



















































bilirubina non sono stati associati con altri eventi avversi epatici. Tuttavia, segnalazioni di scompenso epatico e insufficienza epatica durante la terapia di associazione con OLYSIO sono state ricevute nel contesto post-marketing (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata una incidenza maggiore di anemia nei pazienti con fibrosi avanzata che hanno ricevuto simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza di sovradosaggio di simeprevir in soggetti umani è limitata. In soggetti adulti sani trattati con dosi singole fino a 600 mg o dosi ripetute fino a 400 mg una volta al giorno per 5 giorni, e in pazienti adulti con infezione da HCV trattati con 200 mg una volta al giorno per 4 settimane, le reazioni avverse erano coerenti con quanto osservato negli studi clinici ai dosaggi raccomandati (vedere paragrafo 4.8).

Non esiste alcun antidoto specifico da usare in caso di sovradosaggio di OLYSIO. In caso di sovradosaggio di OLYSIO, si raccomanda di applicare le misure di supporto standard e l'osservazione dello status clinico del paziente.

Simeprevir presenta un elevato legame proteico, di conseguenza, è improbabile che la dialisi determini una rimozione significativa di simeprevir (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AE14.

#### Meccanismo d'azione

Simeprevir è un inibitore specifico della serina proteasi HCV NS3/4A, fondamentale per la replicazione virale. In un saggio biochimico, è stato riscontrato che simeprevir inibisce l'attività proteolitica delle proteasi HCV NS3/4A di genotipo 1a e 1b ricombinanti, con valori  $K_i$  mediani pari rispettivamente a 0,5 nM e 1,4 nM.

#### Attività antivirale *in vitro*

I valori  $EC_{50}$  ed  $EC_{90}$  mediani di simeprevir su un replicone HCV di genotipo 1b erano pari rispettivamente a 9,4 nM (7,05 ng/mL) e 19 nM (14,25 ng/mL). Repliconi chimerici portatori di sequenze NS3 derivati da pazienti con HCV naïve al trattamento con PI di genotipo 1a e 1b hanno mostrato FC (*Fold Change*) mediani dei valori di  $EC_{50}$  di simeprevir pari rispettivamente a 1,4 (N = 78) e 0,4 (N = 59), rispetto al replicone di genotipo 1b di riferimento. Gli isolati di genotipo 1a e 1b con un polimorfismo Q80K basale hanno determinato FC mediani della  $EC_{50}$  di simeprevir pari rispettivamente a 11 (N = 33) e 8,4 (N = 2). I valori FC mediani di simeprevir sugli isolati basali di genotipo 2 e genotipo 3 testati erano pari rispettivamente a 25 (N = 4) e 1.014 (N = 2). I valori FC mediani di simeprevir rispetto ai basali isolati di genotipo 4a, genotipo 4d e altri genotipi 4 erano 0.5 (N = 38), 0.4 (N = 24), e 0.8 (N = 29), rispettivamente. La presenza di siero umano al 50% riduceva l'attività di simeprevir sul replicone di 2,4 volte. La combinazione *in vitro* di simeprevir con interferone, ribavirina, inibitori di NS5A o inibitori di NS5B ha determinato effetti additivi o sinergici.



### Attività antivirale *in vivo*

Sono presentati in tabella 9 i dati della monoterapia con simeprevir a breve termine dagli studi C201 (genotipo 1) e C202 (genotipi 2, 3, 4, 5 e 6) nei pazienti che hanno ricevuto simeprevir 200 mg una volta al giorno per 7 giorni.

**Tabella 9: Attività antivirale di simeprevir 200 mg in monoterapia (studi C201 e C202)**

Genotipo	Cambiamento mediano (SE) dell'HCV RNA al giorno 7/8 (log <sub>10</sub> UI/mL)
Genotipo 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotipo 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotipo 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotipo 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotipo 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotipo 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

### Resistenza

#### *Resistenza in coltura cellulare*

La resistenza a simeprevir è stata caratterizzata in cellule contenenti repliconi HCV di genotipo 1a e 1b. Il 96% dei repliconi di genotipo 1 selezionati con simeprevir presentava una o più sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 43, 80, 155, 156 e/o 168 della proteasi NS3, tra le quali la sostituzione osservata più di frequente era alla posizione D168 di NS3 (78%). Inoltre, la resistenza a simeprevir è stata valutata in saggi su repliconi di HCV di genotipo 1a e 1b usando mutanti sito-specifici e repliconi chimerici portatori di sequenze NS3 derivate da isolati clinici. Le sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 e 168 di NS3 riducevano l'attività di simeprevir *in vitro*. Sostituzioni quali D168V o A e R155K erano in genere associate ad un'ampia riduzione nella suscettibilità a simeprevir *in vitro* (FC di EC<sub>50</sub> > 50), mentre altre sostituzioni come Q80K o R, S122R e D168E evidenziavano un livello ridotto di resistenza (FC di EC<sub>50</sub> compreso tra 2 e 50). Altre sostituzioni come Q80G o L e S122G, N o T non riducevano l'attività di simeprevir (FC di EC<sub>50</sub> ≤ 2). Le sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3, associate a bassi livelli di resistenza a simeprevir *in vitro* quando singole, riducevano l'attività di simeprevir di oltre 50 volte se presenti in combinazione.

#### *Resistenza negli studi clinici*

In un'analisi aggregata sui pazienti trattati con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina che non hanno raggiunto la SVR negli studi clinici controllati di fase 2 e 3 (studi C205, C206, C208, C216, HPC3007), sono state osservate sostituzioni aminoacidiche emergenti alle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3 in 180 casi su 197 (91%). Le sostituzioni di D168V e R155K singole o combinate ad altre mutazioni a queste posizioni sono quelle emerse più di frequente (tabella 10). La maggior parte di queste sostituzioni emerse era correlata a una riduzione dell'attività anti-HCV di simeprevir nei saggi su repliconi in colture cellulari.

I pattern specifici per il sottotipo di HCV di genotipo 1 delle sostituzioni aminoacidiche emerse con il trattamento con simeprevir sono stati osservati in pazienti che non hanno raggiunto la SVR. I pazienti con HCV di genotipo 1a presentavano prevalentemente sostituzioni emergenti di R155K, singole o in combinazione con altre sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 80, 122 e/o 168 di NS3, mentre i pazienti con HCV di genotipo 1b avevano più spesso sostituzioni emergenti di D168V (tabella 10). Nei pazienti con HCV di genotipo 1a con sostituzione aminoacidica basale di Q80K al fallimento della terapia era più spesso riscontrata una sostituzione emergente di R155K.

**Tabella 10: Sostituzioni aminoacidiche emerse con il trattamento in studi clinici unificati di fase 2 e 3: pazienti che non hanno raggiunto la SVR con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina**

<b>Sostituzioni aminoacidiche emergenti in NS3</b>	<b>Tutti i genotipi di HCV N = 197 % (n)</b>	<b>Genotipo 1a<sup>1</sup> N = 116 % (n)</b>	<b>Genotipo 1b N = 81 % (n)</b>
Qualsiasi sostituzione alle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 o 168 di NS3 <sup>2</sup>	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	12,6% (10)
R155X+ D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Inferiore al 10%	Inferiore al 10%	Inferiore al 10%

<sup>1</sup> Può includere alcuni pazienti con HCV di genotipo diverso da 1a/1b.

<sup>2</sup> Singola o combinata con altre sostituzioni (anche miste).

<sup>3</sup> Sostituzioni osservate solo in combinazione con altre sostituzioni emergenti a una o più delle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3.

<sup>4</sup> I pazienti con queste combinazioni sono stati inclusi anche in altre righe che descrivono le sostituzioni individuali. X rappresenta aminoacidi multipli. Altre mutazioni doppie o triple sono state osservate con minore frequenza.

<sup>5</sup> Due pazienti presentavano sostituzioni emergenti singole di I170T.

Nota: nei casi di fallimento non sono state osservate sostituzioni alle posizioni 43 e 156 di NS3, associate a una riduzione dell'attività di simeprevir *in vitro*.

Nello studio HPC3011 nei pazienti infetti da HCV genotipo 4, 28 su 32 (88%) pazienti che non hanno raggiunto SVR presentavano sostituzione aminoacidica di NS3 nelle posizioni 80, 122, 155, 156 e/o 168 (principalmente sostituzione alla posizione 168, 24 su 32 [75%] pazienti), simili alle sostituzioni aminoacidiche osservate nei pazienti infetti dal genotipo 1.

La maggior parte dei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 trattati con simeprevir in associazione a sofosbuvir (con o senza ribavirina) per 12 o 24 settimane che non hanno raggiunto SVR per motivi virologici e dei quali erano disponibili i dati di sequenziamento, avevano sostituzioni aminoacidiche emergenti NS3 alla posizione 168 e/o R155K: 5 su 6 pazienti nello studio HPC2002, 1 su 3 pazienti nello studio HPC3017 e 11 su 13 pazienti nello studio HPC3018. Sostituzioni aminoacidiche emergenti NS3 sono state simili a quelle osservate nei pazienti che non hanno raggiunto SVR dopo trattamento con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina. Non sono state osservate sostituzioni aminoacidiche emergenti NS5B associate a resistenza a sofosbuvir in pazienti che non hanno raggiunto SVR dopo il trattamento di simeprevir in associazione a sofosbuvir (con o senza ribavirina) per 12 o 24 settimane.

#### *Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza*

La persistenza delle sostituzioni aminoacidiche di NS3 resistenti a simeprevir è stata valutata in seguito al fallimento del trattamento.

Nell'analisi aggregata sui pazienti trattati con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina negli studi controllati di fase 2 e 3, le varianti resistenti a simeprevir emerse con il trattamento non erano più rilevabili in 90 pazienti su 180 (50%) al termine degli studi, dopo un follow-up mediano di 28 settimane (intervallo 0-70 settimane). In 32 su 48 pazienti (67%) con sostituzione emergente singola di D168V e in 34 su 66 pazienti (52%) con sostituzione emergente singola di R155K, le relative varianti emergenti non erano più rilevabili al termine degli studi.

I dati provenienti da uno studio di follow-up di 3 anni su pazienti che non hanno raggiunto la SVR con simeprevir in combinazione con peginterferone alfa e ribavirina in un precedente studio di fase 2 o fase 3 hanno dimostrato che nell' 86% (37/43) di questi pazienti le mutazioni emergenti al momento del fallimento nello studio precedente non erano più rilevabili dopo un periodo mediano di follow-up di 180 settimane (intervallo 47-230 settimane) (studio HPC3002).

L'impatto clinico nel lungo termine dell'emergenza o della persistenza delle sostituzioni associate a resistenza a simeprevir non è noto.

#### *Effetto dei polimorfismi di HCV al basale sulla risposta al trattamento*

Sono state condotte delle analisi per valutare l'associazione tra sostituzioni aminoacidiche basali di NS3/4A naturali (polimorfismi) ed esiti del trattamento.

I polimorfismi osservati al basale nelle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 e/o 168 di NS3 associati ad una riduzione dell'attività di simeprevir *in vitro* erano generalmente poco comuni (1,3%) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 (n = 2.007; studi aggregati di fase 2 e fase 3 con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina), ad eccezione del polimorfismo Q80K nei pazienti con HCV del genotipo 1a che è stata osservata nel 30% dei pazienti con HCV di genotipo 1a e nello 0,5% dei pazienti con HCV di genotipo 1b. In Europa, la prevalenza era inferiore, il 9% (73/377) nei pazienti con HCV di genotipo 1a e lo 0,3% (3/877) in quelli con HCV di genotipo 1b.

Il polimorfismo Q80K non è stato osservato in pazienti con infezione da genotipo 4.

La presenza del polimorfismo Q80K al basale era associata a minori tassi di SVR nei pazienti con HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (tabelle 19, 21, 22).

#### Resistenza crociata

Secondo quanto dimostrato, alcune delle sostituzioni aminoacidiche di NS3 correlate al trattamento e individuate in pazienti trattati con simeprevir che non avevano raggiunto la SVR negli studi clinici (ad es. R155K) riducono l'attività anti-HCV di telaprevir, boceprevir e altri PI NS3/4A. L'impatto della precedente esposizione a simeprevir in pazienti che non hanno raggiunto la SVR sull'efficacia di regimi di trattamento successivi per l'HCV a base di PI NS3/4A non è stato stabilito. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia di simeprevir in pazienti con storia di esposizione ai PI NS3/4A telaprevir o boceprevir.

La resistenza crociata non è attesa tra agenti antivirali ad azione diretta con differenti meccanismi d'azione.

Le varianti resistenti a simeprevir studiate restavano suscettibili a inibitori della polimerasi non-nucleosidici e nucleosidici anti-HCV rappresentativi e agli inibitori di NS5A. Le varianti portatrici di sostituzioni aminoacidiche che determinavano una suscettibilità ridotta agli inibitori di NS5A (L31F/V, Y91C/H), agli inibitori nucleosidici della polimerasi (S282T) e agli inibitori non-nucleosidici della polimerasi (C316N, M414I/L, P495A) restavano suscettibili a simeprevir *in vitro*.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La risposta virologica sostenuta (*Sustained Virologic Response*, SVR) era l'endpoint primario in tutti gli studi ed era definita come HCV RNA inferiore al limite di quantificazione (LLOQ) rilevabile o non rilevabile a 12 settimane (SVR12) o a 24 settimane (SVR24) dopo il termine del trattamento pianificato (studi C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 e HPC3011) o dopo la fine dell'intero trattamento (studi HPC2014, HPC3017, HPC3018 and HPC3021) (LLOQ di 25 IU/ml e limite di rilevabilità di 15 IU/ml, eccetto negli studi HPC2014 and HPC3021 dove LLOQ e limite di rilevabilità erano di 15 IU/ml).

I pazienti avevano epatopatie compensate (inclusa cirrosi), HCV RNA pari ad almeno 10.000 UI/mL e istopatologia epatica coerente con CHC (se disponibile).

### Simeprevir in associazione a sofosbuvir

L'efficacia di simeprevir (150 mg una volta al giorno) come parte di un regime senza interferone (sofosbuvir, 400 mg una volta al giorno) è stato valutato in pazienti infetti da HCV di genotipo 1 o 4, i quali erano pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati (trattati precedentemente con una terapia contenente interferone) (tabella 11).

**Tabella 11: Studi condotti con simeprevir + sofosbuvir: popolazione e riassunto del disegno dello studio**

Studio <sup>1</sup>	Popolazione	Numero di pazienti arruolati	Riassunto del disegno dello studio
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fase 3)	Genotipo 1, naïve al trattamento o precedentemente trattati <sup>2</sup> , senza cirrosi	310	8 or 12 settimane SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Fase 3)	Genotipo 1, naïve al trattamento o precedentemente trattati <sup>2</sup> , con cirrosi compensata	103	12 settimane SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Fase 2)	Genotipo 1, naïve al trattamento o non responders <sup>3</sup> , con cirrosi compensata o senza cirrosi	167	12 or 24 settimane SMV + sofosbuvir, con o senza ribavirina <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; Fase 2)	Genotipo 4, naïve al trattamento o precedentemente trattati <sup>2</sup> , con cirrosi compensata o senza cirrosi	63	<u>pazienti senza cirrosi:</u> 8 o 12 settimane SMV + sofosbuvir; <u>pazienti con cirrosi:</u> 12 settimane SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Fase 3)	Genotipo 4, naïve al trattamento o precedentemente trattati <sup>2</sup> , con cirrosi compensata o senza cirrosi	41	12 settimane SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

<sup>1</sup> In aperto, randomizzato, eccetto per gli studi HPC3018 e HPC3021 che erano a singolo braccio, e per lo studio HPC2014 che era parzialmente randomizzato.

<sup>2</sup> Include i recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con interferone (pegilato o non pegilato), con o senza ribavirina.

<sup>3</sup> A un precedente trattamento con peg-interferone alfa e ribavirina.

<sup>4</sup> Dosaggio di ribavirina basato sul peso corporeo due volte al giorno, in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

### *Efficacia in pazienti con HCV di genotipo 1*

#### OPTIMIST-1 e OPTIMIST-2

Negli studi HPC3017 (OPTIMIST-1) e HPC3018 (OPTIMIST-2), i pazienti hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir per 8 settimane (solo HPC3017) o 12 settimane (HPC3017 e HPC3018) (vedere tabella 11). Nello studio HPC3017, sono stati arruolati pazienti senza cirrosi; nello studio HPC3018, sono stati arruolati pazienti con cirrosi (tabella 12).

**Tabella 12: Caratteristiche demografiche e basali (studi HPC3017 e HPC3018)**

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Età (anni)		
mediana (range)	56 (19-70)	58 (29-69)
% sopra 65 anni	6%	6%
Sesso Maschile	55%	81%
Etnia		
Caucasica	80%	81%
Nera/Afro-Americana	18%	19%
Ispanica	16%	16%

BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Livelli mediani di HCV RNA al basale (log <sub>10</sub> IU/ml)	6.8	6.8
Presenza di cirrosi		
no cirrosi	100%	0%
con cirrosi	0%	100%
Storia del trattamento precedente		
naïve al trattamento	70%	49%
precedentemente trattati <sup>1</sup>	30%	51%
IL28B genotipo		
CC	27%	28%
non-CC	73%	72%
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K al basale in HCV genotipo 1a		
HCV genotipo 1a	75%	70%
con Q80K	41%	47%
HCV genotipo 1b	25%	30%

<sup>1</sup> Include pazienti recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con interferone (pegilato o non-pegilato), con o senza ribavirina, e pazienti intolleranti all'interferone.

Il tasso complessivo di SVR12 per i pazienti senza cirrosi che hanno ricevuto 8 settimane di simeprevir + sofosbuvir era 83% (128/155); tutti i pazienti che non hanno raggiunto SVR12 hanno avuto una recidiva virologica (17%; 27/155). I tassi di risposta per i pazienti con o senza cirrosi che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir sono mostrati nella tabella 13.

**Tabella 13: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir (studi HPC3017 e HPC3018)**

Esito del trattamento	Pazienti senza cirrosi N = 155 % (n/N)	Pazienti con cirrosi N = 103 % (n/N)
<b>SVR12</b>	97% (150/155)	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Risultati per i pazienti senza SVR12</b>		
Fallimento in corso di trattamento <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Recidiva virologica <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati</b>		
Storia del trattamento precedente		
naïve al trattamento	97% (112/115)	88% (44/50)
precedentemente trattati <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K al basale in HCV genotipo 1a		
Genotipo 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
con Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
senza Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotipo 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

<sup>1</sup> Superiore verso la percentuale del controllo storico (percentuale di SVR storica della combinazione approvata di un agente antivirale diretto con peginterferone alfa e ribavirina).

<sup>2</sup> Dei 3 pazienti con fallimento del trattamento, 2 avevano avuto un *breakthrough* virale e un paziente aveva interrotto il trattamento precocemente a causa di un evento avverso.

I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile (o non confermato rilevabile) al termine del trattamento (EOT).

<sup>4</sup> Include recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con interferone (pegilato o non-pegilato), con o senza ribavirina.

## COSMOS

Nello studio HPC2002 (COSMOS), i pazienti con risposta precedente nulla con fibrosi con valore METAVIR F0-F2, o naïve al trattamento e con risposta precedente nulla con fibrosi con valore METAVIR F3-F4 e malattia epatica compensata, hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir, con o senza ribavirina, per 12 o 24 settimane (vedere tabella 11). I 167 pazienti arruolati avevano una età mediana

di 57 anni (intervallo da 27 a 70 anni; 5% con età superiore ai 65 anni); 64% erano maschi; 81% erano di etnia caucasica, 19% di etnia nera o afro-americana e 21% ispanica; 37% aveva un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; il livello mediano di HCV RNA al basale era 6.7 log<sub>10</sub> IU/ml; 75% non aveva cirrosi (fibrosi con valore METAVIR F0-3) e 25% aveva cirrosi (fibrosi con valore METAVIR F4); 78% aveva HCV di genotipo 1a di cui 45% aveva Q80K al basale e 22% aveva HCV di genotipo 1b; 86% aveva alleli *IL28B* non-CC (CT o TT); il 76% dei pazienti aveva risposta precedente nulla a peginterferone alfa e ribavirina e il 24% era naïve al trattamento.

La tabella 14 mostra i tassi di risposta per i pazienti senza cirrosi (valore METAVIR F0-3) che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir con o senza ribavirina; estendere il trattamento a 24 settimane non ha aumentato i tassi di risposta rispetto a 12 settimane di trattamento. L'uso di ribavirina e lo status del trattamento precedente (naïve al trattamento e con risposta precedente nulla) non hanno avuto impatto sull'esito del trattamento. Il tasso complessivo di SVR12 era simile nei pazienti che hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir con o senza ribavirina. I tassi di risposta per i pazienti con cirrosi (valori METAVIR F4) che hanno ricevuto 12 o 24 settimane di simeprevir + sofosbuvir sono riportati nella tabella 15.

**Tabella 14: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 senza cirrosi che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir, con o senza ribavirina (studio HPC2002)**

Risultati del trattamento	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Risultati per i pazienti senza SVR12</b>		
Fallimento in corso di trattamento	0% (0/21)	0% (0/43)
Recidiva virologica <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> Tassi di recidiva virologica sono calcolati con un denominatore di pazienti con HCV RNA non rilevabile al termine del trattamento (EOT) e con almeno una valutazione al follow-up dell'HCV RNA.

**Tabella 15: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 con cirrosi che hanno ricevuto 12 o 24 settimane di simeprevir + sofosbuvir, con o senza ribavirina (studio HPC2002)**

Risultati del trattamento	12 settimane		24 settimane	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Risultati per i pazienti senza SVR12</b>				
Fallimento in corso di trattamento <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Recidiva virologica <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Un paziente con un fallimento in corso di trattamento ha interrotto precocemente il trattamento a causa di un evento avverso.

<sup>2</sup> Tassi di recidiva virologica sono calcolati con un denominatore di pazienti con HCV RNA non rilevabile al termine del trattamento (EOT) e con almeno una valutazione al follow-up dell'HCV RNA.

#### *Efficacia negli adulti con HCV di genotipo 4*

Nello studio HPC2014 (OSIRIS), i pazienti hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir per 8 settimane (pazienti senza cirrosi) o 12 settimane (pazienti con o senza cirrosi) (vedere tabella 11). I 63 pazienti arruolati avevano un'età mediana di 51 anni (range da 24 a 68 anni; con il 2% sopra i 65 anni); il 54% era di sesso maschile; il 43% aveva un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; la mediana dei livelli di HCV RNA al basale

è stata di 6,01 log<sub>10</sub> IU/ml; il 37% aveva cirrosi; il 30% aveva HCV di genotipo 4a, e il 56% aveva HCV di genotipo 4c o 4d; il 79% aveva alleli *IL28B* non-CC (CT o TT); il 52% erano naïve al trattamento e il 48% erano stati precedentemente trattati.

Nello studio HPC3021 (PLUTO), i pazienti hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir per 12 settimane (vedere tabella 11). I 40 pazienti arruolati avevano un'età mediana di 51 anni (range da 29 a 69 anni; con il 5% sopra i 65 anni); il 73% era di sesso maschile; il 18% aveva un BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; la mediana dei livelli di HCV RNA al basale è stata di 6,35 log<sub>10</sub> IU/ml; il 18% aveva cirrosi; il 25% aveva HCV di genotipo 4a, e il 73% aveva HCV di genotipo 4d; l'85% aveva alleli *IL28B* non-CC (CT o TT); il 33% erano naïve al trattamento e il 68% erano stati precedentemente trattati.

Il tasso complessivo di SVR12 per i pazienti senza cirrosi che hanno ricevuto 8 settimane di simeprevir + sofosbuvir era del 75% (15/20); tutti i pazienti che non hanno raggiunto SVR12 hanno avuto una recidiva virologica (25%; 5/20). Tutti i pazienti con o senza cirrosi che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir hanno raggiunto SVR12 (vedere tabella 16).

**Tabella 16: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 4 che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir (studi HPC2014 e HPC3021)**

Risultati del trattamento	Studio HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studio HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
senza cirrosi	100% (20/20)	100% (33/33)
con cirrosi	100% (23/23)	100% (7/7)

*Simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina*

L'efficacia di simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è stato valutato in pazienti infetti da HCV di genotipo 1 o 4, con o senza co-infezione con HIV-1, che erano naïve al trattamento o precedentemente trattati (a seguito di una terapia precedente contenente interferone) (tabelle 17 e 18).

**Tabella 17: Studi condotti con simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina: popolazione e riassunto del disegno dello studio**

Studio <sup>1</sup>	Popolazione	Numero di pazienti arruolati	Riassunto del disegno dello studio
C208 - C216 (QUEST-1 e QUEST-2; Fase 3)	Genotipo 1, pazienti naïve al trattamento, con cirrosi compensata o senza cirrosi	785	12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 12 o 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>gruppo di controllo:</u> 48 settimane placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; Fase 3)	Genotipo 1, precedentemente recidivanti <sup>2</sup> , con cirrosi compensata o senza cirrosi	393	
C206 (ASPIRE; Fase 2)	Genotipo 1, pazienti precedentemente trattati <sup>4</sup> , con cirrosi compensata o senza cirrosi	462	12, 24 o 48 settimane SMV in combinazione con 48 settimane peg-IFN-alfa + RBV; <u>gruppo di controllo:</u> 48 settimane placebo + peg-IFN-alfa + RBV

C212 (Fase 3)	Genotipo 1, pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati <sup>4</sup> , co-infetti HCV/HIV-1, con cirrosi compensata o senza cirrosi	106	<u>pazienti naïve al trattamento o precedentemente recidivanti senza cirrosi</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 12 o 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>pazienti precedentemente non-responder (con risposta parziale o nulla) senza cirrosi e tutti i pazienti con cirrosi, sia naïve al trattamento sia precedentemente trattati</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Fase 3)	Genotipo 4, pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati <sup>4</sup> , con cirrosi compensata o senza cirrosi	107	<u>pazienti naïve al trattamento o precedentemente recidivanti</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 12 o 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>pazienti precedentemente non-responder (con risposta parziale o nulla)</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferone alfa; RBV = ribavirina (Dosaggio di ribavirina basato sul peso corporeo due volte al giorno, in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina); SMV = simeprevir.

- 1 Doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, eccetto per gli studi C212 e HPC3011 che erano in aperto, a singolo braccio.
- 2 Recidivanti dopo una precedente terapia contenente interferone.
- 3 La durata totale del trattamento con peg-IFN-alfa e RBV era guidata dalla risposta. La durata totale pianificata del trattamento di HCV era di 24 settimane se soddisfaceva i criteri della risposta guidata dal trattamento definiti nel protocollo: HCV RNA < 25 IU/ml rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12. Le regole di interruzione del trattamento per la terapia HCV sono state usate per assicurare che i pazienti con inadeguata risposta virologica in corso di trattamento interrompessero il trattamento in un tempo ragionevole.
- 4 Include recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con peginterferone e ribavirina.

**Tabella 18: Studi condotti con simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina: caratteristiche demografiche e basali**

	Aggregati C208 e C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212 <sup>1</sup> N = 106	HPC3011 N = 107
Età (anni)					
median (range)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% sopra 65 anni	2%	3%	3%	2%	5%
Sesso maschile	56%	66%	67%	85%	79%
Etnia					
Caucasica	91%	94%	93%	82%	72%
Nera/Afro Americana	7%	3%	5%	14%	28%
Asiatica	1%	2%	2%	1%	-
Ispanica	17%	7%	-	6%	7%
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Livelli al basale HCV RNA > 800,000 IU/ml	78%	84%	86%	86%	60%
Fibrosi con valori METAVIR					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%



IL28B genotipo					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K al basale in HCV genotipo 1a					
HCV genotipo 1a	48%	42%	41%	82%	-
con Q80K	34%	31%	27%	34%	-
HCV genotipo 1b	51%	58%	58%	17%	-
HCV genotipo 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
Storia dei trattamenti precedenti					
naïve al trattamento	100%	-	-	50%	33%
precedentemente trattati <sup>2</sup>	-	-	-	-	-
precedentemente recidivanti	-	100%	40%	14%	21%
risposta parziale precedente	-	-	35%	9%	9%
risposta nulla precedente	-	-	25%	26%	7%

<sup>1</sup> pazienti co-infetti HCV/HIV-1.

<sup>2</sup> precedentemente trattati con peginterferone e ribavirina.

#### Efficacia in pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1

Negli studi C208 (QUEST-1) e C216 (QUEST-2), pazienti naïve al trattamento sono stati trattati con simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa + ribavirina per 12 settimane, seguite da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18). Nello studio C208, tutti i pazienti sono stati trattati con peginterferone alfa-2a; nello studio C216, il 69% dei pazienti ha ricevuto peginterferone alfa-2a e il 31% ha ricevuto peginterferone alfa-2b.

La tabella 19 mostra i tassi di risposta per i pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1.

**Tabella 19: Risultati del trattamento in pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 (dati aggregati dagli studi C208 e C216)**

Esito del trattamento	simeprevir + peginterferone + ribavirina N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferone + ribavirina N = 264 % (n/N)
<b>SVR12 complessiva</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Risultati nei pazienti senza SVR12</b>		
Fallimento in corso di trattamento	8% (42/521)	33% (87/264)
Recidiva virale <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati</b>		
Score METAVIR della fibrosi		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
IL28B genotipo		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K in HCV genotipo 1a		
Genotipo 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
con Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
Senza Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genotipo 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

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

<sup>2</sup> I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile all'effettiva fine del trattamento. Sono inclusi 4 pazienti trattati con simeprevir che hanno riportato recidive dopo SVR12.

L'88% (459/521) dei pazienti trattati con simeprevir era adatto ad una durata totale del trattamento di 24 settimane; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'88%.

Il 79% (404/509) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 90%. La percentuale dei pazienti trattati con simeprevir con HCV RNA < 25 UI/mL rilevabile alla settimana 4 era 14% (70/509); 67% ha raggiunto SVR12.

Nelle analisi aggregate degli studi C208 e C216, il 69% (58/84) di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K al basale erano eleggibili a un trattamento della durata totale di 24 settimane; in questi pazienti il tasso di SVR12 era del 78%. Il 65% (53/81) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K avevano HCV RNA non rilevabile alla settimana 4; in questi pazienti il tasso di SVR12 era 79%.

I tassi di SVR12 erano significativamente maggiori dal punto di vista statistico per i pazienti trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa-2a o peginterferone alfa-2b e ribavirina (rispettivamente 88% e 78%) rispetto ai pazienti che ricevevano placebo con peginterferone alfa-2a o peginterferone alfa-2b e ribavirina (rispettivamente 62% e 42%) (studio C216).

#### *Efficacia in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati*

Nello studio HPC3007 (PROMISE), i pazienti che hanno riportato recidive dopo una precedente terapia a base di interferone hanno ricevuto simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa-2a + ribavirina per 12 settimane, seguito da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

Nello studio C206 (ASPIRE), i pazienti in cui si è verificato il fallimento della terapia precedente con peg-INF/RBV hanno ricevuto 12, 24 o 48 settimane di simeprevir (100 mg o 150 mg una volta al giorno) in combinazione con 48 settimane di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

La tabella 20 mostra i tassi di risposta nei pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1. La tabella 21 mostra i tassi di SVR per sottogruppi selezionati per lo studio HPC3007.

**Tabella 20: Risultati del trattamento in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati<sup>1</sup> (studi HPC3007 e C206)**

Risultati del trattamento	Studio HPC3007		Studio C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 settimane % (n/N)	placebo % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
Precedentemente recidivanti	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Risposta parziale precedente	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Risposta nulla precedente	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Risultati per pazienti senza SVR</b>				
Fallimento in corso di trattamento				
Precedentemente recidivanti	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Risposta parziale precedente	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Risposta nulla precedente	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Recidiva virologica <sup>4</sup>				
Precedentemente recidivanti	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Risposta parziale precedente	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)

Risposta nulla precedente	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)
---------------------------	---	---	------------	-----------

<sup>1</sup> Precedentemente trattati con peginterferone and ribavirina.

<sup>2</sup> SVR: SVR12 per lo studio HPC3007 e SVR24 per lo studio C206.

<sup>3</sup>  $p < 0.001$ .

<sup>4</sup> I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile al termine del trattamento (EOT) e con almeno una valutazione dell'HCV RNA al follow-up. Studio HPC3007: include 5 pazienti trattati con simeprevir che hanno riportato recidive dopo SVR12.

**Tabella 21: tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati (studio HPC3007)**

Sottogruppo	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
Score METAVIR della fibrosi		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
<i>IL28B</i> genotipo		
CC	89% (55/62)	55% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K in HCV genotipo 1a		
Genotipo 1a con Q80K	70% (78/111)	28% (15/54)
senza Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
senza Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotipo 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Nello studio HPC3007, il 93% (241/260) dei pazienti trattati con simeprevir era eleggibile ad una durata totale del trattamento di 24 settimane; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'83%.

Il 77% (200/259) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'87%. La percentuale dei pazienti trattati con simeprevir con HCV RNA < 25 UI/mL rilevabile alla settimana 4 era 18% (47/259); 60% ha raggiunto SVR12.

Nello studio HPC3007, l'80% (24/30) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K al basale era eleggibile ad una durata totale di trattamento di 24 settimane; in questi pazienti il tasso di SVR12 era del 58%. Il 45% (13/29) di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K avevano HCV RNA non rilevabile alla settimana 4; in questi pazienti il tasso di SVR12 era del 77%.

#### *Efficacia in pazienti con co-infezione da HCV di genotipo 1 e HIV-1*

Nello studio C212, i pazienti co-infetti con HIV-1 che erano naïve al trattamento o con fallimento di una precedente terapia contenente peg-INF/RBV hanno ricevuto simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa-2a + ribavirina per 12 settimane, seguite da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

L'83% (n = 93) dei pazienti era sottoposto a terapia per l'HIV, più comunemente con 2 NRTIs + raltegravir. La conta delle cellule CD4+ mediana al basale nei pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) era pari a  $561 \times 10^6$  cellule/mL (intervallo:  $275-1.407 \times 10^6$  cellule/mL).

La tabella 22 mostra i tassi di risposta nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con HIV-1.

**Tabella 22: Risultati del trattamento in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 e co-infezione da HIV-1 (studio C212)**

<b>Risultati del trattamento</b>	<b>Pazienti naïve al trattamento</b>	<b>Recidive precedenti</b>	<b>Risposte parziali precedenti</b>	<b>Risposte nulle precedenti</b>
	<b>N = 53</b> <b>% (n/N)</b>	<b>N = 15</b> <b>% (n/N)</b>	<b>N = 10</b> <b>% (n/N)</b>	<b>N = 28</b> <b>% (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	79% (42/53) <sup>1</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>1</sup>
<b>Risultati per i pazienti senza SVR12</b>				
Fallimento in corso di trattamento	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recidiva virologica <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
<b>Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati</b>				
<b>Score METAVIR della fibrosi</b>				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
<b>IL28B genotipo</b>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
<b>HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K in HCV genotipo 1a</b>				
Genotipo 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
con Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
senza Q80K	72% (21/29)	100% (2/2)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotipo 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

<sup>1</sup> p < 0,001 rispetto ai controlli storici con peginterferone alfa e ribavirina.

<sup>2</sup> I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile all'effettiva data di conclusione del trattamento o con almeno una valutazione dell'HCV RNA al follow-up. Incluso un soggetto con risposta nulla precedente, che aveva avuto una recidiva dopo l'SVR12 e che era stata considerata come una re-infezione da HCV (sulla base dell'analisi filogenetica).

L'89% (54/61) dei pazienti naïve al trattamento, con precedenti recidive, senza cirrosi, trattati con simeprevir era adatto a una durata totale del trattamento di 24 settimane; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'87%.

I pazienti trattati con simeprevir che alla settimana 4 avevano livelli non rilevabili di HCV RNA nei gruppi naïve al trattamento, con precedenti recidive, con precedenti risposte parziali e con precedenti risposte nulle erano rispettivamente il 71% (37/52), il 93% (14/15), l'80% (8/10) e il 36% (10/28). In questi pazienti, i tassi di SVR12 erano rispettivamente l'89%, il 93%, il 75% e il 90%.

Due pazienti presentavano fallimento virologico dell'HIV, definito in presenza di livelli confermati di HIV-1 RNA  $\geq 200$  copie/mL dopo un precedente livello  $< 50$  copie/mL; tali fallimenti si sono verificati a 36 e 48 settimane dopo il termine del trattamento con simeprevir.

#### *Efficacia in pazienti con infezione da HCV di genotipo 4*

Nello studio HPC3011 (RESTORE), i pazienti che erano naïve al trattamento o con fallimento di una precedente terapia a base di peg-IFN/RBV hanno ricevuto simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa-2a + ribavirina per 12 settimane, seguito da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

La tabella 23 mostra i tassi di risposta nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 4.

**Tabella 23: Risultati del trattamento in pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 (studio HPC3011)**

risultati del trattamento	Pazienti naïve al trattamento N = 35 % (n/N)	Recidive precedenti N = 22 % (n/N)	Risposta parziale precedente N = 10 % (n/N)	Risposta nulla precedente N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Risultati per i pazienti senza SVR12</b>				
Fallimento in corso di trattamento	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recidiva virologica <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati</b>				
Score METAVIR della fibrosi				
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)
<i>IL28B</i> genotipo				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

<sup>1</sup> I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile (o non confermato rilevabile) all'effettiva data di conclusione del trattamento.

L'89% (51/57) dei pazienti naïve al trattamento trattati con simeprevir e con precedente recidiva erano eleggibili per una durata totale del trattamento di 24 settimane; in questi pazienti la percentuale di SVR12 è stata del 94%.

L'80% (28/35), il 90% (18/20), il 40% (4/10) ed il 49% (19/39) dei pazienti naïve al trattamento trattati con simeprevir, con precedenti recidive, con risposta parziale precedente e risposta nulla precedente, rispettivamente, hanno avuto HCV RNA non rilevabile alla settimana 4. In questi pazienti le percentuali di SVR12 erano 96%, 94%, 100% e 68%, rispettivamente.

Le percentuali di viral breakthrough erano 24% (11/45), 20% (5/25) e 11% (4/36) nei pazienti con genotipo 4a, 4d e 4/altri, rispettivamente. Non è nota la rilevanza clinica di questa differenza nelle percentuali di viral breakthrough.

#### Studi clinici sull'intervallo QT

L'effetto di simeprevir 150 mg una volta al giorno e 350 mg una volta al giorno per 7 giorni sull'intervallo QT è stato valutato in uno studio clinico in crossover a 4 vie, con controllo attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) e contro placebo, in doppio cieco e randomizzato su 60 soggetti sani. Non sono state osservate alterazioni significative degli intervalli QTc né con il dosaggio raccomandato di 150 mg una volta al giorno, né con il dosaggio sovratrapico di 350 mg una volta al giorno.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con simeprevir per il trattamento dell'epatite C virale cronica su uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica dai 3 ai 18 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di simeprevir sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti adulti con infezione da HCV. L'esposizione plasmatica a simeprevir (AUC) nei pazienti con infezione da HCV era circa da 2 a 3 volte più alta rispetto a quanto osservato nei soggetti sani. La C<sub>max</sub>

plasmatica e la AUC di simeprevir erano simili durante la co-somministrazione di simeprevir con interferone alfa e ribavirina rispetto alla somministrazione di simeprevir in monoterapia.

#### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta media di simeprevir dopo una singola dose orale da 150 mg di simeprevir a stomaco pieno è pari al 62%. Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) sono in genere raggiunte 4-6 ore dopo la dose.

Le sperimentazioni *in vitro* su cellule Caco-2 umane indicano che simeprevir è un substrato di P-gp.

#### Effetto del cibo sull'assorbimento

Rispetto all'assunzione a stomaco vuoto, la somministrazione di simeprevir con gli alimenti in soggetti sani aumentava la AUC del 61% dopo un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie (928 kcal) e del 69% dopo un pasto con normale apporto calorico (533 kcal), con un ritardo dell'assorbimento rispettivamente di 1 ora e di 1,5 ore.

Simeprevir deve essere preso insieme al cibo (vedere paragrafo 4.2). Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a simeprevir.

#### Distribuzione

Simeprevir si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99,9%), in particolare all'albumina e, in misura minore, all'alfa-1-glicoproteina acida. Il legame alle proteine plasmatiche non è significativamente alterato nei pazienti con compromissioni renali e epatiche.

#### Biotrasformazione

Simeprevir viene metabolizzato nel fegato. Le sperimentazioni *in vitro* su microsomi epatici umani hanno indicato che simeprevir subisce primariamente il metabolismo ossidativo da parte del sistema CYP3A4 epatico. Non è possibile escludere il coinvolgimento di CYP2C8 e CYP2C19. Gli inibitori moderati o potenti del CYP3A4 aumentano significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir, e gli induttori moderati o potenti del CYP3A4 riducono significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir. Simeprevir non induce il CYP1A2 o CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir non è un inibitore clinicamente rilevante dell'attività enzimatica di catepsina A.

Le sperimentazioni *in vitro* dimostrano che simeprevir è un substrato per i trasportatori farmacologici: glicoproteina P (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 e OATP2B1. Simeprevir inibisce i trasportatori di captazione OATP1B1/3 e NTCP e i trasportatori di efflusso P-gp/MDR1, MRP2, BCRP e BSEP. OATP1B1/3 e MRP2 sono coinvolti nel trasporto della bilirubina all'interno e all'esterno degli epatociti. Simeprevir non inibisce l'OCT2 *in vitro*.

In seguito a una singola somministrazione orale di  $^{14}C$ -simeprevir 200 mg a soggetti sani, la maggior parte della radioattività plasmatica (fino al 98%) era rappresentata dal medicinale inalterato e una piccola parte della radioattività plasmatica era correlata ai metaboliti (nessuno era un metabolita maggiore). I metaboliti identificati nelle feci erano formati via ossidazione a livello della moiety macrociclica o aromatica o entrambe e via O-demetilazione seguita da ossidazione.

#### Eliminazione

L'eliminazione di simeprevir avviene per escrezione biliare. La *clearance* renale ricopre un ruolo insignificante nell'eliminazione. In seguito a una singola somministrazione orale di  $^{14}C$ -simeprevir 200 mg a soggetti sani, in media il 91% della radioattività totale era ritrovato nelle feci. Nelle urine era rilevato meno dell'1% della dose somministrata. Il simeprevir inalterato nelle feci rappresentava in media il 31% della dose somministrata.

L'emivita di eliminazione terminale di simeprevir era compresa tra 10 e 13 ore nei soggetti sani e pari a 41 ore nei pazienti con infezione da HCV trattati con simeprevir 200 mg.

#### Linearità/Non linearità

La  $C_{max}$  plasmatica e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) aumentavano in modo più che proporzionale all'aumento della dose dopo somministrazioni multiple di dosaggi

compresi tra 75 mg e 200 mg una volta al giorno, con il verificarsi di accumulo dopo dosi ripetute. Lo stato stazionario era raggiunto dopo 7 giorni di somministrazione una volta al giorno.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (oltre 65 anni di età)*

I dati disponibili sull'uso di simeprevir in pazienti di età superiore a 65 anni sono limitati. Da un'analisi farmacocinetica di popolazione (n = 21, età oltre 65 anni) su pazienti con infezione da HCV trattati con simeprevir è emerso che l'età (18-73 anni) non ha un effetto clinico significativo sui parametri farmacocinetici di simeprevir. Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose di simeprevir (vedere paragrafo 4.2).

#### *Alterazioni della funzionalità renale*

L'eliminazione renale di simeprevir è trascurabile. Di conseguenza, si ritiene che la presenza di alterazioni della capacità renale non abbia effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a simeprevir.

Rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale nella norma (valutata usando la formula eGFR MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]; eGFR  $\geq$  80 mL/min), la AUC media nello stato stazionario di simeprevir era 1.62 volte più alta (90% di intervallo di confidenza: 0.73-3.6) nei soggetti con compromissione renale grave (eGFR minore di 30 mL/min). Poiché l'esposizione a simeprevir può aumentare nei pazienti con infezione da HCV con compromissione renale grave, è raccomandata cautela quando si prescrive simeprevir a questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Poiché simeprevir si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga rimosso in modo significativo dalla dialisi.

Per l'uso dei medicinali usati in associazione con simeprevir in pazienti con compromissioni della funzionalità renale, fare riferimento ai relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

#### *Compromissione epatica*

Simeprevir viene metabolizzato principalmente dal fegato.

L'esposizione plasmatica di simeprevir nei pazienti infetti con HCV era di circa da 2- a 3- volte più alta rispetto a quella osservata nei soggetti sani.

Rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani con funzionalità epatica nella norma, la AUC media in stato stazionario di simeprevir era 2,4 volte maggiore nei soggetti non infetti da HCV con compromissioni moderate della funzionalità epatica (Child-Pugh B) e 5,2 volte più alta nei soggetti non infetti da HCV con compromissioni gravi della funzionalità epatica (Child-Pugh C).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di simeprevir in pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica. La sicurezza e l'efficacia di simeprevir non sono state stabilite in pazienti con infezione da HCV e compromissione della funzionalità epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C). OLYSIO non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Per l'uso dei medicinali usati in associazione con simeprevir in pazienti con compromissioni della funzionalità epatica, fare riferimento ai relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

#### *Sesso*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al sesso. Da un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con infezione da HCV trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è emerso che il sesso non ha un effetto clinico significativo sui parametri farmacocinetici di simeprevir.

#### *Peso corporeo*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al peso corporeo o all'indice di massa corporea. Da un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con infezione da HCV trattati con

simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è emerso che tali caratteristiche non hanno un effetto clinico significativo sui parametri farmacocinetici di simeprevir.

#### *Etnia*

Le stime farmacocinetiche di popolazione sull'esposizione a simeprevir erano assimilabili nei pazienti con infezione da HCV di etnia caucasica e nera/afroamericana trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina.

In uno studio di fase 3 condotto in Cina e Corea del Sud, l'esposizione plasmatica media di simeprevir nei pazienti asiatici con infezione da HCV è stata 2,1 volte più elevata rispetto ai pazienti non asiatici con infezione da HCV da una popolazione di studi globali aggregati di fase 3.

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base all'etnia.

#### *Pazienti con coinfezione da HIV-1*

I parametri farmacocinetici di simeprevir erano assimilabili nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 indipendentemente dalla presenza di coinfezione da HIV-1.

#### *Popolazione pediatrica*

I parametri farmacocinetici di simeprevir nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono stati presi in esame.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei roditori, simeprevir ha causato effetti tossici nel fegato, pancreas e sistema gastrointestinale. Il dosaggio negli animali è risultato in esposizioni simili (cani) o inferiori (ratti) rispetto a quelle osservate negli uomini alla dose raccomandata di 150 mg una volta al giorno. Nel cane, simeprevir era associato a necrosi epatocellulare multifocale reversibile con aumenti di ALT, AST, fosfatasi alcalina e/o bilirubina. Questo effetto è stato osservato in relazione a esposizioni sistemiche più elevate (11 volte) rispetto alla dose raccomandata nell'uomo, pari a 150 mg una volta al giorno.

Simeprevir *in vitro* aveva effetti irritanti sugli occhi di entità molto lieve. *In vitro*, simeprevir induceva una risposta fototossica sui fibroblasti BJ-LL e 3T3 dopo esposizione a raggi UVA, in assenza e in presenza di integratori proteici. Simeprevir non aveva effetti irritanti sulla cute del coniglio e non è potenzialmente associato a sensibilizzazione cutanea.

Negli studi sugli animali, simeprevir non aveva effetti avversi sulle funzioni vitali (sistema cardiaco, respiratorio e nervoso centrale).

#### Cancerogenicità e mutagenicità

Simeprevir non si è rivelato genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con simeprevir.

#### Tossicologia riproduttiva

Gli studi condotti sui ratti non hanno riscontrato effetti significativi su fertilità, sviluppo embrio-fetale o sviluppo pre- e post-natale per nessuno dei dosaggi testati (corrispondenti a un'esposizione sistemica nel ratto simile o minore di quanto osservato nell'uomo al dosaggio raccomandato di 150 mg una volta al giorno). Sono stati riportati costole soprannumerarie e ritardi dell'ossificazione nei topi a esposizioni 4 volte più alte rispetto a quelle osservate nell'uomo al dosaggio raccomandato di 150 mg una volta al giorno.

Nei ratti in gravidanza, le concentrazioni di simeprevir nella placenta, nel fegato fetale e nel feto erano minori rispetto a quelle ematiche osservate. Quando somministrato a ratti in allattamento, simeprevir era rilevato nel plasma dei ratti allattati a causa dell'escrezione della sostanza attraverso il latte.



Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Simeprevir è classificato come sostanza PBT (persistente, bioaccumulabile e tossica) (vedere paragrafo 6.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Laurilsolfato di sodio

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

#### Involucro della capsula

Gelatina

Diossido di titanio (E171)

#### Inchiostro nero

Gommalacca (E904)

Ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura speciale di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister a pressione da 7 capsule, in alluminio e policloruro di vinile/polietilene/policloruro di vinilide (PVC/PE/PVDC) opaco.

Confezioni da 7 o 28 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 maggio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti e pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato all'assunzione di OLYSIO, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da un gruppo ben definito di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il report finale dovrà essere presentato entro:	il secondo trimestre del 2021

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA ESTERNA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLYSIO 150 mg capsule rigide  
simeprevir

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene simeprevir sodico equivalente a 150 mg di simeprevir.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

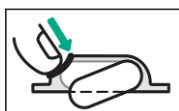
Contiene lattosio monidrato

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 capsule rigide  
28 capsule rigide

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale



Premere il bordo dell'alloggiamento della capsula

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltimento: leggere il foglio illustrativo.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Olisio 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso



**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OLYSIO 150 mg capsule  
simeprevir

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### OLYSIO 150 mg capsule rigide simeprevir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è OLYSIO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere OLYSIO
3. Come prendere OLYSIO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare OLYSIO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è OLYSIO e a cosa serve**

##### **Che cos'è OLYSIO**

- OLYSIO contiene il principio attivo "simeprevir", che agisce contro il virus che causa l'epatite C, chiamato "virus dell'epatite C" (o HCV).
- OLYSIO non deve essere usato da solo, ma deve sempre essere assunto come parte di un ciclo di trattamento con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica. Di conseguenza è importante leggere i fogli illustrativi forniti insieme a questi altri medicinali prima di cominciare ad assumere OLYSIO. Se ha qualsiasi dubbio su uno di questi medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

##### **A cosa serve OLYSIO**

OLYSIO si usa insieme ad altri medicinali per trattare l'epatite C cronica negli adulti.

##### **Come funziona OLYSIO**

OLYSIO contribuisce a combattere l'epatite C facendo in modo che il virus HCV non si moltiplichi. OLYSIO, assunto insieme ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica, contribuisce a eliminare il virus HCV dall'organismo.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere OLYSIO**

**Non prenda OLYSIO** se è allergico a simeprevir o ad uno qualsiasi degli altri componenti del medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non prenda OLYSIO se questo la riguarda. In caso di dubbio, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere il medicinale.

### **Avvertenze e precauzioni**

Informi il medico o il farmacista su tutte le sue malattie prima di prendere OLYSIO, in particolare se:

- ha l'epatite C che non è di "genotipo 1" o "genotipo 4"
- ha mai preso medicinali per il trattamento dell'epatite C
- ha un qualsiasi problema al fegato oltre all'epatite C
- ha in corso o ha avuto un'infezione con il virus dell'epatite B, in quanto il suo medico potrebbe desiderare di monitorarla più da vicino;
- è stato o sarà sottoposto a trapianto d'organo

Se uno dei casi descritti sopra la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere OLYSIO.

Quando assume la terapia di associazione con OLYSIO, informi il medico se manifesta i seguenti sintomi in quanto potrebbero essere un segno di peggioramento dei problemi al fegato:

- nota ingiallimento della pelle e degli occhi
- le sue urine sono più scure del normale
- nota gonfiore dell'area dello stomaco.

Ciò è particolarmente significativo se questi sono accompagnati da uno dei seguenti sintomi:

- si sente male (nausea), sta male (vomito) o ha perdita di appetito
- confusione.

OLYSIO in associazione a sofosbuvir può portare ad una riduzione del battito cardiaco (pulsazioni) insieme ad altri sintomi se assunto insieme ad amiodarone, un medicinale usato per trattare il battito irregolare del cuore.

- Informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni la riguarda:
  - sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi il medicinale amiodarone (il medico può prendere in considerazione trattamenti alternativi se ha preso questo medicinale)
  - se prende altri medicinali per il trattamento del battito cardiaco irregolare o per la pressione alta.
- Informi immediatamente il medico se sta prendendo OLYSIO con sofosbuvir e un qualsiasi farmaco per i problemi cardiaci e se si verifica durante il trattamento:
  - respiro corto
  - testa leggera
  - palpitazioni
  - svenimento.

### Sensibilità alla luce solare

Durante la terapia con OLYSIO, lei potrebbe diventare più sensibile alla luce solare (fotosensibilizzazione) (vedere paragrafo 4 per informazioni sugli effetti collaterali).

Durante il trattamento con OLYSIO, usi una protezione solare adeguata (ad esempio un cappello, occhiali da sole, una crema protettiva). In particolare si raccomanda di evitare esposizioni intense o prolungate alla luce solare (inclusi i dispositivi abbronzanti).

Se sviluppa una reazione di fotosensibilizzazione durante il trattamento, contatti immediatamente il medico.

### Eruzione cutanea

Durante il trattamento con OLYSIO può manifestarsi una eruzione cutanea. L'eruzione cutanea può diventare grave.

Se sviluppa una eruzione cutanea durante il trattamento, contatti immediatamente il medico.

### Esami del sangue

Il medico le prescriverà degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. Questi esami del sangue sono eseguiti perché il medico possa controllare:

- se il trattamento sta avendo gli effetti desiderati su di lei
- per controllare la funzionalità del fegato.

## Bambini e adolescenti

OLYSIO non deve essere usato in bambini e adolescenti (sotto i 18 anni), perché non sono stati eseguiti studi su questa fascia di età.

## Altri medicinali e OLYSIO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questa informazione è importante, in quanto OLYSIO e altri medicinali potrebbero interagire l'uno con l'altro.

In particolare informi il medico o il farmacista se assume uno dei seguenti medicinali:

- digossina, disopiramide, flecainide, mexiletina, propafenone o chinidina (quando presi per bocca) o amiodarone per trattare il battito cardiaco irregolare
- claritromicina, eritromicina (quando presi per bocca o somministrati per iniezione) o telitromicina per trattare le infezioni batteriche
- warfarin e altri medicinali simili denominati antagonisti della vitamina K utilizzati per fluidificare il sangue. Il medico potrà avere necessità di aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale o fenitoina per prevenire le crisi epilettiche
- astemizolo o terfenadina per trattare le allergie
- itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, posaconazolo o voriconazolo (quando presi per bocca o somministrati per iniezione) per trattare le infezioni fungine
- rifabutina, rifampicina o rifapentina per trattare infezioni come la tubercolosi
- amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina o verapamil (quando presi per bocca) per ridurre la pressione arteriosa
- desametasone (quando somministrato per iniezione o preso per bocca) per trattare l'asma o infiammazioni e malattie autoimmuni
- cisapride per trattare i problemi di stomaco
- cardo mariano (un prodotto erboristico) per i problemi al fegato
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, un prodotto erboristico) per l'ansia o la depressione
- ledipasvir per trattare l'infezione da epatite C
- cobicistat per aumentare i livelli di alcuni medicinali usati per trattare l'infezione da HIV
- atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir o tipranavir per trattare l'infezione da HIV
- atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina per ridurre i livelli di colesterolo
- ciclosporina, sirolimus o tacrolimus per ridurre la risposta immunitaria o prevenire il fallimento dei trapianti d'organo
- sildenafil o tadalafil per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare
- midazolam o triazolam (quando presi per bocca) per agevolare il sonno o ridurre l'ansia

Se uno dei casi descritti sopra la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere OLYSIO.

Inoltre, informi il medico se prende un qualsiasi medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare o per la pressione alta.

## Gravidanza, contraccezione e allattamento

### Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne in gravidanza non devono prendere OLYSIO senza specifica indicazione del medico.

Quando OLYSIO è usato insieme a ribavirina, legga il foglio illustrativo di ribavirina per le informazioni riguardanti la gravidanza. La ribavirina può avere effetti sul feto.

- Se lei è una donna, **faccia in modo di non restare incinta durante il trattamento e per alcuni mesi dopo aver completato il trattamento.**

- Se lei è un uomo e ha una compagna di sesso femminile, quest'ultima **deve fare in modo di non restare incinta durante il trattamento e per alcuni mesi dopo il termine del trattamento.**

In caso di gravidanza durante questo periodo, contatti immediatamente il suo medico.

#### Contracezione

Le donne devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con OLYSIO. Quando OLYSIO è usato con ribavirina, leggere il foglio illustrativo della ribavirina per le informazioni relative alla contraccezione. Lei e il/la suo/a partner siete tenuti a usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per alcuni mesi dopo il termine del trattamento.

#### Allattamento

Se sta allattando, chiedi consiglio al medico prima di assumere OLYSIO. Questa precauzione è importante, in quanto non è noto se simeprevir possa passare nel latte materno. Il medico le chiederà se smettere di allattare o se interrompere l'assunzione di OLYSIO durante l'allattamento.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Il trattamento combinato con OLYSIO ed altri medicinali usati per il trattamento dell'epatite C cronica può influenzare la sua capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Non guidare e non usare macchinari se si sente svenire o ha problemi di vista. Legga il foglio illustrativo di questi altri medicinali per ulteriori informazioni sulla guida di veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

#### **OLYSIO contiene lattosio**

OLYSIO contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, ne parli con il medico prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere OLYSIO**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

OLYSIO deve essere assunto come parte di un ciclo di trattamento con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica. Un ciclo di OLYSIO dura 12 o 24 settimane ma potrebbe essere necessario prendere gli altri medicinali per un periodo più lungo, secondo le istruzioni del medico. Legga il foglio illustrativo di questi medicinali per verificare il dosaggio e le modalità con cui assumerli.

#### **Assunzione**

- La dose raccomandata di OLYSIO è di una capsula (150 milligrammi) una volta al giorno.
- Sul blister sono stampati i giorni della settimana, in modo da aiutarla a prendere sempre la capsula.
- Se possibile prenda OLYSIO ogni giorno alla stessa ora.
- Prenda sempre OLYSIO a stomaco pieno. Il tipo di cibo è indifferente.
- Prenda il medicinale per bocca.
- Deglutisca la capsula intera.

#### **Come rimuovere la capsula**

Premere uno dei **bordi** dell'alloggiamento della capsula per spingere la capsula fuori dal blister, come mostrato.



**Non** premere la capsula dal centro dell'alloggiamento. Questo può danneggiare o rompere la capsula.



Se l'involucro della capsula è stato rotto o aperto, un po' di medicinale potrebbe essere perso e si deve assumere una nuova capsula. Se l'involucro della capsula è rientrato o piegato - senza essere rotto o aperto - la capsula può essere ancora utilizzata.

#### **Se prende più OLYSIO di quanto deve**

Se prende più OLYSIO di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

#### **Se dimentica di prendere OLYSIO**

- Se mancano più di 12 ore all'orario in cui è prevista la dose successiva, prenda la dose mancante appena possibile e a stomaco pieno. Quindi prosegua la terapia con OLYSIO come al solito.
- Se mancano meno di 12 ore all'orario in cui è prevista la dose successiva, non prenda la dose mancante. Assuma la dose successiva di OLYSIO all'orario pianificato.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha dei dubbi, chieda consiglio al medico o al farmacista.

#### **Non interrompa il trattamento con OLYSIO**

Non interrompa l'assunzione di OLYSIO senza l'approvazione del medico, altrimenti il medicinale potrebbe non avere l'effetto desiderato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, OLYSIO può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con OLYSIO quando usato **in combinazione con sofosbuvir**:

**Comuni:** può interessare fino a 1 persona su 10:

- prurito della pelle
  - eruzione cutanea\*
  - costipazione
  - essere sensibile alla luce solare (fotosensibilizzazione)
  - aumento dei livelli di "bilirubina" nel sangue (la bilirubina è un pigmento prodotto dal fegato).
- \* Eruzione cutanea può interessare più di 1 persona su 10 (molto comune) quando OLYSIO è utilizzato in combinazione con sofosbuvir per 24 settimane.

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati che possono verificarsi con OLYSIO quando usato **insieme a peginterferone alfa e ribavirina**:

**Molto comuni:** possono verificarsi in più di 1 persona su 10:

- sensazione di malessere (nausea)
- prurito della pelle
- eritema (rash)
- respiro corto.

**Comuni:** possono verificarsi in fino a 1 persona su 10:

- aumento dei livelli di "bilirubina" nel sangue (la bilirubina è un pigmento originato dal fegato)\*
  - aumento della sensibilità alla luce solare (fotosensibilizzazione)
  - costipazione.
  -
- \* In uno studio clinico in pazienti Asiatici da Cina e Corea del Sud, sono stati riportati aumentati livelli di "bilirubina" plasmatica in più di una persona su 10 (molto comune).



Legga il foglio illustrativo degli altri medicinali usati per il trattamento dell'epatite C per informazioni sugli effetti indesiderati associati a questi medicinali.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare OLYSIO**

- Tenga questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura speciale di conservazione.
- Conservi il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.
- Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene OLYSIO**

- Il principio attivo è simeprevir. Ogni capsula contiene simeprevir sodico equivalente a 150 milligrammi di simeprevir.
- Gli altri componenti sono laurilsolfato di sodio, magnesio stearato, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, gelatina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro nero (E172) e gommalacca (E904).

### **Descrizione dell'aspetto di OLYSIO e contenuto della confezione**

Le capsule rigide sono bianche, con la sigla "TMC435 150" stampata in nero.

OLYSIO è confezionato in blister a pressione da 7 capsule. Sul blister sono stampati i giorni della settimana.

OLYSIO è disponibile in confezioni da 7 capsule (1 blister) o da 28 capsule (4 blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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

**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 45 94 82 82

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdõtsa 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 11 00

**France**

Janssen-Cilag  
1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tel: 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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida ta' 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  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżecka 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 Latvija  
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: +358 207 531 300

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.