AUC fyrir simeprevír við jafnvægi 1,62-falt hærra (90% öryggisbil: 0,73-3,6) hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasiunarhraði minni en 30 ml/mín). Þar sem útsetning getur aukist hjá sjúklingum með sýkingu af völdum HCV með verulega skerta nýrnastarfsemi skal gæta varúðar þegar simeprevír er ávísað handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Þar sem simeprevír er mikið próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það með himnuskilun svo nokkru nemi.

Sjá samantektir á eiginleikum lyfjanna sem notuð eru í samsettri meðferð með simeprevíri varðandi notkun lyfjanna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Simeprevír umbrotnar aðallega í lifur.

Útsetning fyrir simeprevíri í plasma hjá sjúklingum með HCV var u.þ.b. 2- til 3-falt meiri en kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, er meðalgildi AUC fyrir simeprevír við jafnvægi 2,4-falt hærra hjá einstaklingum sem eru ekki með HCV en eru með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) og 5,2-falt hærra hjá einstaklingum sem eru ekki með HCV með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C).

Ekki þarf að aðlaga skammt simeprevírs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi simeprevírs hjá sjúklingum með HCV sem eru með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B eða C). Notkun OLYSIO er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B eða C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjá samantektir á eiginleikum lyfjanna sem notuð eru í samsettri meðferð með simeprevíri varðandi notkun lyfjanna hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Kyn

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við kyn. Kyn hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf simeprevírs, byggt á lyfjahvarfagreiðingu hjá sjúklingum með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini.

Líkamsþyngd

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við líkamsþyngd eða líkamsþyngdarstuðul. Þessir þættir hafa engin klínísk áhrif á lyfjahvörf simeprevírs sem skipta máli, byggt á lyfjahvarfagreiðingu hjá sjúklingum með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini.

Kynþáttur

Mat á útsetningu fyrir simeprevír í lyfjahvarfagreiðingu var sambærilegt hjá hvítum og svörtum/Bandaríkjamörnum af afrískum uppruna með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini.

Í 3. stigs rannsókn sem gerð var í Kína og Suður-Kóreu var meðalútsetning simeprevírs í plasma hjá asiískum HCV sýktum sjúklingum 2,1-falt hærra samanborið við aðra sjúklinga en asiíska með HCV hjá samhlögðu þýði úr 3. stigs rannsóknum á heimsvísu.

Ekki þarf að aðlaga skammta á grundvelli kynþátta.

Sjúklingar sem eru einnig sýktir af HIV 1

Lyfjahvarfabreytur simeprevírs voru sambærilegar hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 með eða án HIV-1-sýkingar samhliða.

Börn

Lyfjahvörf simeprevírs hjá börnum yngri en 18 ára hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá nagdýrum olli simeprevír eiturverkunum á lifur, bris og meltingarfæri. Skömmtun hjá dýrum leiddi til svipaðrar (hundar) eða minni (rottur) útsetningar en sést hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg skammt einu sinni á sólarhring. Hjá hundum var simeprevír tengt afturkræfu fjölhreiðra lifrardrepi með aukningu á ALT, AST, alkalískum fosfatasa og/eða bilirubíni í kjölfarið. Þessi áhrif komi fram við hærri altæka útsetningu (11-falda) en hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg skammt einu sinni á dag.

In vitro hafði simeprevír mjög væg ertandi áhrif á augu. Eftir útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi *in vitro*, framkallaði simeprevír ljóseiturhrif á BALB/c 3T3 trefjakímfrumur, bæði með og án viðbættis próteins. Simeprevír hafði ekki ertandi áhrif á húð kanína, og er ekki líklegt til að valda auknu húðnæmi.

Í dýrarannsóknnum voru engar aukaverkanir af völdum simeprevírs á grundvallarstarfsemi (hjarta-öndunarfæri og miðtaugakerfi).

Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi áhrif

Simeprevír hafði ekki eiturverkun á erfðaeftni í röð *in vitro* og *in vivo* prófa. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum simeprevírs hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á rottum gáfu ekki til kynna marktækar niðurstöður um frjósemi, fósturvísis-/fósturþroska, þroska fyrir og eftir fæðingu við þá skammta sem voru rannsakaðir (samt vara altækri útsetningu hjá rottum sem er svipuð eða lægri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg skammt einu sinni á dag). Greint var frá auknum fjölda rifja og seinkunar á beingerð hjá músnum við útsetningu sem var 4-falt meiri en útsetning sem sést hjá mönnum við ráðlagðan skammt sem er 150 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá ungasfullum rottum var þéttni simeprevírs í fylgju, fósturlifur og hjá fóstri minni samanborið við þéttni í blóði. Þegar simeprevír var gefið mjólkandi rottum greindist það í plasma rottuunga á spena, líklega vegna útskilnaðs simeprevírs í mjólk.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Simeprevír telst til þrávirkra eiturefna sem safnast upp í lífverum (PBT (persistent, bioaccumulative og toxic)) (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFIÐNILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Natríumlárylsínífat
Magnesíunsterít
Vatnsfí kísilkvoða
Kroskarnellósanatríum
Mjólkursykureinhýdrat

Hylki

Gelatína
Títantvíoxíð (E171)

Svart blek

Shellak (E904)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ógegnsætt pólývínýlklóríð/pólýetýlen/pólývínýlidenklóríð (PVC/PE/PVDC) gegnumbrýstanleg
álþynna með 7 hylkjum.

Pakkning með 7 eða 28 hylkjum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þetta lyf gæti valdið áhættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/924/001 (7 hylfi)
EU/1/14/924/002 (28 hylki)

9. DAGSETNING FÝRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14.mái 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYTJGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN ÍF NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgærdum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar vera.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikil vægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist OLYSIO verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir:	annan ársfjórðung 2 021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

OLYSIO 150 mg hörð hylki
simeprevír.

2. VIRK(T) EFNI

Hver hart hylki inniheldur simeprevírnátríum sem jafngildir 150 mg simeprevír.

3. HJÁLPAEFNI

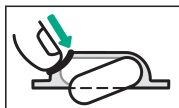
Inniheldur laktósaeinhýdrat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki
28 hörð hylki

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku



Þrýstið á brún vasans

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geynið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Förgun: Lesið fylgiseðilinn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEYNINGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

olysis 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

1. HEITI LYFS

OLYSIO 150 mg hylki
simeprevír.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þr
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

OLYSIO 150 mg hörð hylki simeprevír

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um OLYSIO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota OLYSIO
3. Hvernig nota á OLYSIO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á OLYSIO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um OLYSIO og við hverju það er notað

Hvað OLYSIO er

- OLYSIO inniheldur virka efnið „simeprevír“. Það vinnur gegn veirunni sem veldur lifrabólgu C sýkingu, nefnd „lifrabólgu C veira“ (HCV).
- Ekki má nota OLYSIO eingöngu. Aðalít þarf að nota OLYSIO sem hluta af meðferð með öðrum lyfjum við langvarandi lifrabólgu C sýkingu. Því er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðlana sem fylgja þeim lyfjum áður en þú byrjar að nota OLYSIO. Spyrjið lækninn eða lyfjafræðing ef spurningar vakna varðandi eitthvert þessara lyfja.

Við hverju OLYSIO er notað

OLYSIO er notað ásamt öðrum lyfjum við langvinnri (langvarandi) lifrabólgu C hjá fullorðnum.

Hvernig OLYSIO verkar

OLYSIO hjálpar til að vinna gegn lifrabólgu C sýkingu með því að koma í veg fyrir að lifrabólgu C-veiran fjölgi sér. Þegar OLYSIO er notað ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjálpar OLYSIO til við að losa líkamann við lifrabólgu C-veiruna.

2. Áður en byrjað er að nota OLYSIO

Ekki má nota OLYSIO ef um er að ræða ofnæmi fyrir simeprevíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Notaðu ekki OLYSIO ef þetta á við þig. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en OLYSIO er notað ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Segðu læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en þú byrjar að nota OLYSIO, sérstaklega ef:

- þú ert með sýkingu af lifrabólguveiru-C sem er ekki af arfgerð 1 eða arfgerð 4
- þú hefur einhvern tíman notað lyf við lifrabólgu C

- þú ert með aðra lifrarsjúkdóma til viðbótar við lifrabólgu C
- þú ert með, eða hefur verið með, lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækurinn kann að vilja fylgjast nánar með þér
- þú hefur eða fyrirhugað er að þú gangist undir líffæraskipti.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en OLYSIO er notað.

Meðan á samsettri meðferð með OLYSIO stendur skaltu segja læknum frá því ef þú ert með eftirfarandi einkenni þar sem þau gætu verið merki um versnandi lifrarstarfsemi:

- gulnun húðar eða augna
- þvag er dekkra en venjulega
- útþaninn kvíður.

Þetta er sérstaklega mikilvægt ef annað hvort eftirfarandi einkenna er einnig til staðar:

- ógleði, uppköst eða lystarleysi
- ringlun.

Samsett meðferð með OLYSIO og sofosbuvíri getur valdið hægari hjartslætti (puls) ásamt öðrum einkennum þegar hún er notuð samhlið amíódaróni, lyfi sem er notað við óreglulegum hjartslætti. Láttu lækinn vita ef eitthvað af eftirtöldu á við:

- þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón (lækurinn gæti skoðað aðra meðferð fyrir þig ef þú hefur notað þetta lyf)
- þú notar önnur lyf við óreglulegum hjartslætti eða háum blóðþrýstingi.

Láttu lækinn strax vita ef þú notar OLYSIO með sofosbuvíri og einhverju lyfi við hjartasjúkdómum, og meðan á meðferð stendur ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- mæði
- svima
- hjartsláttarónotum
- yfirliði.

Ljósæmi

Þú gætir orðið viðkvæmari fyrir sólarljósi (ljósæmi) meðan þú notar OLYSIO (sjá upplýsingar um aukaverkanir í kafla 4).

Meðan á meðferð með OLYSIO stendur á að nota viðeigandi sólarvörn (til dæmis sólhatt, sólgleraugu og sólarvarnaráburð). Sérstaklega skal forðast mikla og langvarandi útsetningu fyrir sólarljósi (þ.m.t. ljósabekki).

Ef þú færð ljósæmisviðbrögð meðan á meðferðinni stendur skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.

Útbrot

Þú gætir fengið útbrot meðan á meðferð með OLYSIO stendur. Útbrotin gætu orðið slæm.

Ef þú færð útbrot meðan á meðferðinni stendur skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.

Blóðrannsóknir

Lækurinn mun taka blóðsýni til rannsókna áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Blóðrannsóknirnar hjálpa læknum að athuga

- hvort meðferðin virkar á þig
- lifrarstarfsemi.

Börn og unglíngar

Ekki má nota OLYSIO hjá börnum og unglíngum (yngri en 18 ára) þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða OLYSIO

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að OLYSIO og önnur lyf geta haft áhrif á hvert annað.

Sérstaklega skal segja læknum frá ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja:

- dígoxín, dísópyramíð, flekaíníð, mexiletín, própafenón eða kínídín (þegar þau eru gefin til inntöku) eða amíóðarón til meðferðar við óreglulegum hjartslætti
- klarítrómýsín, erýtrómýsín (þegar það er gefið til inntöku eða með inndælingu) eða telítrómýsín til meðferðar við bakteríusýkingum
- warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að lækinn þurfi að taka blóðprufur oft til að fylgjast með blóðstorkugildum.
- karbamazepín, oxcarbazepín, fenóbarbítal eða fenýtóín til að koma í veg fyrir flog
- astemízól eða terfenadín til meðferðar við ofnæmi
- itrakónazól, flúkónazól, ketókónazól, pósakónazól eða voríkónazól (þegar þau eru gefin til inntöku eða með inndælingu) til meðferðar við sveppasýkingum
- rífabutín, rífampísín eða rífapentín til meðferðar við sýkingum eins og berklum
- amlóðípín, beprídíl, díltíazem, felóðípín, níkardípín, nífedípín, nísoldípín eða verapamíl (þegar þau eru gefin til inntöku) til að lækka blóðþrýsting
- dexametasón (þegar það er gefið með inndælingu eða gefið til inntöku) til meðferðar við astma eða bólgu og sjálfsnæmissjúkdómum
- cisapríð til meðferðar við magakvillum
- mjólkurbistill (jurtalyf) notað við lifrarkvillum
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jurtalyf) notað við kvíða eða þunglyndi
- ledipasvír til meðferðar við lifrabólgu C sýkingu
- cobicistat til að auka magn sumra lyfja sem eru notuð við HIV-sýkingu
- atazanavír, darunavír, delavírdín, efavírenz, etravírín, fosamprenavír, indinavír, lopinavír, nelfinavír, nevirápin, ritonavír, sakvínavír eða tipranavír til meðferðar við HIV-sýkingu
- atorvastatín, lóvastatín, pítavastatín, pravastatín, rosúvastatín eða simvastatín til að lækka kólesteról
- cíklóspórín, sírolímús eða tacrolímús til að draga úr óþægissvörum eða koma í veg fyrir höfnun eftir líffæraígræðslu
- síldeñafil eða tadalafil til meðferðar við lungnahábrýstingi
- mídazólám eða tríazólám (þegar þau eru tekið inn) til meðferðar við svefnleysi og kvíðastillandi

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú er ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en OLYSIO er notað.

Að auki skaltu segja læknum ef þú notar einhver lyf við óreglulegum hjartslætti eða háum blóðþrýstingi.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má nota OLYSIO á meðgöngu nema lækinn hafi gefið sérstök fyrirmæli um það.

Lesið upplýsingar varðandi meðgöngu í fylgiseðlinum með ríbavírini þegar OLYSIO er notað ásamt ríbavírini. Ríbavírinn getur haft áhrif á barn í móðurkviði.

- Ef þú ert kona, **máttu ekki verða barnshafandi meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að meðferðinni er lokið.**
- Ef þú ert karlmaður, má kona sem þú hefur kynmök við **ekki verða barnshafandi meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að meðferðinni er lokið.**

Ef þungun á sér stað á þessu tímabili á að hafa samfundis samband við lækinn.

Getnaðarvarnir

Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með OLYSIO stendur.

Lesið upplýsingar um reglur varðandi meðgöngu í fylgiseðlinum með ríbavírini þegar OLYSIO er notað ásamt ríbavírini. Þú og rekkjunatur þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að henni er lokið.

Brjóstagjöf

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti áður en þú notar OLYSIO. Þetta er mikilvægt því að ekki vitað hvort simeprevir berst yfir í brjóstamjólk. Læknirinn mun ráðleggja þér að stöðva brjóstagjöf eða hætta notkun OLYSIO meðan þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Samsett meðferð með OLYSIO ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við langvarandi lifrabólgu C sýkingu getur haft á áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar ef þú færð yfirliðstilfinningu eða sjóntruflanir. Lestu fylgiseðlana með hinum lyfjunum varðandi upplýsingar um akstur og notkun véla.

OLYSIO inniheldur laktósa

OLYSIO inniheldur laktósa (sykrutegund). Ef læknirinn hefur sagt við þig að þú sért með óþol svið ákveðnum sykrum skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á OLYSIO

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þú þarft að nota OLYSIO sem hluta af meðferð ásamt öðrum lyfjum við langvarandi lifrabólgu C-sýkingu. Meðferð með OLYSIO stendur yfir í annaðhvort 12 eða 24 vikur en þú gætir þurft að taka hin lyfin lengur, samkvæmt fyrirmælum læknisins. Lestu fylgiseðlana með þessum lyfjum varðandi skömmtun þeirra og leiðbeiningar um hvernig eigi að nota þau.

Hvernig nota á lyfið

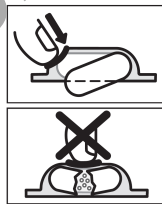
- Ráðlagður skammtur af OLYSIO er eitt hylki (150 milligrömm) einu sinni á sólarhring.
- Vikudagarnir eru prentaðir á þynnuna – þetta hjálpar þér til að muna að taka hylkið.
- Reyndu að taka OLYSIO á sama tíma á hve þum degi.
- Taktu alltaf OLYSIO með fæðu. Fæðutegundin skiptir ekki máli.
- Lyfið er ætlað til inntöku.
- Gleypu hylkið í heilu lagi.

Hvernig fjarlægja á hylkið

Ýttu að aðra hvora **brún** vasans til að ýta hylkinu í gegnum þynnuna, eins og sýnt er.

Ekki ýta á hylkið á miðju vasans.

Þetta getur skemmt hylkið eða orðið til þess að það opnast.



Ef ytra byrði hylkisins hefur brotnað eða hylkið opnast gæti eitthvað af lyfinu hafa lekið út og þú skalt taka nýtt hylki. Ef ytra byrðið er dældað eða bogið – án þess að hafa brotnað eða opnast – máttu taka hylkið.

Eftirinn er stærri skammtur af OLYSIO en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur tekið meira af OLYSIO en þú átt að taka.

Ef gleymist að taka OLYSIO

- Ef meira en 12 klukkustundir eru þangað til á að taka næsta skammt á að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er með fæðu. Síðan á að halda áfram að taka OLYSIO á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef minna en 12 klukkustundir eru þangað til á að taka næsta skammt á að sleppa skammtinum sem gleymdist. Síðan á að taka næsta skammt af OLYSIO á venjulegum áætluðum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvað þú átt að gera.

Ekki hætta að nota OLYSIO

Ekki hætta að nota OLYSIO nema lækurinn segi þér að gera það. Ef þú hættir að nota lyfið án samráðs við lækni gæti lyfið ekki virkað rétt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun OLYSIO þegar það er notað **í samsettri meðferð með sofósúvíri:**

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- kláði í húð
- útbrot á húð*
- hægðatregða
- viðkvæmni fyrir sólarljósi (ljósnæmi)
- aukning gallrauða í blóði (litarefni sem myndast í lifrinni).
- * Útbrot á húð geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum (mjög algengt) þegar OLYSIO er notað í samsettri meðferð með sofósúvíri í 24 vikur

Eftirfarandi aukaverkanir gætu komið fram við notkun OLYSIO þegar það er notað **í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini:**

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- ógleði
- kláði í húð
- útbrot á húð
- mæði.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- aukning bilirúbíns í blóði (bilirúbín er litarefni sem myndast í lifrinni)*
- viðkvæmni fyrir sólarljósi (ljósnæmi)
- hægðatregða.
- * í klínískri rannsókn á asískum sjúklingum frá Kína og Suður Kóreu var greint frá aukningu á gallrauða í blóði hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum (mjög algengt).

Lestu fylgiseðlana með hinum lyfjunum sem notuð eru við lifrabólgu C-sýkingu varðandi aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun þessara lyfja.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á OLYSIO

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirsmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Þetta lyf getur valdið hættu fyrir umhverfið. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

OLYSIO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er simeprevír. Hver hylki inniheldur simeprevírnatríum sem jafngildir 150 milligrömmum af simeprevíri.
- Önnur innihaldsefni hjálparefni eru natríumklóríð, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, kroskarmellósanatríum, mjólkursykureinhýdrat, gelatína, títantvíoxíð (E171), svart járnnoxíð (E172) og shellak (E904).

Lýsing á útliti OLYSIO og pakkningastærðir

Hörðu hylkin eru hvít, með áprentuðu „TMC435 150“ með svörtu bleki.

OLYSIO kemur í gegnumþrýstanlegum þynnum með 7 hylkjum. Vikudagarnir eru prentaðir á þynnuna.

OLYSIO er í pakkningum með 7 hylkjum (1 þynna) eða 28 hylkjum (4 þynnur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 7531 300

Κύπρος

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi