

Taxas de RVS12 para grupos selecionados				
Pontuação da escala METAVIR da fibrose				
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)
Genótipo <i>IL28B</i>				
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)
VHC geno/subtipo e presença de polimorfismo Q80K no genótipo 1 do VHC				
Genotype 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
with Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
without Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotype 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 comparado ao controlo histórico de peginterferão alfa e ribavirina.

² As taxas de recidiva virológica são calculadas com o denominador de doentes com ARN VHC indetectável no FDT real e com, pelo menos, uma avaliação do ARN VHC durante o seguimento. Inclui um respondedor nulo anterior que recidivou após RVS12 e que foi considerado como tendo uma reinfeção pelo VHC (com base em análises filogenéticas).

Oitenta e nove por cento (54/61) dos doentes sem tratamento prévio e os recidivantes anteriores sem cirrose tratados com simeprevir foram elegíveis para 24 semanas de tratamento; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 87%.

Setenta e um por cento (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) e 33% (10/28) dos doentes sem tratamento prévio, recidivantes anteriores, respondedores parciais anteriores e respondedores nulos anteriores tratados com simeprevir tinham ARN VHC indetectável na semana 4. Nestes doentes, as taxas de RVS12 foram de 89%, 93%, 75% e 90%, respetivamente.

Dois doentes tiveram falência virológica do VIH (definida na forma de ARN VIH-1 confirmada ≥ 200 cópias/ml após um anterior valor < 50 cópias/ml; estas falências ocorreram 36 e 48 semanas após terminar o tratamento com simeprevir).

Eficácia em doentes infetados com o genótipo 4 do VHC

No estudo HPC3011 (RESTORE), doentes sem tratamento prévio ou com insucesso terapêutico anterior com peg-IFN/RBV receberam simeprevir (150 mg uma vez ao dia) + peginterferão alfa-2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ou 36 semanas de peginterferão alfa-2a + ribavirina (ver tabelas 17 e 18). A tabela 23 apresenta as taxas de resposta em doentes infetados pelo genótipo 4 do VHC.

Tabela 23: Resultado do tratamento em doentes infetados pelo genótipo 4 do VHC (Estudo HPC3011)

Resultado do tratamento	Doentes sem tratamento prévio N = 35 % (n/N)	Recidivantes anteriores N = 22 % (n/N)	Respondedores parciais anteriores N = 10 % (n/N)	Respondedores nulos anteriores N = 40 % (n/N)
RVS12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Resultado para doentes sem RVS12				
Falência durante o tratamento	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recidiva virológica ²	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Taxas de RVS12 para grupos selecionados				
Pontuação na escala METAVIR da fibrose				
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)

Genótipo <i>IL28B</i>				
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 As taxas de recidiva virológica são calculadas com o denominador de doentes com ARN VHC indetetável (ou detecção não confirmada) no FDT real.

Oitenta e nove por cento (51/57) dos doentes sem tratamento prévio e recidivantes anteriores tratados com simeprevir eram elegíveis para uma duração total de tratamento de 24 semanas; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 94%.

Oitenta por cento (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) e 49% (19/39) dos doentes sem tratamento prévio, recidivantes anteriores, respondedores parciais anteriores e respondedores nulos anteriores tratados com simeprevir, respetivamente, apresentaram ARN VHC indetetável à semana 4. Nestes doentes as taxas de RVS12 foram de 96%, 94%, 100% e 68%, respetivamente.

As taxas de reativação viral foram de 24% (11/45), 20% (5/25) e 11% (4/36) em doentes com genótipo 4a, 4d e 4/outro, respetivamente. A relevância clínica desta diferença nas taxas de reativação viral é desconhecida.

Estudo clínico da análise do intervalo QT

O efeito de 150 mg de simeprevir, uma vez por dia, e 350 mg, uma vez por dia, durante 7 dias, no intervalo QT foi avaliado num estudo cruzado de 4 vias, aleatorizado e em dupla ocultação, com controlo positivo (moxifloxacina 400 mg, uma vez por dia) e com placebo, realizado em 60 indivíduos saudáveis. Não foram observadas alterações significativas no intervalo QTc, quer com a dose recomendada de 150 mg, uma vez por dia, quer com a dose supaterapêutica de 350 mg, uma vez por dia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos definiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com simeprevir em um ou mais subgrupos da população pediátrica dos 3 anos a menos de 18 anos de idade no tratamento da hepatite C viral crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de simeprevir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes infetados pelo VHC. A exposição plasmática ao simeprevir (AUC) em doentes infetados pelo VHC foi cerca de 2 a 3 vezes superior em comparação com a observada em indivíduos saudáveis. A C_{max} plasmática e a AUC de simeprevir foram semelhantes durante a administração concomitante de simeprevir com peginterferão alfa e ribavirina em comparação com a administração de simeprevir isoladamente.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta média de simeprevir após uma dose única oral de 150 mg de simeprevir com alimentos foi de 62%. As concentrações máximas plasmáticas (C_{max}) são tipicamente obtidas 4 a 6 horas após a administração da dose.

As experiências *in vitro* com células Caco-2 humanas indicaram que simeprevir é um substrato da P-gp.

Efeito dos alimentos na absorção

Em comparação com a toma sem alimentos, a administração de simeprevir com alimentos em indivíduos saudáveis aumentou a AUC em 61% após um pequeno-almoço rico em gordura e de valor calórico elevado (928 kcal) e em 69% após um pequeno-almoço de nível calórico normal (533 kcal), e atrasou a absorção em 1 hora e 1,5 horas, respetivamente.

Simeprevir deve ser tomado com alimentos (ver secção 4.2). O tipo de alimentos não afeta a exposição a simeprevir.

Distribuição

O simeprevir liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (> 99,9%), primariamente à albumina e, numa extensão menor, à glicoproteína alfa-1-ácido. A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada em doentes com compromisso renal ou hepático.

Biotransformação

O simeprevir é metabolizado no fígado. Experiências *in vitro* com microsomas das células hepáticas humanas indicaram que o simeprevir sofre primariamente um metabolismo oxidativo pelo sistema hepático CYP3A4. O envolvimento de CYP2C8 e CYP2C19 não pode ser excluído. Os inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 aumentam significativamente a exposição plasmática ao simeprevir, e os indutores moderados ou fortes do CYP3A4 reduzem significativamente a exposição plasmática ao simeprevir. O simeprevir não induz a CYP1A2 ou CYP3A4 *in vitro*. O simeprevir não é um inibidor clinicamente relevante da atividade enzimática da catepsina A.

Experiências *in vitro* demonstraram que o simeprevir é um substrato para os transportadores de fármacos glicoproteína-P (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 e OATP2B1. O simeprevir inibe os transportadores de captação OATP1B1/3 e NTCP e os transportadores de efluxo P-gp/MDR1, MRP2, BcRP e BSEP. OATP1B1/3 e MRP2 estão envolvidos no transporte da bilirrubina dentro e fora dos hepatócitos. Simeprevir não inibe o OCT2 *in vitro*.

Após administração única oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir em indivíduos saudáveis, a maioria da radioatividade presente no plasma (até 98%) foi contabilizada como fármaco inalterado e uma pequena porção da radioatividade presente no plasma estava relacionada com os metabolitos (nenhum deles sendo o metabolito principal). Os metabolitos identificados nas fezes foram formados por via de oxidação na porção macrocíclica ou porção aromática ou ambas e por O-desmetilação seguida de oxidação.

Eliminação

A eliminação de simeprevir ocorre por excreção biliar. A depuração renal tem um papel insignificante nesta eliminação. Após uma dose única oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir em indivíduos saudáveis, em média 91% da radioatividade total foi recolhida nas fezes. Menos de 1% da dose administrada foi recuperada na urina. O simeprevir inalterado presente nas fezes representou uma média de 31% da dose administrada.

A semivida de eliminação terminal de simeprevir foi de 10 a 13 horas em indivíduos saudáveis e de 41 horas em doentes infetados pelo VHC a receberem 200 mg de simeprevir.

Linearidade/não linearidade

A C_{max} plasmática e a área sob a curva da concentração plasmática ao longo do tempo (AUC) aumentaram de uma forma superior à proporcional à dose após múltiplas doses entre os 75 mg e os 200 mg, uma vez por dia, verificando-se ocorrência de acumulação com a administração repetida. O estado estacionário foi obtido após 7 dias de administração de dose diária única.

Populações especiais

Idosos (idade superior a 65 anos)

Os dados sobre a utilização de simeprevir em doentes com idade superior a 65 anos são limitados. A idade (18-73 anos) não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do simeprevir, com base numa análise farmacocinética populacional (n = 21, idade superior a 65 anos) realizada com doentes infetados pelo VHC tratados com simeprevir. Não é necessário um ajuste posológico de simeprevir em doentes idosos (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A eliminação renal de simeprevir é desprezável. Assim, não se espera que o compromisso renal tenha um efeito clinicamente relevante na exposição ao simeprevir.

Em comparação com indivíduos saudáveis com função renal normal (classificados utilizando a fórmula da Modificação da Dieta em Doença Renal [MDRD] para a eTFG; eTFG \geq 80 ml/min), a AUC média em estado estacionário de simeprevir foi 1,62 vezes superior (intervalo de confiança de 90%: 0,73-3,6) em indivíduos com compromisso renal grave (eTFG abaixo dos 30 ml/min).

Recomenda-se precaução ao prescrever simeprevir a doentes infetados pelo VHC com compromisso renal grave, dado que a exposição pode estar aumentada nestes doentes (ver secção 4.2).

Uma vez que simeprevir se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é pouco provável que este seja significativamente removido através de diálise.

Ver os respetivos Resumos das Características dos Medicamentos utilizados em associação com simeprevir quanto à sua utilização em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

O simeprevir é metabolizado primariamente no fígado.

A exposição plasmática ao simeprevir em doentes infetados pelo VHC foi cerca de 2 a 3 vezes superior em comparação com a observada em indivíduos saudáveis.

Em comparação com indivíduos saudáveis com função hepática normal, a AUC média de simeprevir em estado estacionário foi 2,4 vezes superior em indivíduos não infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e 5,2 vezes superior em indivíduos não infetados pelo VHC com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Não é necessário um ajuste posológico de simeprevir em doentes com compromisso hepático ligeiro. A segurança e eficácia de simeprevir não foram estabelecidas em doentes infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C). OLYSIO não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C) (ver secções 4.2 e 4.4).

Ver os respetivos Resumos das Características dos Medicamentos utilizados em associação com simeprevir quanto à sua utilização em doentes com compromisso hepático.

Género

Não é necessário um ajuste posológico com base no género. O género não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de simeprevir, com base numa análise farmacocinética populacional realizada com doentes infetados pelo VHC tratados com simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina.

Peso corporal

Não é necessário um ajuste posológico com base no peso corporal ou no índice de massa corporal. Estas características não têm um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de simeprevir, com base numa análise farmacocinética populacional realizada com doentes infetados pelo VHC tratados com simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina.

Raça

As estimativas de exposição ao simeprevir, obtidas com base na farmacocinética populacional, foram comparáveis entre os doentes infetados pelo VHC caucasianos e os negros/afro-americanos tratados com simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina.

Num estudo de fase 3 realizado na China e Coreia do Sul, a exposição plasmática média de simeprevir em doentes Asiáticos infetados pelo HCV foi 2,1 vezes superior comparada com doentes não Asiáticos infetados pelo VHC de uma população agrupada de estudos globais de fase 3.

Não é necessário um ajuste posológico com base na raça.

Doentes com infecção concomitante pelo VIH-1

Os parâmetros farmacocinéticos de simeprevir foram comparáveis entre os doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC com ou sem infecção concomitante pelo VIH-1.

População pediátrica

A farmacocinética de simeprevir em crianças com idade inferior a 18 anos não foi investigada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em roedores, o simeprevir provocou efeitos tóxicos nos sistemas hepático, pancreático e gastrointestinal. A administração em animais resultou em exposições similares (no cão) e inferiores (no rato) às observadas nos humanos com a dose recomendada de 150 mg, uma vez por dia. Em cães, o simeprevir foi associado a necrose hepatocelular multifocal reversível acompanhada de aumentos da ALT, AST, fosfatase alcalina e/ou bilirrubina. Este efeito foi observado em exposições sistêmicas mais elevadas (11 vezes) do que as observadas em humanos com a dose recomendada de 150 mg, uma vez por dia.

O simeprevir *in vitro* foi muito ligeiramente irritativo ao nível ocular. O simeprevir *in vitro* induziu uma resposta fototóxica nos fibroblastos BALB/c 3T3 após uma exposição a UVB, na ausência e presença de suplementos proteicos. O simeprevir não foi irritativo ao nível cutâneo no coelho e não é provável causar sensibilização cutânea.

Não ocorreram efeitos adversos com simeprevir nas funções vitais (cardíaca, respiratória e sistema nervoso central) em estudos animais.

Carcinogénese e mutagénese

O simeprevir não demonstrou ser genotóxico numa série de testes *in vitro* e *in vivo*. Não foram realizados estudos carcinogénicos com simeprevir.

Toxicidade reprodutiva

Estudos realizados em ratos não revelaram resultados significativos na fertilidade, desenvolvimento embrio-fetal ou no desenvolvimento pré e pós natal em nenhuma das doses testadas (correspondente a uma exposição sistémica no rato similar ou inferior à observada nos humanos com a dose recomendada de 150 mg, uma vez por dia). Foi notificada a ocorrência de costelas supranumerárias e ossificação retardada no ratinho com exposições 4 vezes superiores às observadas nos humanos, considerando uma dose recomendada de 150 mg uma vez por dia.

Em ratos fêmea grávidas, as concentrações de simeprevir na placenta, no fígado fetal e no feto foram inferiores em comparação com as observadas no sangue. Quando administrado a ratos lactantes, o simeprevir foi detectado no plasma dos ratos lactantes, provavelmente devido à excreção de simeprevir através do leite.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

O simeprevir é classificado como uma substância PBT (persistente, biocumulativa e tóxica) (ver secção 5.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra
Croscarmelose sódica

Lactose mono-hidratada

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Tinta preta de impressão

Goma laca (E904)

Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio e polivinilcloro/poliétileno/cloro de polivinilideno (PVC/PE/PVDC) opaco e violável por compressão, contendo 7 cápsulas.

Tamanhos de embalagem de 7 e 28 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag Internacional NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/924/001 (7 cápsulas)

EU/1/14/924/002 (28 cápsulas)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de maio de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EUPD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De forma a avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a Olysio, o Titular de AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo de segurança utilizando dados provenientes de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido até:	Q2 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas
simeprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém simeprevir sódico equivalente a 150 mg de simeprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 cápsulas
28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral



Pressione a extremidade da bolsa da cápsula.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Mantenha fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminação: Ler o folheto informativo.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ol/sio 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas
simeprevir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

OLYSIO 150 mg cápsulas simeprevir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é OLYSIO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar OLYSIO
3. Como tomar OLYSIO
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar OLYSIO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é OLYSIO e para que é utilizado

O que é OLYSIO

- OLYSIO contém a substância ativa ‘simeprevir’. Esta atua contra o vírus que causa a infeção por hepatite C, denominado “vírus da hepatite C” (VHC).
- OLYSIO não deve ser utilizado isoladamente. OLYSIO deve ser sempre utilizado como parte de um tratamento completo com outros medicamentos para tratar a infeção crónica por hepatite C. É por isso importante que também leia os folhetos informativos que são fornecidos com estes medicamentos antes de começar a tomar OLYSIO. Se tiver questões adicionais sobre algum destes medicamentos, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Para que é utilizado OLYSIO

OLYSIO é utilizado com outros medicamentos para tratar a infeção crónica (de longa duração) por hepatite C em adultos.

Como funciona OLYSIO

OLYSIO ajuda a combater a infeção por hepatite C ao prevenir a multiplicação do VHC. Quando utilizado em associação com outros medicamentos para tratar a infeção crónica por hepatite C, OLYSIO ajuda a eliminar o VHC do seu corpo.

2. O que precisa de saber antes de tomar OLYSIO

Não tome OLYSIO se tem alergia a simeprevir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Não tome OLYSIO se esta situação se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar OLYSIO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre todas as suas condições médicas antes de tomar OLYSIO, especialmente se:

- tem hepatite C que não “genótipo 1” ou “genótipo 4”
- já tomou algum medicamento para tratar a hepatite C
- tem quaisquer outros problemas de fígado para além da hepatite C
- tem uma infeção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente
- recebeu ou vai receber um transplante de órgão.

Se alguma das situações acima apresentadas se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar OLYSIO.

Enquanto receber tratamento de combinação com OLYSIO, fale com o seu médico se tiver os seguintes sintomas uma vez que estes podem ser sinais de agravamento de problemas de fígado:

- detetar que a sua pele ou olhos ficam mais amarelos
- a sua urina é mais escura que o normal
- detetar inchaço na zona do estômago.

Isto é particularmente significativo se são acompanhados de qualquer um dos seguintes sintomas:

- sentir-se enjoado (náuseas), estar enjoado (vomitar) ou perder o apetite
- confusão.

OLYSIO em combinação com sofosbuvir pode resultar na lentificação dos batimentos do coração (pulsações) para além de outros sintomas quando tomados com amiodarona, um medicamento usado para tratar o batimento irregular do coração.

Fale com o seu médico se alguns dos seguintes sintomas se aplica a si:

- está a tomar atualmente ou se tomou nos últimos meses, o medicamento amiodarona (o seu médico pode considerar tratamentos alternativos se tomou este medicamento)
- toma outros medicamentos para tratar o batimento irregular do coração ou pressão arterial elevada.

Fale com o seu médico imediatamente se está a tomar OLYSIO com sofosbuvir e qualquer medicamento para problemas de coração, e durante o tratamento experiencie:

- falta de ar
- tonturas
- palpitações
- desmaio.

Sensibilidade à luz solar

Pode ficar mais sensível à luz solar (fotossensibilidade) enquanto estiver a tomar OLYSIO (ver secção 4 para obter informação sobre os efeitos secundários).

Durante o tratamento com OLYSIO, utilize uma proteção solar apropriada (tal como chapéu de sol, óculos de sol e creme protetor solar). Evite especialmente a exposição intensa ou prolongada à luz solar (incluindo equipamentos para bronzear).

Se desenvolver uma reação de fotossensibilidade durante o tratamento, contacte imediatamente o seu médico.

Erupção da pele

Pode sofrer de uma erupção da pele durante o tratamento com OLYSIO. A erupção pode tornar-se grave. Se desenvolver erupção da pele durante o tratamento, contacte imediatamente o seu médico.

Análises ao sangue

O seu médico irá analisar o seu sangue antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o seu tratamento. Estas análises ao sangue ajudam o seu médico a

- verificar se o tratamento está a funcionar para a sua situação
- verificar o funcionamento do seu fígado.

Crianças e adolescentes

OLYSIO não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes (idade inferior a 18 anos) porque não foi suficientemente estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e OLYSIO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Tal deve-se ao facto de OLYSIO e os outros medicamentos poderem interagir entre si.

Informe especialmente o seu médico ou farmacêutico se tomar algum dos seguintes medicamentos:

- digoxina, disopiramida, flecainida, mexiletina, propafenona ou quinidina (quando administradas pela boca) ou amiodarona para tratar o batimento irregular do coração
- claritromicina, eritromicina (quando administradas pela boca ou através de uma injeção) ou telitromicina para tratar infeções bacterianas
- varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína para prevenir convulsões
- astemizol ou terfenadina para tratar alergias
- itraconazol, fluconazol, cetoconazol, posaconazol ou voriconazol (quando administrados pela boca ou através de uma injeção) para tratar infeções fúngicas
- rifabutina, rifampicina ou rifapentina para tratar infeções como a tuberculose
- amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina ou verapamilo (quando administradas pela boca) para baixar a tensão arterial
- dexametasona (quando administrada através de uma injeção ou pela boca) para tratar a asma ou inflamação e doenças autoimunes
- cisaprida para tratar problemas de estômago
- cardo mariano (um medicamento à base de plantas) para problemas de fígado
- Erva de S. João (*Hypericum perforatum*, um medicamento à base de plantas) para a ansiedade ou depressão
- ledipasvir para tratar a hepatite C
- cobicistate para aumentar os níveis de alguns medicamentos utilizados para tratar infeções por VIH
- atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir ou tipranavir para tratar a infeção por VIH
- atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina ou sinvastatina para diminuir os níveis de colesterol
- ciclosporina, sirolimus ou tacrolimus para diminuir a resposta imunitária ou prevenir a falência do transplante de órgãos
- sildenafil ou tadalafil para tratar a “hipertensão arterial pulmonar”
- midazolam ou diazepam (quando administrados pela boca) para ajudar a dormir ou para a ansiedade

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar OLYSIO.

Adicionalmente, fale com o seu médico se toma qualquer medicamento para tratar o batimento irregular do coração ou pressão arterial elevada.

Gravidez, contraceção e amamentação

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Mulheres grávidas não devem tomar OLYSIO exceto se especificamente indicado pelo médico.

Quando OLYSIO é utilizado com ribavirina, leia, por favor, o Folheto Informativo da ribavirina para obter informação sobre a gravidez. A ribavirina pode prejudicar o seu bebé antes do nascimento.

- Se é mulher, **não deve ficar grávida durante e por vários meses após o tratamento.**

- Se é homem, a sua parceira **não deve ficar grávida durante o seu tratamento e por vários meses após este ter terminado.**

Se ocorrer uma gravidez durante este período, deve contactar o seu médico imediatamente.

Contraceção

As mulheres devem usar um método de contraceção eficaz durante o tratamento com OLYSIO. Quando OLYSIO é utilizado com ribavirina, leia o Folheto Informativo da ribavirina para obter informação sobre a gravidez. Você e o seu parceiro devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante e por vários meses após o tratamento.

Amamentação

Fale com o seu médico se estiver a amamentar antes de tomar OLYSIO. Isto é importante porque desconhece-se se simeprevir consegue passar para o leite materno. O médico irá aconselhá-la a parar de amamentar ou parar de tomar OLYSIO enquanto estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento de associação de OLYSIO com outros medicamentos utilizados para tratar a infeção crónica por hepatite C pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas se sentir que vai desmaiar ou se tem problemas de visão. Leia os folhetos informativos destes medicamentos para obter informação sobre a condução e utilização de máquinas.

OLYSIO contém lactose

OLYSIO contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar OLYSIO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve tomar OLYSIO como parte de um tratamento completo com outros medicamentos utilizados para tratar a sua infeção crónica por hepatite C. O tratamento com OLYSIO tem uma duração de 12 ou 24 semanas, mas pode precisar de tomar outros medicamentos durante mais tempo, conforme instruções do seu médico. Leia os folhetos informativos destes medicamentos para obter informação sobre a sua posologia e instruções sobre "Como tomar".

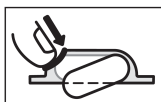
Como tomar

- A dose recomendada de OLYSIO é uma cápsula (150 miligramas) uma vez por dia.
- Os dias da semana estão inscritos na tira do blister – isto irá ajudar a lembrar-se de tomar a sua cápsula.
- Tente tomar OLYSIO à mesma hora todos os dias.
- Tome sempre OLYSIO com alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- Tome este medicamento por via oral.
- Engula a cápsula inteira.

Como remover a cápsula

Pressione qualquer uma das **extremidades** da bolsa para empurrar a cápsula através da folha de alumínio, conforme demonstrado.

Não pressione a cápsula no centro da bolsa. Isto pode danificar ou partir a cápsula.



Se o invólucro da cápsula quebrar ou abrir, pode perder-se parte do medicamento pelo que deverá tomar uma nova cápsula. Se o invólucro da cápsula estiver recortado ou dobrado – sem estar partido ou aberto - a cápsula ainda pode ser utilizada.

Se tomar mais OLYSIO do que deveria

Se tomar mais OLYSIO do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar OLYSIO

- Se faltar mais do que 12 horas até à próxima dose, tome a dose esquecida assim que possível, com alimentos. Em seguida, continue a tomar OLYSIO no horário habitual.
- Se faltar menos do que 12 horas até à próxima dose, não tome a dose esquecida. Em seguida, tome a próxima dose de OLYSIO no horário habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se não tem a certeza sobre o que fazer, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Não pare de tomar OLYSIO

Não pare de tomar OLYSIO a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se o fizer, o seu medicamento pode não funcionar corretamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, OLYSIO pode causar efeitos secundários. Embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários seguintes podem surgir com **OLYSIO** quando utilizado **em associação com sofosbuvir**:

Frequente: pode afetar até 1 em 10 pessoas:

- comichão na pele
- erupção cutânea*
- prisão de ventre
- tornar-se sensível à luz (fotossensibilidade)
- níveis de “bilirrubina” aumentados no seu sangue (a bilirrubina é um pigmento produzido pelo fígado).

* A erupção cutânea pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas (muito frequente) quando OLYSIO é utilizado em associação com sofosbuvir durante 24 semanas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com **OLYSIO** quando utilizado **em associação com peginterferão alfa e ribavirina**:

Muito frequente: pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas:

- mal-estar (náusea)
- comichão na pele
- erupção na pele
- ter falta de ar.

Frequente: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas:

- aumento dos níveis de “bilirrubina” no sangue (a bilirrubina é um pigmento produzido pelo fígado)*
- tornar-se sensível à luz do sol (fotossensibilidade)
- prisão de ventre.

* Num ensaio clínico realizado em doentes Asiáticos da China e Coreia do Sul, foram notificados níveis aumentados de “bilirrubina” no sangue em mais do que 1 em 10 pessoas (muito frequente).

Leia os folhetos informativos dos outros medicamentos utilizados para tratar a sua infeção por hepatite C para conhecer os efeitos secundários notificados com estes medicamentos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar OLYSIO

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Este medicamento pode representar um risco para o ambiente. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de OLYSIO

- A substância ativa é o simeprevir. Cada cápsula contém simeprevir sódico equivalente a 150 mg de simeprevir.
- Os outros componentes são o laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro preto (E172) e goma-laca (E904).

Qual o aspeto de OLYSIO e conteúdo da embalagem

As cápsulas são brancas, com a gravação 'T MC435 150' impressa em tinta preta.

OLYSIO é fornecido em tiras de blister violáveis por compressão contendo 7 cápsulas. Os dias da semana estão inscritos na tira do blister.

OLYSIO está disponível em embalagens contendo 7 cápsulas (1 blister) ou 28 cápsulas (4 blisters).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
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 Esquinas, 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
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 fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
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
Λατσία
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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.