

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente com efeito conhecido: cada cápsula contém 78,4 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula

Cápsulas de gelatina branca com, aproximadamente, 22 mm de comprimento e a gravação "TMC435 150" impressa a tinta preta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

OLYSIO é indicado em associação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em doentes adultos (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Para a atividade contra génotipos específicos do vírus da hepatite C (VHC), ver secções 4.4. e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com OLYSIO deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da HCC.

#### Posologia

A posologia recomendada de OLYSIO é uma cápsula de 150 mg, uma vez por dia, administrado com alimentos.

OLYSIO deve ser utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento da HCC (ver secção 5.1). Ao considerar o tratamento de associação de OLYSIO com peginterferão alfa e ribavirina em doentes infetados pelo génotipo 1a do VHC, os doentes devem ser testados quanto à presença de vírus com polimorfismo NS3 Q80K antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.4.).

Ver também os Resumos das Características dos Medicamentos que são utilizados em associação com OLYSIO.

O(s) medicamento(s) recomendado(s) para administração concomitante e a duração do tratamento com OLYSIO são apresentados na tabelas 1 e 2.

**Tabela 1: Duração de tratamento recomendado para a terapêutica de associação de OLYSIO com sofosbuvir com ou sem ribavirina em doentes com genótipo 1 ou 4 do VHC**

<b>População de doentes</b>	<b>Duração de tratamento</b>
Doentes sem cirrose	12 semanas OLYSIO + sofosbuvir
Doentes com cirrose <sup>1</sup>	24 semanas OLYSIO + sofosbuvir ou 12 semanas OLYSIO + sofosbuvir + ribavirina <sup>2</sup>  12 semanas OLYSIO + sofosbuvir (sem ribavirina) pode ser considerada em doentes com baixo risco de progressão clínica da doença e que tenham opções de re-tratamento subsequentes (ver secções 4.4 e 5.1)

<sup>1</sup> Em doentes infetados pelo genótipo 1a do VHC com cirrose, o teste da presença do polimorfismo Q80K pode ser considerado antes do início do tratamento com OLYSIO em associação com sofosbuvir (ver secção 4.4).

<sup>2</sup> A dose diária de ribavirina é baseada no peso (< 75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg) e administrada por via oral em duas doses divididas com os alimentos; consultar também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

**Tabela 2: Duração de tratamento recomendado para a terapêutica de associação de OLYSIO com o peginterferão alfa e a ribavirina<sup>1</sup> no genótipo 1 ou 4 do VHC**

<b>População de doentes</b>	<b>Duração do tratamento</b>
Doentes sem tratamento prévio e recidivantes anteriores <sup>2</sup>	
com ou sem cirrose, que não estão coinfetados pelo VIH	24 semanas <sup>3</sup>
sem cirrose, que estão coinfetados pelo VIH	O tratamento com OLYSIO deve ser iniciado em associação com o peginterferão alfa + ribavirina e administrado durante 12 semanas, seguidas de um período adicional de 12 semanas de peginterferão alfa + ribavirina
com cirrose, que estão coinfetados pelo VIH	48 semanas  O tratamento com OLYSIO deve ser iniciado em associação com o peginterferão alfa+ ribavirina e administrado durante 12 semanas, seguidas de um período adicional de 36 semanas de peginterferão alfa + ribavirina
Doentes não respondedores anteriores (incluindo respondedores parciais e nulos) <sup>2</sup>	
com ou sem cirrose, com ou sem coinfecção pelo VIH	48 semanas <sup>3</sup>  O tratamento com OLYSIO deve ser iniciado em associação com peginterferão alfa + ribavirina e administrado durante 12 semanas, seguidas de um período adicional de 36 semanas de peginterferão alfa + ribavirina

<sup>1</sup> Ao considerar o tratamento de associação de OLYSIO com peginterferão alfa e ribavirina em doentes com o genótipo 1a do VHC, o polimorfismo NS3 Q80K deve ser testado antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.4).

<sup>2</sup> Após tratamento prévio (peguilado ou não peguilado), com ou sem ribavirina (ver secção 5.1).

<sup>3</sup> Duração recomendada para o tratamento caso o doente não cumpra uma regra de paragem (ver tabela 3).

Ver a tabela 3 para obter as regras de paragem do tratamento baseadas nos níveis de ARN VHC nas semanas 4, 12 e 24 para doentes a receber tratamento com OLYSIO, peginterferão alfa e ribavirina.

*Descontinuação do tratamento em doentes em tratamento com resposta virológica inadequada OLYSIO em associação com sofosbuvir*

Não existem regras virológicas de paragem do tratamento aplicáveis à associação de OLYSIO com sofosbuvir.

*OLYSIO em associação com peginterferão alfa e ribavirina*

É pouco provável que os doentes em tratamento com resposta virológica inadequada obtenham uma resposta virológica sustentada (RVS), pelo que se recomenda a descontinuação do tratamento nestes doentes. Os limites de ARN VHC que desencadeiam a descontinuação do tratamento (i.e. regras de paragem do tratamento) são apresentados na tabela 3.

**Tabela 3: Regras de paragem do tratamento em doentes a receber OLYSIO em associação com peginterferão alfa e ribavirina com resposta virológica inadequada em tratamento**

ARN VHC	Ação
Semana 4 de tratamento: $\geq 25$ UI/ml	Descontinuar OLYSIO, peginterferão alfa e ribavirina
Semana 12 de tratamento: $\geq 25$ UI/ml <sup>1</sup>	Descontinuar peginterferão alfa e ribavirina (o tratamento com OLYSIO é concluído na semana 12)
Semana 24 de tratamento: $\geq 25$ UI/ml <sup>1</sup>	Descontinuar peginterferão alfa e ribavirina

<sup>1</sup> Recomenda-se a reavaliação do ARN VHC em caso de ARN VHC  $\geq 25$  UI/ml após um ARN VHC previamente indetetável, de modo a confirmar os níveis de ARN VHC antes da descontinuação do tratamento para o VHC.

*Ajuste posológico ou interrupção do tratamento com OLYSIO*

De forma a prevenir o insucesso terapêutico, a dose de OLYSIO não deve ser reduzida ou interrompida. Se o tratamento com OLYSIO for descontinuado devido a reações adversas ou a resposta virológica inadequada em tratamento, a terapêutica com OLYSIO não deve ser reiniciada.

*Ajuste posológico ou interrupção dos medicamentos utilizados em associação com OLYSIO para o tratamento da HCC*

Caso reações adversas, potencialmente relacionadas com os medicamentos que são utilizados em associação com OLYSIO para o tratamento da HCC, impliquem um ajuste posológico ou interrupção do(os) medicamento(s), deve-se consultar as instruções incluídas nos respetivos Resumos das Características desses Medicamentos.

Caso outros medicamentos utilizados em associação com OLYSIO para o tratamento da HCC sejam descontinuados permanentemente por algum motivo, OLYSIO também deve ser descontinuado. Quando a ribavirina é adicionada à associação de OLYSIO e sofosbuvir, e a ribavirina necessita de ser descontinuada, o tratamento com OLYSIO e sofosbuvir sem ribavirina pode ser continuado (ver secção 5.1).

*Dose omitida*

Caso ocorra omissão de uma dose de OLYSIO, e o doente se aperceba dentro de um período de 12 horas em relação ao horário habitual de administração, este deve tomar a dose de OLYSIO em falta, assim que possível, com alimentos, e depois tomar a próxima dose de OLYSIO no horário habitual.

Caso ocorra omissão da dose de OLYSIO num período superior a 12 horas em relação ao horário habitual de administração, o doente não deve tomar essa dose de OLYSIO e deve retomar a administração de OLYSIO, com alimentos, no horário habitual.

Populações especiais

*Idosos (acima dos 65 anos de idade)*

Os dados de segurança e eficácia de OLYSIO nos doentes com idade superior a 65 anos são limitados. Não existem dados de segurança e eficácia de OLYSIO em doentes com idade superior a 75 anos. Não é necessário qualquer ajuste posológico de OLYSIO em doentes idosos (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de OLYSIO em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Foram observadas exposições aumentadas a simeprevir em indivíduos com compromisso renal grave. OLYSIO não foi estudado em doentes com compromisso renal grave infetados pelo VHC (depuração da creatinina abaixo de 30 ml/min) ou doença renal terminal, incluindo doentes que requerem hemodiálise. Como a exposição pode estar aumentada em doentes infetados pelo VHC que apresentem compromisso renal grave, recomenda-se precaução quando OLYSIO é prescrito a estes doentes (ver secção 5.2).

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

### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de OLYSIO em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A).

OLYSIO não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh classe B ou C) (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Raça*

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na raça (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de OLYSIO em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### *Coinfeção por VHC/Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1)*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de OLYSIO em doentes coinfetados por VHC/VIH-1 (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

OLYSIO em associação com sofosbuvir: doentes coinfetados por VHC/VIH-1 devem ser tratados com a mesma duração de tratamento que os doentes monoinfetados pelo VHC.

OLYSIO em associação com peginterferão alfa e ribavirina: Os doentes coinfetados por VHC/VIH-1, devem ser tratados com a mesma duração de tratamento que os doentes infetados unicamente pelo VHC, com exceção dos doentes coinfetados e com cirrose, os quais devem receber 36 semanas de tratamento com peginterferão alfa e ribavirina depois de completarem 12 semanas de tratamento com OLYSIO, peginterferão alfa e ribavirina (duração total do tratamento de 48 semanas).

Ver secções 4.4 e 4.5 para obter informação sobre as interações relevantes com os agentes antirretrovirais.

### Modo de administração

OLYSIO deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, com alimentos (ver secção 5.2). A cápsula deve ser engolida inteira.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Geral

A eficácia de OLYSIO não foi estudada em doentes infetados pelos genótipos 2, 3, 5 ou 6 do VHC; assim OLYSIO não deve ser utilizado nestes doentes (ver secção 5.1).

OLYSIO não deve ser administrado em monoterapia e deve ser prescrito em associação com outros medicamentos para o tratamento da HCC.

Ver os Resumos das Características dos Medicamentos prescritos concomitantemente antes de iniciar a terapêutica com OLYSIO. As advertências e precauções relacionadas com estes medicamentos também se aplicam à sua utilização no tratamento de associação com OLYSIO.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de OLYSIO em doentes retratados que tiveram insucesso terapêutico baseado num inibidor da protease da NS3-4A do VHC (ver secções 5.1 e 5.3).

#### Descompensação hepática e falência hepática

Foram notificados casos de descompensação hepática e a falência hepática, incluindo casos fatais, durante a pós comercialização em doentes tratados com OLYSIO em combinação com peginterferão alfa e ribavirina e em combinação com sofosbuvir. Embora a causalidade seja difícil de estabelecer devido à doença hepática avançada já existente, não é possível excluir um potencial risco. Assim, em doentes com elevado risco de descompensação hepática ou falência hepática, os testes da função hepática devem ser monitorizados antes e conforme clinicamente indicado durante o tratamento de combinação com OLYSIO.

#### Compromisso hepático

OLYSIO não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh classe B ou C) (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

#### Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

Foram observados casos de bradicardia quando OLYSIO é utilizado em combinação com sofosbuvir e, concomitantemente, amiodarona. O mecanismo de ação não está estabelecido.

Os casos podem colocar a vida em risco pelo que a amiodarona deve ser apenas utilizada em doentes a receber OLYSIO em combinação com sofosbuvir quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

Se a utilização concomitante de amiodarona for necessária, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados de perto quando iniciam OLYSIO em combinação com sofosbuvir. Os doentes identificados com alto risco de bradiarritmia devem ser monitorizados continuamente durante 48 horas num ambiente clínico apropriado.

Devido à semivida de eliminação prolongada da amiodarona, deve-se monitorizar de forma apropriada os doentes que descontinuaram amiodarona nos últimos meses e que vão iniciar OLYSIO em combinação com sofosbuvir.

Todos os doentes a receber o tratamento de combinação de OLYSIO com sofosbuvir e em combinação com amiodarona com ou sem outros fármacos que baixam a frequência cardíaca devem ser alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e aconselhados a procurar assistência médica com urgência assim que experienciarem esses sintomas.

#### Teste pré-tratamento do polimorfismo NS3 Q80K em doentes infetados pelo genótipo 1a do VHC

##### *OLYSIO em associação com o sofosbuvir*

Nos doentes infetados pelo VHC genótipo 1a com cirrose, antes do início da terapêutica com OLYSIO em associação com sofosbuvir pode-se considerar fazer o teste para a presença de polimorfismo NS3 Q80K (ver secção 5.1).

Nos doentes infetados pelo VHC genótipo 1a sem cirrose, a eficácia de simeprevir em associação com sofosbuvir na duração de tratamento recomendada de 12 semanas não foi impactada pela presença de polimorfismo NS3 Q80K (ver secção 5.1).

##### *OLYSIO em associação com peginterferão alfa e ribavirina*

A eficácia de simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina está substancialmente reduzida em doentes infetados, no nível basal, pelo genótipo 1a do HVC com polimorfismo NS3 Q80K em comparação com os doentes com hepatite C com o genótipo 1a sem polimorfismo Q80K (ver secção 5.1). Recomenda-se fortemente que os doentes com o genótipo 1a do VHC sejam testados quanto à presença de polimorfismo Q80K, quando se considera realizar a terapêutica de OLYSIO em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Deve-se considerar uma terapêutica alternativa para os doentes infetados pelo genótipo 1a do VHC com polimorfismo Q80K ou em casos em que não seja possível realizar o teste.

### Administração concomitante com outros antivirais de ação direta contra o VHC

OLYSIO só deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos antivirais de ação direta caso se considere que os benefícios superam os riscos, tendo por base os dados disponíveis. Não existem dados que suportem a administração concomitante de OLYSIO e telaprevir ou boceprevir. Prevê-se que estes inibidores da protease do VHC apresentem resistência cruzada, pelo que a sua administração concomitante não é recomendada (ver também a secção 4.5).

### OLYSIO em associação com peginterferão alfa-2b

Em estudos clínicos, os doentes aleatorizados para receber simeprevir em associação com peginterferão alfa-2b e ribavirina obtiveram taxas de RSV12 numericamente inferiores e também apresentaram reativação viral e recidiva virológica mais frequentemente do que aqueles tratados com simeprevir em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina (ver secção 5.1).

### Gravidez e contraceção

OLYSIO apenas pode ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar se os benefícios justificarem os riscos. Os doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.6).

As contraindicações e advertências relativas à gravidez e contraceção aplicáveis aos medicamentos administrados concomitantemente também se aplicam à sua utilização no tratamento de associação com OLYSIO.

A ribavirina pode causar malformações congénitas e/ou morte do feto exposto. Deste modo, deve ser tomada extrema precaução para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e nas parceiras dos doentes do sexo masculino (ver secção 4.6).

### Fotossensibilidade

Foram observadas reações de fotossensibilidade com o tratamento de associação de OLYSIO (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados sobre o risco de reações de fotossensibilidade e sobre a importância de utilizar medidas de proteção solar apropriadas durante o tratamento com OLYSIO. Deve-se evitar a exposição solar excessiva e a utilização de dispositivos para bronzamento durante o tratamento com OLYSIO. Caso ocorram reações de fotossensibilidade, deve-se considerar a descontinuação de OLYSIO e os doentes devem ser monitorizados até ao desaparecimento da reação.

### Exantema

Foi observada a ocorrência de exantema em doentes a receber o tratamento de associação de OLYSIO (ver secção 4.8). Os doentes com exantema ligeiro a moderado devem ser monitorizados quanto à possível progressão do exantema, incluindo quanto ao desenvolvimento de sinais nas mucosas ou sintomas sistémicos. Em caso de exantema grave, OLYSIO e os outros medicamentos administrados concomitantemente para o tratamento da HCC devem ser descontinuados e os doentes devem ser monitorizados até ao desaparecimento dos sintomas.

### Análises laboratoriais durante o tratamento com OLYSIO, peginterferão alfa e ribavirina

Os níveis de ARN VHC devem ser monitorizados nas semanas 4 e 12 e conforme clinicamente indicado (ver também as orientações para a duração do tratamento e as regras de paragem na secção 4.2). Recomenda-se a utilização de um método de quantificação de ARN VHC com sensibilidade para realizar a monitorização dos níveis de ARN VHC durante o tratamento. Ver os Resumos das Características dos Medicamentos de peginterferão alfa e ribavirina quanto aos requisitos das análises laboratoriais a realizar no pré-tratamento, durante e após o tratamento, incluindo os aplicáveis a hematologia, bioquímica (incluindo enzimas hepáticas e bilirrubina) e testes de gravidez.

### Interações medicamentosas

A administração concomitante de OLYSIO com substâncias que induzem ou inibem moderada ou fortemente o citocromo P450 3A (CYP3A4) não é recomendada, pois pode conduzir a uma exposição significativamente inferior ou superior ao simeprevir, respetivamente.

Ver a secção 4.5 para obter informação sobre as interações medicamentosas.

### Infeção concomitante pelo vírus da hepatite B (VHB)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

### Doentes transplantados

A administração concomitante de OLYSIO com ciclosporina não é recomendada uma vez que conduz a um aumento significativo da exposição ao simeprevir tendo por base os dados interinos de um estudo de fase 2 ainda a decorrer, em doentes infectados pelo VHC que foram sujeitos a transplante hepático (ver secção 4.5).

### Excipientes das cápsulas de OLYSIO

As cápsulas de OLYSIO contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Medicamentos que afetam a exposição a simeprevir

A principal enzima envolvida na biotransformação de simeprevir é o CYP3A4 (ver secção 5.2), pelo que podem ocorrer efeitos clinicamente relevantes de outros medicamentos na farmacocinética de simeprevir por via do CYP3A4. A administração concomitante de OLYSIO com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 pode aumentar significativamente a exposição plasmática ao simeprevir. Por sua vez, a administração concomitante com indutores moderados ou fortes do CYP3A4 pode reduzir significativamente a exposição plasmática ao simeprevir e conduzir à perda de eficácia (ver tabela 4). Assim, não se recomenda a administração concomitante de OLYSIO com substâncias que induzam ou inibam moderada ou fortemente o CYP3A4.

A captação hepática de simeprevir é mediada pelo OATP1B1/3. Os inibidores de OATP1B1/3, tais como o eltrombopag ou gemfibrozil podem conduzir a aumentos das concentrações plasmáticas de simeprevir.

### Medicamentos que são afetados pela utilização de simeprevir

O simeprevir inibe ligeiramente a atividade do CYP1A2 e do CYP3A4 intestinal, não afetando a atividade do CYP3A4 hepático. A administração concomitante de OLYSIO com medicamentos que são primariamente metabolizados pelo CYP3A4 pode conduzir a um aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos (ver tabela 4). O simeprevir não afeta o CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vivo*. O simeprevir inibe os transportadores OATP1B1/3, P-gp e BCRP. A administração concomitante de OLYSIO com medicamentos que sejam substratos dos transportadores OATP1B1/3, P-gp e BCRP pode conduzir a um aumento das concentrações plasmáticas de tais medicamentos (ver tabela 4).

### Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com OLYSIO, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, International Normalised Ratio).

### Tabela de interações

As interações estabelecidas e teóricas entre o simeprevir e medicamentos selecionados encontram-se listadas na tabela 4 (as razões das médias geométricas dos mínimos quadrados com 90% de intervalo de confiança (90% IC) encontram-se apresentadas, sendo o aumento indicado com “↑”, a diminuição com “↓”, e a ausência de alteração com “↔”). Foram realizados estudos de interação em adultos saudáveis com a dose recomendada de 150 mg de simeprevir, uma vez por dia, exceto indicação em contrário.



**Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos**

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeito nos níveis do fármaco Razão das médias geométricas dos mínimos quadrados (90% IC)	Recomendação para a administração concomitante
<b>ANALÉPTICOS</b>		
Cafeína 150 mg	cafeína AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ cafeína C <sub>max</sub> 1,12 (1,06-1,19) ↔ cafeína C <sub>min</sub> não estudado	Não é necessário ajuste posológico.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina 0,25 mg	digoxina AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxina C <sub>max</sub> 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxina C <sub>min</sub> não estudado  (inibição do transportador da P-gp)	As concentrações de digoxina devem ser monitorizadas e utilizadas para a titulação da dose de digoxina, de modo a obter o efeito clínico desejado.
Amiodarona	Não estudado. Podem ser esperados aumentos ligeiros nas concentrações de amiodarona quando esta é administrada por via oral.  (inibição da enzima CYP3A4 intestinal)  Podem ocorrer ligeiros aumentos nas concentrações de simeprevir devido à inibição da CYP3A4 pela amiodarona.	<i>Regimes de tratamento não contendo sofosbuvir:</i> É necessária precaução e recomenda-se a monitorização da amiodarona e/ou monitorização clínica (ECG etc.) quando administrada por via oral.  <i>Regime de tratamento com sofosbuvir:</i> Utilizar apenas se não estiverem disponíveis outras alternativas. Recomenda-se monitorização apertada se este medicamento for administrado com OLYSIO em combinação com sofosbuvir (ver secção 4.4).
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona Quinidina	Não estudado. Podem ser esperados aumentos ligeiros nas concentrações destes antiarrítmicos quando estes medicamentos são administrados por via oral.  (inibição da enzima CYP3A4 intestinal)	É necessária precaução e recomenda-se a monitorização da terapêutica e/ou monitorização clínica (ECG etc.) para estes antiarrítmicos quando administrados por via oral.

<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Varfarina e outros antagonistas da vitamina K	Varfarina 10 mg: S-varfarina AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-varfarina C <sub>max</sub> 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-varfarina C <sub>min</sub> não estudado	Apesar de não ser esperada nenhuma alteração da farmacocinética da varfarina, é recomendada uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se a possíveis alterações da função hepática durante o tratamento com OLYSIO.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Não estudado. É esperada uma diminuição significativa das concentrações plasmáticas de simeprevir.  (forte indução do CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com estes anticonvulsivantes não é recomendada, visto poder resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO.
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Escitalopram 10 mg, uma vez por dia	escitalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitalopram C <sub>max</sub> 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitalopram C <sub>min</sub> 1,00 (0,95-1,05) ↔ simeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 0,80 (0,71-0,89) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0,68 (0,59-0,79) ↓	Não é necessário ajuste posológico.
<b>ANTI-HISTAMÍNICOS</b>		
Astemizol Terfenadina	Não estudado. O astemizol e a terfenadina têm o potencial para causar arritmias cardíacas. Podem ser esperados aumentos ligeiros nas concentrações destes anti-histamínicos.  (inibição da enzima CYP3A4 intestinal)	A administração concomitante de OLYSIO com astemizol ou terfenadina não é recomendada.
<b>ANTI-INFECIOSOS</b>		
<b>Antibióticos – macrólidos (administrados por via sistémica)</b>		
Azitromicina	Não estudado. Não se esperam interações entre a azitromicina e simeprevir, tendo por base a via de eliminação da azitromicina.	Não é necessário ajuste posológico.
Eritromicina 500 mg, três vezes por dia	eritromicina AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ eritromicina C <sub>max</sub> 1,59 (1,23-2,05) ↑ eritromicina C <sub>min</sub> 3,08 (2,54-3,73) ↑ simeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 4,53 (3,91-5,25) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 12,74 (10,19-15,93) ↑  (inibição das enzimas CYP3A4 e do transportador da P-gp quer pela eritromicina quer pelo simeprevir)	A administração concomitante de OLYSIO com eritromicina sistémica não é recomendada.
Claritromicina Telitromicina	Não estudado. São esperados aumentos da concentração plasmática de simeprevir.  (forte inibição da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com claritromicina ou telitromicina não é recomendada.

<b>Antifúngicos (administração sistêmica)</b>		
Itraconazol Cetoconazol* Posaconazol	Não estudado. São esperados aumentos significativos das concentrações plasmáticas de simeprevir.  (inibição forte da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com itraconazol, cetoconazol ou posaconazol sistêmico não é recomendada.
Fluconazol Voriconazol	Não estudado. São esperados aumentos significativos nas concentrações plasmáticas de simeprevir.  (inibição ligeira a moderada da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com fluconazol ou voriconazol sistêmicos não é recomendada.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Bedaquilina	Não estudado. Não são esperadas interações farmacológicas clinicamente relevantes.	Não é necessário ajuste posológico.
Rifampicina <sup>1</sup> 600 mg, uma vez por dia	rifampicina AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicina C <sub>max</sub> 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicina C <sub>min</sub> não estudado rifampicina 25-desacetilo AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ rifampicina 25-desacetilo C <sub>max</sub> 1,08 (0,98-1,19) ↔ rifampicina 25-desacetilo C <sub>min</sub> não estudado simeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 1,31 (1,03-1,66) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 0,08 (0,06-0,11) ↓  (indução da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com rifampicina não é recomendada, visto que pode resultar em perda de efeito terapêutico de OLYSIO.
Rifabutina Rifapentina	Não estudado. São esperadas diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de simeprevir.  (indução da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com rifabutina ou rifapentina não é recomendada, visto que pode resultar em perda de efeito terapêutico de OLYSIO.
<b>ANTITUSSICOS</b>		
Dextrometorfano (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C <sub>max</sub> 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C <sub>min</sub> não estudado dextrometorfano AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrometorfano C <sub>max</sub> 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrometorfano C <sub>min</sub> não estudado	Não é necessário ajuste posológico.
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (administração oral)</b>		
Amlodipina Bepidilo Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Nisoldipina Verapamil	Não estudado. Pode ser esperado aumento das concentrações plasmáticas dos bloqueadores dos canais de cálcio administrados por via oral.  (inibição da enzima CYP3A4 intestinal e do transportador da P-gp)  Pode ocorrer aumento das concentrações de simeprevir devido a inibição ligeira do CYP3A4 pela amlodipina e inibição moderada do CYP3A4 pelo diltiazem e verapamil.	É necessário precaução e recomenda-se monitorização clínica dos doentes quando os bloqueadores dos canais de cálcio são administrados por via oral.

<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
Dexametasona (sistêmica)	Não estudado. São esperadas diminuições das concentrações plasmáticas de simeprevir.  (indução moderada da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com dexametasona sistêmica não é recomendada, visto que pode resultar em perda de efeito terapêutico de OLYSIO.
Budesonida Fluticasona Metilprednisolona Prednisona	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.
<b>PRODUTOS GASTROINTESTINAIS</b>		
<b>Antiácido</b>		
Hidróxido de alumínio ou magnésio Carbonato de cálcio	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.
<b>Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub></b>		
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.
<b>Propulsivos</b>		
Cisaprida	Não estudado. A cisaprida tem o potencial de causar arritmias cardíacas. É possível ocorrer aumento das concentrações de cisaprida.  (inibição da enzima CYP3A4 intestinal)	A administração concomitante de OLYSIO com cisaprida não é recomendada.
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C <sub>max</sub> 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C <sub>min</sub> não estudado	Não é necessário ajuste posológico.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.
<b>PRODUTOS PARA O VHC</b>		
<b>Antivirais</b>		
Daclatasvir 60 mg, uma vez por dia	daclatasvir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daclatasvir C <sub>max</sub> 1,50 (1,39-1,62) ↑ daclatasvir C <sub>min</sub> 2,68 (2,42-2,98) ↑ simeprevir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 1,39 (1,27-1,52) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 1,49 (1,33-1,67) ↑	Não é necessário ajuste posológico de daclatasvir ou OLYSIO.
Ledipasvir 30 mg uma vez por dia	ledipasvir AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ledipasvir C <sub>max</sub> 1,81 (1,69-2,94) ↑ ledipasvir C <sub>min</sub> não estudado simeprevir AUC 2,69 (2,44-2,96) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 2,61 (2,34-2,86) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> não estudado	As concentrações de ledipasvir e simeprevir aumentam quando simeprevir é coadministrado com ledipasvir. A coadministração não é recomendada.

Sofosbuvir <sup>2</sup> 400 mg, uma vez por dia	sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C <sub>max</sub> 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C <sub>min</sub> não estudado GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C <sub>max</sub> 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> não estudado simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevir C <sub>max</sub> 0,96 (0,71-1,30) ↔ simeprevir C <sub>min</sub> não estudado	O aumento da exposição de sofosbuvir observado no subestudo farmacocinético não é clinicamente relevante.
<b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
Cardo mariano ( <i>Silybum marianum</i> )	Não estudado. São esperados aumentos das concentrações plasmáticas de simeprevir.  (inibição da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com cardo mariano não é recomendada.
Erva de S. João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Não estudado. São esperadas diminuições significativas das concentrações plasmáticas de simeprevir.  (indução da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com produtos contendo a Erva de S. João não é recomendada, visto que pode resultar em perda de efeito terapêutico de OLYSIO.
<b>PRODUTOS PARA O VIH</b>		
<b>Antirretroviral – antagonista do CCR5</b>		
Maraviroc	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico para qualquer dos fármacos quando OLYSIO é administrado concomitantemente com maraviroc.
<b>Antirretroviral – inibidor da integrase</b>		
Raltegravir 400 mg, duas vezes por dia	raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravir C <sub>max</sub> 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravir C <sub>min</sub> 1,14 (0,97-1,36) ↑ simeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simeprevir C <sub>max</sub> 0,93 (0,85-1,02) ↔ simeprevir C <sub>min</sub> 0,86 (0,75-0,98) ↓	Não é necessário ajuste posológico.
Dolutegravir	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.
<b>Antirretroviral – análogos não-nucleósidos dos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</b>		
Efavirenz 600 mg, uma vez por dia	efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirenz C <sub>max</sub> 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirenz C <sub>min</sub> 0,87 (0,81-0,93) ↔ simeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 0,49 (0,44-0,54) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0,09 (0,08-0,12) ↓  (indução da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com efavirenz não é recomendada, visto que pode resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO.
Rilpivirina 25 mg, uma vez por dia	rilpivirina AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirina C <sub>max</sub> 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirina C <sub>min</sub> 1,25 (1,16-1,35) ↑ simeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simeprevir C <sub>max</sub> 1,10 (0,97-1,26) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 0,96 (0,83-1,11) ↔	Não é necessário ajuste posológico.

Outros NNRTIs (Delavirdina, Etravirina, Nevirapina)	Não estudado. São esperadas alterações nas concentrações plasmáticas de simeprevir.  (indução [ettravirina ou nevirapina] ou inibição [delavirdina] da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com delavirdina, etravirina ou nevirapina não é recomendada.
<b>Antirretroviral – Análogos nucleósidos ou nucleótidos dos inibidores da transcriptase reversa (N(t)RTIs)</b>		
Fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg, uma vez por dia	tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovir C <sub>max</sub> 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovir C <sub>min</sub> 1,24 (1,15-1,33) ↑ simeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,99) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0,93 (0,78-1,11) ↓	Não é necessário ajuste posológico.
Outros NRTIs (Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Zidovudina)	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.
<b>Antirretroviral – inibidores da protease (IPs)</b>		
Darunavir/ritonavir <sup>3</sup> 800/100 mg, uma vez por dia	darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir C <sub>max</sub> 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir C <sub>min</sub> 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavir C <sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavir C <sub>min</sub> 1,44 (1,30-1,61) ↑ simeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simeprevir C <sub>max</sub> 1,79 (1,55-2,06) ↑* simeprevir C <sub>min</sub> 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * darunavir/ritonavir + 50 mg de simeprevir em comparação com 150 mg de simeprevir isoladamente.  (forte inibição da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com darunavir/ritonavir não é recomendada.
Ritonavir <sup>1</sup> 100 mg, duas vezes por dia	simeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 4,70 (3,84-5,76) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 14,35 (10,29-20,01) ↑  (forte inibição da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com ritonavir não é recomendada.
Outros IP para o VIH potenciados ou não potenciados pelo ritonavir ( Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Não estudado. São esperadas alterações nas concentrações plasmáticas de simeprevir.  (indução ou inibição da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com qualquer IP para o VIH, com ou sem ritonavir, não é recomendada.
Medicamentos contendo cobicistate	Não estudado. São esperados aumentos significativos das concentrações plasmáticas de simeprevir.  (forte inibição da enzima CYP3A4)	A administração concomitante de OLYSIO com medicamentos contendo cobicistate não é recomendada.

<b>INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE</b>		
Rosuvastatina 10 mg	rosuvastatina AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatina C <sub>max</sub> 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatina C <sub>min</sub> Não estudado  (inibição do transportador OATP1B1/3 e BCRP)	Titular a dose de rosuvastatina com precaução e utilizar a dose mínima necessária, simultaneamente monitorizando a segurança quando administrada concomitantemente com OLYSIO.
Pitavastatina Pravastatina	Não estudado. São esperados aumentos das concentrações plasmáticas de pitavastatina e pravastatina.  (inibição do transportador do OATP1B1/3)	Titular a dose de pitavastatina e pravastatina com precaução e utilizar a dose mínima necessária, simultaneamente monitorizando a segurança quando administrada concomitantemente com OLYSIO.
Atorvastatina 40 mg	atorvastatina AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatina C <sub>max</sub> 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatina C <sub>min</sub> não estudado 2-OH-atorvastatina AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatina C <sub>max</sub> 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatina C <sub>min</sub> não estudado  (inibição do transportador OATP1B1/3 e/ou da enzima CYP3A4)  Pode ocorrer aumento das concentrações de simeprevir devido a inibição do OATP1B1 pela atorvastatina.	Titular a dose de atorvastatina com precaução e utilizar a dose mínima necessária, simultaneamente monitorizando a segurança quando administrada concomitantemente com OLYSIO.
Sinvastatina 40 mg	sinvastatina AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ sinvastatina C <sub>max</sub> 1,46 (1,17-1,82) ↑ sinvastatina C <sub>min</sub> não estudado ácido de sinvastatina AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ ácido de sinvastatina C <sub>max</sub> 3,03 (2,49-3,69) ↑ ácido de sinvastatina C <sub>min</sub> não estudado  (inibição do transportador OATP1B1 e/ou da enzima CYP3A4)	Titular a dose de sinvastatina com precaução e utilizar a dose mínima necessária, simultaneamente monitorizando a segurança quando administrada concomitantemente com OLYSIO.
Lovastatina	Não estudado. São esperadas aumentos das concentrações plasmáticas de lovastatina.  (inibição do transportador do OATP1B1 e/ou da enzima CYP3A4)	Titular a dose de lovastatina com precaução e utilizar a dose mínima necessária, simultaneamente monitorizando a segurança quando administrada concomitantemente com OLYSIO.
Fluvastatina	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.

<b>CONTRACETIVOS HORMONAIS</b>		
Etinilestradiol e noretindrona 0,035 mg, uma vez por dia 1 mg, uma vez por dia	etinilestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinilestradiol C <sub>max</sub> 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinilestradiol C <sub>min</sub> 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindrona AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindrona C <sub>max</sub> 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindrona C <sub>min</sub> 1,24 (1,13-1,35) ↑	Não é necessário ajuste posológico.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina 100 mg  dose individualizada para cada doente <sup>4</sup>	ciclosporina AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciclosporina C <sub>max</sub> 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciclosporina C <sub>min</sub> não estudado simeprevir AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑ <sup>5</sup> simeprevir C <sub>max</sub> 4,74 (3,12-7,18) ↑ <sup>5</sup> simeprevir C <sub>min</sub> não estudado <sup>5</sup>  (inibição OATP1B1/3, P-gp e CYP3A pela ciclosporina)	A administração concomitante de OLYSIO com ciclosporina não é recomendada.
Tacrolímus 2 mg  dose individualizada para cada doente <sup>4</sup>	tacrolímus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ tacrolímus C <sub>max</sub> 0,76 (0,65-0,90) ↓ tacrolímus C <sub>min</sub> não estudado simeprevir AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ <sup>6</sup> simeprevir C <sub>max</sub> 1,79 (1,22-2,62) ↑ <sup>6</sup> simeprevir C <sub>min</sub> não estudado <sup>6</sup>  (inibição OATP1B1 pelo tacrolímus)	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um dos fármacos quando OLYSIO é coadministrado com tacrolímus. Recomenda-se a monitorização das concentrações sanguíneas de tacrolímus.
Sirolímus	Não estudado. Podem ocorrer ligeiros aumentos ou ligeiras diminuições das concentrações plasmáticas de sirolímus.	Recomenda-se a monitorização das concentrações sanguíneas de sirolímus.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona <sup>7</sup> 30-150 mg, uma vez por dia, dose individualizada	R(-) metadona AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-)metadona C <sub>max</sub> 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-)metadona C <sub>min</sub> 1,02 (0,93-1,12) ↔	Não é necessário ajuste posológico.
Buprenorfina Naloxona	Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.	Não é necessário ajuste posológico.



<b>INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Não estudado. Podem ser esperados ligeiros aumentos das concentrações dos inibidores da PDE-5.</p> <p>(inibição da enzima CYP3A4 intestinal)</p> <p>Pode ocorrer um ligeiro aumento das concentrações de simeprevir devido a inibição ligeira do OATP1B1 pelo sildenafil.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico quando OLYSIO é administrado concomitantemente com doses de sildenafil, vardenafil ou tadalafil indicadas para o tratamento da disfunção erétil.</p> <p>Pode ser necessário ajuste posológico do inibidor da PDE-5 quando OLYSIO é administrado concomitantemente com sildenafil ou tadalafil administrados de forma crónica, em doses utilizadas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Considerar o início do tratamento com a dose mínima de inibidor da PDE-5 e aumentar conforme necessário, acompanhada de uma monitorização clínica apropriada.</p>
<b>SEDATIVOS/ANSIOLÍTICOS</b>		
Midazolam <i>Oral:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenoso:</i> 0,025 mg/kg	<p><i>Oral:</i> midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C<sub>max</sub> 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C<sub>min</sub> não estudado</p> <p><i>Intravenoso:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C<sub>max</sub> 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C<sub>min</sub> não estudado</p> <p>(inibição ligeira da enzima CYP3A4 intestinal)</p>	<p>As concentrações plasmáticas de midazolam não foram afetadas quando administrado intravenosamente, uma vez que simeprevir não inibe o CYP3A4 hepático. É necessária precaução quando este medicamento, cuja janela terapêutica é estreita, é administrado concomitantemente com OLYSIO por via oral.</p>
Triazolam (oral)	<p>Não estudado. Podem ser esperados aumentos ligeiros das concentrações de triazolam.</p> <p>(inibição da enzima CYP3A4 intestinal)</p>	<p>É necessária precaução quando este medicamento, cuja janela terapêutica é estreita, é administrado concomitantemente com OLYSIO por via oral.</p>
<b>ESTIMULANTES</b>		
Metilfenidato	<p>Não estudado. Não é esperada nenhuma interação farmacológica clinicamente relevante.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico.</p>

---

A direção da seta (↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração) para cada parâmetro farmacocinético é baseada num intervalo de confiança de 90% da razão da média geométrica entre (↔), abaixo (↓) ou acima (↑) do intervalo de 0,80 a 1,25.

- <sup>1</sup> Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior à dose de simeprevir recomendada para a avaliação do efeito máximo sobre o fármaco administrado concomitantemente. A recomendação posológica é aplicável para a dose recomendada de simeprevir de 150 mg, uma vez por dia.
  - <sup>2</sup> Comparação com base nos controlos históricos. A interação entre simeprevir e o medicamento foi avaliada num subestudo de farmacocinética no âmbito do estudo de fase 2 em 22 doentes infetados pelo VHC.
  - <sup>3</sup> A dose de simeprevir neste estudo de interação foi de 50 mg quando administrado concomitantemente com a associação entre darunavir/ritonavir, em comparação com 150 mg no grupo de tratamento de simeprevir isoladamente.
  - <sup>4</sup> Dose individualizada para cada doente segundo o critério do médico, de acordo com a prática clínica.
  - <sup>5</sup> Comparação baseada em controlos históricos. Dados interinos de um estudo de fase 2 em 9 doentes infetados pelo VHC que foram sujeitos a transplante hepático.
  - <sup>6</sup> Comparação baseada em controlos históricos. Dados interinos de um estudo de fase 2 em 11 doentes infetados pelo VHC que foram sujeitos a transplante hepático.
  - <sup>7</sup> A interação entre simeprevir e o medicamento foi avaliada num estudo de farmacocinética em adultos dependentes de opióides em terapêutica de manutenção estável com metadona.
- \* Cetoconazol: pendente de classificação ATC.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de simeprevir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram efeitos reprodutivos (ver secção 5.3). OLYSIO deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar apenas se os benefícios justificarem os riscos. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz.

Visto que OLYSIO deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos para o tratamento da HCC, as contra-indicações e advertências aplicáveis a estes medicamentos também se aplicam à sua utilização na terapêutica de associação com OLYSIO (ver secção 4.3).

Foram demonstrados efeitos teratogénicos e/ou embriocidas significativos em todas as espécies animais expostas à ribavirina. É necessária precaução extrema para evitar a gravidez nas doentes do sexo feminino e nas parceiras dos doentes do sexo masculino. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar e os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com ribavirina e após terminar o tratamento com ribavirina durante o período de tempo especificado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

### Amamentação

Desconhece-se se simeprevir ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Quando administrado a ratos lactantes, simeprevir foi detetado no plasma dos ratos lactentes provavelmente devido à excreção de simeprevir através do leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com OLYSIO, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de simeprevir na fertilidade humana. Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos animais (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de OLYSIO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. O tratamento de associação de OLYSIO com outros medicamentos para o tratamento da HCC pode afetar a capacidade de o doente de conduzir e utilizar máquinas. Ver os Resumos das Características destes Medicamentos administrados concomitantemente quanto aos seus potenciais efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de simeprevir é baseado nos dados de 580 doentes infetados pelo VHC genótipo 1 que receberam simeprevir em associação com sofosbuvir com ou sem ribavirina (dados agrupados do estudo clínico de fase 2 HPC2002 e dos estudos clínicos de fase 3 HPC3017 e HPC3018) e de 1486 doentes infetados pelo VHC genótipo 1 que receberam simeprevir (ou placebo) em associação com peginterferão alfa e ribavirina (dados agrupados dos estudos clínicos de fase 2 C205 e C206 e dos estudos clínicos de fase 3 C208, C216 e HPC3007).

O perfil de segurança de simeprevir é comparável nos doentes infetados pelo VHC genótipo 4 e infetados pelo VHC genótipo 1, quando administrado quer em associação com sofosbuvir quer em associação com peginterferão alfa e ribavirina.

### *Simeprevir em associação com sofosbuvir*

O perfil de segurança de simeprevir em associação com sofosbuvir em doentes infetados pelo VHC genótipo 1 com ou sem cirrose é baseado nos dados agrupados do estudo de fase 2 HPC2002 e dos estudos de fase 3 HPC3017 e HPC3018 os quais incluem 472 doentes que receberam simeprevir com sofosbuvir sem ribavirina (155, 286 e 31 doentes receberam 8, 12 e 24 semanas de tratamento, respectivamente) e 108 doentes que receberam simeprevir com sofosbuvir e ribavirina (54 doentes que receberam 12 ou 24 semanas de tratamento).

A maioria das reações adversas notificadas foi de grau 1 de gravidade. As reações adversas de grau 2 e grau 3 foram notificadas em 3,5% (n = 10) e 0,3% (n = 1) dos doentes, respectivamente, a receber 12 semanas de simeprevir com sofosbuvir; não foram notificadas reações adversas de grau 4. Nos doentes a receber 24 semanas de simeprevir com sofosbuvir, não foram reportadas reações adversas de grau 2 e grau 3; um doente (3,2%) sofreu uma reação adversa de grau 4 (“aumento da bilirrubina no sangue”). Não foram notificadas reações adversas graves.

As reações adversas notificadas com maior frequência (incidência  $\geq 5$  após 12 ou 24 semanas de tratamento) foram exantema, prurido, obstipação e reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4.)

Um doente do grupo das 12 semanas de tratamento (0,3%) e nenhum dos doentes do grupo das 24 semanas de tratamento suspendeu o tratamento devido a reações adversas.

### *Simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina*

O perfil de segurança de simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina em doentes com infeção pelo genótipo 1 do VHC tem como base os dados agrupados de estudos de fase 2 e estudos de fase 3 C205, C206, C208, C216 e HPC3007 os quais incluíram 924 doentes que receberam 150 mg de simeprevir, uma vez por dia, durante 12 semanas e 540 doentes que receberam placebo com peginterferão alfa e ribavirina.

Nos dados de segurança agrupados de fase 3, a maioria das reações adversas notificadas durante as 12 semanas de tratamento com simeprevir foram classificadas no grau 1 a 2 em termos de gravidade. As reações adversas de grau 3 ou 4 foram notificadas em 3,1% dos doentes a receber simeprevir com peginterferão alfa e ribavirina *versus* 0,5% dos doentes a receber placebo com peginterferão alfa e ribavirina. Foram notificadas reações adversas graves em 0,3% dos doentes tratados com simeprevir (2 acontecimentos de fotossensibilidade implicaram hospitalização) e em nenhum dos doentes que receberam placebo com peginterferão alfa e ribavirina.

Durante as primeiras 12 semanas de tratamento, as reações adversas notificadas mais frequentemente (incidência  $\geq 5\%$ ) foram náuseas, exantema, prurido, dispneia, aumento da bilirrubina sanguínea e reação de fotossensibilidade (ver secção 4.4).

A descontinuação de simeprevir devido a reações adversas ocorreu em 0,9% dos doentes a receber simeprevir com peginterferão alfa e ribavirina.

### Lista de reações adversas

As reações adversas de simeprevir em associação com sofosbuvir ou em associação com peginterferão alfa e ribavirina notificadas em doentes adultos infetados pelo VHC genótipo 1 são apresentadas na tabela 5. As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 5: Reações adversas identificadas com simeprevir em associação com sofosbuvir ou simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina<sup>1</sup>**

CSO <b><u>Categoria de frequência</u></b>	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferão alfa + ribavirina N = 781
	12 semanas N = 286	24 semanas N = 31	
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>			
Muito frequente			dispneia*
<i>Doenças gastrointestinais:</i>			
Muito frequente			náuseas
Frequente	obstipação	obstipação	obstipação
<i>Afeções hepatobiliares:</i>			
Frequente	bilirrubina sanguínea aumentada*	bilirrubina sanguínea aumentada*	bilirrubina sanguínea aumentada*
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>			
Muito frequente		exantema*	exantema*, prurido*
Frequente	exantema*, prurido *, reação de fotossensibilidade*	prurido*, reação de fotossensibilidade*	reação de fotossensibilidade*

<sup>1</sup> Simeprevir em associação com sofosbuvir; estudos agrupados HPC2002; HPC3017 e HPC3018 (12 semanas) ou estudo HPC2002 (24 semanas); simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina: estudos agrupados de fase 3 C208, C216 e HPC3007 (primeiras 12 semanas de tratamento).

\* ver seção abaixo para obter detalhes adicionais

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Exantema e prurido*

A maioria dos eventos de exantema e prurido nos doentes tratados com simeprevir foram de gravidade ligeira ou moderada (grau 1 ou 2).

Simeprevir em associação com sofosbuvir: foram notificados exantema e prurido em 8,0% e 8,4%, respectivamente, dos doentes a receber 12 semanas de tratamento em comparação com 12,9% e 3,2%, respectivamente, dos doentes a receber 24 semanas de tratamento (todos os graus). Foi notificado num doente exantema de grau 3 (0,3%: grupo de tratamento de 12 semanas) que levou à interrupção do tratamento; nenhum dos doentes sofreu prurido de grau 3 ou 4; nenhum dos doentes interrompeu o tratamento devido a prurido.

No estudo HPC2002, foi notificado exantema (termo agrupado) em 10,7% dos doentes a receber 12 semanas de simeprevir e sofosbuvir sem ribavirina versus 20,4% dos doentes a receber 12 semanas de simeprevir e sofosbuvir com ribavirina.

Simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina: Durante as 12 semanas de tratamento com simeprevir, foram notificados exantema e prurido em 21,8% e 21,9% dos doentes tratados com simeprevir, em comparação com 16,6% e 14,6% dos doentes tratados com placebo respetivamente (todos os graus; dados agrupados de fase 3). O exantema ou prurido de Grau 3 ocorreu em 0,5% e 0,1% dos doentes tratados com simeprevir, respetivamente. Ocorreu descontinuação de simeprevir devido a exantema e prurido em 0,8% e 0,1% dos doentes tratados com simeprevir, em comparação com 0,3% e 0% dos doentes tratados com placebo respetivamente.

### *Bilirrubina sanguínea aumentada*

Foram notificados aumentos diretos e indiretos de bilirrubina em doentes tratados com simeprevir e estes foram na maioria de gravidade ligeira ou moderada. Os aumentos da bilirrubina de um modo geral não foram associados com aumentos das transaminases hepáticas e os níveis de bilirrubina normalizaram após o final do tratamento.

Simeprevir em associação com o sofosbuvir: “Bilirrubina sanguínea aumentada” foi notificada em 1,0% dos doentes a receber 12 semanas de tratamento em comparação com 3,2% dos doentes a receber 24 semanas de tratamento (todos os graus). Foi notificado “bilirrubina sanguínea aumentada” de grau 2 em 1 doente (0,3%) a receber 12 semanas de tratamento. Não foram notificados eventos de grau 3. Um doente (3,2%) a receber 24 semanas de tratamento sofreu um evento “bilirrubina sanguínea aumentada” de grau 4. Nenhum dos doentes interrompeu o tratamento devido a “bilirrubina sanguínea aumentada”.

No estudo HPC2002, o aumento de bilirrubina foi notificado em 0% dos doentes a receber 12 semanas de simeprevir e sofosbuvir sem ribavirina versus 9,3% dos doentes a receber 12 semanas de tratamento com simeprevir e sofosbuvir com ribavirina.

Simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina: Durante as 12 semanas de tratamento com simeprevir, foi notificada ‘bilirrubina sanguínea aumentada’ em 7,4% dos doentes tratados com simeprevir, em comparação com 2,8% dos doentes tratados com placebo (todos os graus; dados agrupados de fase 3). Em 2% e 0,3% dos doentes tratados com simeprevir foi notificada “bilirrubina sanguínea aumentada” de grau 3 ou 4, respetivamente (estudos agrupados de fase 3). A descontinuação de simeprevir devido a ‘bilirrubina sanguínea aumentada’ foi rara (0,1%; n = 1).

### *Reações de fotossensibilidade*

Simeprevir em associação com o sofosbuvir: As reações de fotossensibilidade foram notificadas em 3,1% dos doentes tratados com simeprevir a receber 12 semanas de tratamento comparado com 6,5% dos doentes a receber 24 semanas de tratamento (todos os graus). A maioria das reações de fotossensibilidade foi de gravidade ligeira (grau 1); as reações de fotossensibilidade de grau 2 foram notificadas em 2 doentes (0,7%) a receber 12 semanas de tratamento. Não foram notificadas reações de fotossensibilidade de grau 3 ou 4 e nenhum doente interrompeu o tratamento devido a reações de fotossensibilidade.

No estudo HCP2002, as reações de fotossensibilidade (termo agrupado) foram notificadas em 7,1% dos doentes a receber 12 semanas de simeprevir e sofosbuvir sem ribavirina versus 5,6% dos doentes a receber 12 semanas de simeprevir e sofosbuvir com ribavirina.

Simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina: Durante as 12 semanas de tratamento com simeprevir, foram notificadas reações de fotossensibilidade em 4,7% dos doentes tratados com simeprevir, em comparação com 0,8% dos doentes tratados com placebo, (todos os graus; dados agrupados de fase 3). A maioria das reações de fotossensibilidade em doentes tratados com simeprevir foi de gravidade ligeira ou moderada (grau 1 ou 2); 0,3% dos doentes tratados com simeprevir sofreu reações graves que conduziram a hospitalização (ver secção 4.4).

### *Dispneia*

Simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina: Durante as primeiras 12 semanas de tratamento com simeprevir, foi notificada dispneia em 11,8% dos doentes tratados com simeprevir, em comparação com 7,6% dos doentes tratados com placebo, (todos os graus; dados agrupados de fase 3). Apenas foram notificados acontecimentos de grau 1 e 2 e nenhum acontecimento levou à descontinuação de qualquer um dos fármacos do estudo. Nos doentes com idade > 45 anos, foi notificada dispneia em 16,4% dos doentes tratados com simeprevir, em comparação com 9,1% dos doentes tratados com placebo (todos os graus; dados agrupados de fase 3).

### Arritmias cardíacas

Foram observados casos de bradicardia quando OLYSIO é utilizado em combinação com sofosbuvir e concomitantemente, amiodarona (ver secção 4.4 e 4.5).

### Alterações laboratoriais

#### *Simeprevir em associação com sofosbuvir*

Em doentes tratados com simeprevir em associação com o sofosbuvir foram observadas alterações laboratoriais resultantes do tratamento nos valores da amilase e lipase (tabela 6). Os aumentos da lipase e amilase foram transitórios e na sua maioria de gravidade ligeira ou moderada. Os aumentos da lipase e amilase não foram associados a pancreatite.

**Tabela 6: Alterações laboratoriais resultantes do tratamento na amilase e lipase nos doentes a receber 12 ou 24 semanas de simeprevir em associação com sofosbuvir (12 semanas: estudos agrupados HPC2002, HPC3017 e HPC3018; 24 semanas: estudo HPC2002)**

Parâmetro laboratorial	Intervalo de toxicidade OMS <sup>1</sup>	12 semanas simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 semanas simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Química			
Amilase			
Grau 1	$\geq 1,1$ a $\leq 1,5$ x LSN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Grau 2	$> 1,5$ a $\leq 2,0$ x LSN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Grau 3	$> 2,0$ a $\leq 5,0$ x LSN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipase			
Grau 1	$\geq 1,1$ a $\leq 1,5$ x LSN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Grau 2	$> 1,5$ a $\leq 3,0$ x LSN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Grau 3	$> 3,0$ a $\leq 5,0$ x LSN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Grau 4	$> 5,0$ x LSN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> Piores graus de toxicidade de 1 a 4 de acordo com a OMS.

LSN = limite superior do normal

#### *Simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina*

Não se verificaram diferenças na hemoglobina, neutrófilos ou plaquetas entre os dois grupos de tratamento. As alterações laboratoriais resultantes do tratamento observadas com uma incidência superior nos doentes tratados com simeprevir em comparação com os doentes tratados com placebo, peginterferão alfa e ribavirina são apresentadas na tabela 7.

**Tabela 7: Alterações laboratoriais resultantes do tratamento observadas numa incidência superior nos doentes a receber simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina (estudos de fase 3 agrupados C208, C216 e HPC3007; primeiras 12 semanas de tratamento)**

Parâmetro laboratorial	Intervalo de toxicidade da OMS <sup>1</sup>	simeprevir + peginterferão alfa + ribavirina N = 781 n (%)
Química		
Fosfatase alcalina		
Grau 1	$\geq 1,25$ a $\leq 2,50$ x LSN	26 (3,3%)
Grau 2	$> 2,50$ a $\leq 5,00$ x LSN	1 (0,1%)
Hiperbilirrubinemia		
Grau 1	$\geq 1,1$ a $\leq 1,5$ x LSN	208 (26,7%)
Grau 2	$> 1,5$ a $\leq 2,5$ x LSN	143 (18,3%)
Grau 3	$> 2,5$ a $\leq 5,0$ x LSN	32 (4,1%)
Grau 4	$> 5,0$ x LSN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> Piores graus de toxicidade de 1 a 4 de acordo com a OMS LSN = limite superior do normal

### Outras populações especiais

#### *Doentes infectados concomitantemente pelo VIH-1*

O perfil de segurança de simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina é comparável entre os doentes infectados pelo genótipo 1 do VHC com e sem infeção concomitante pelo VIH-1.

#### *Doentes Asiáticos*

O perfil de segurança de OLYSIO 150 mg em combinação com peginterferão alfa e ribavirina num estudo de fase 3 realizado em doentes Asiáticos na China e Coreia do Sul é comparável a doentes não Asiáticos de uma população agrupada de estudos globais de fase 3, exceto nos eventos de “bilirrubina sanguínea aumentada” cuja frequência é superior (ver tabela 8).

**Tabela 8: Casos de “Bilirrubina sanguínea aumentada” observados em doentes Asiáticos no estudo de fase 3 HPC3005 versus os estudos de fase 3 agrupados C208, C216 e HPC3007 a receber com simeprevir ou placebo em combinação com peginterferão alfa e ribavirina (primeiras 12 semanas de tratamento)**

Bilirrubina sanguínea aumentada	Estudo de fase 3 em doentes Asiáticos		Estudos agrupados de fase 3	
	simeprevir + peginterferão alfa + ribavirina N = 152 n (%)	placebo + peginterferão alfa + ribavirina N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferão alfa + ribavirina N = 781 n (%)	placebo + peginterferão alfa + ribavirina N = 397 n (%)
Todos os graus	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Grau 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Grau 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Relacionada com interrupção do tratamento	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Durante a administração de simeprevir com peginterferão alfa e ribavirina, os aumentos da bilirrubina direta e indireta não foram geralmente associados a aumentos nas transaminases hepáticas e normalizaram após o final do tratamento.

#### *Compromisso hepático*

A exposição a simeprevir encontra-se significativamente aumentada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 5.2). Foi observada uma tendência para uma maior incidência de níveis aumentados de bilirrubina com o aumento da exposição plasmática a simeprevir. Estes aumentos nos níveis de bilirrubina não foram associados a quaisquer achados de segurança adversos ao nível hepático. No entanto, foram recebidos relatos de casos de descompensação hepática e falência hepática durante o tratamento de combinação com OLYSIO no contexto de pós-comercialização (ver secção 4.4). Observou-se um aumento da incidência de anemia nos doentes com fibrose avançada a receber simeprevir em associação com o peginterferão alfa e ribavirina.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

A experiência humana de sobredosagem com simeprevir é limitada. Em indivíduos adultos saudáveis a receber doses únicas até 600 mg ou doses diárias de 400 mg, uma vez por dia, durante 5 dias, e em doentes adultos infectados pelo VHC a receberem 200 mg, uma vez por dia, durante 4 semanas, as reações adversas foram consistentes com as observadas em ensaios clínicos com a dose recomendada (ver secção 4.8).

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com OLYSIO. No caso de sobredosagem com OLYSIO, recomenda-se a aplicação das medidas gerais de suporte e observação do estado clínico do doente.

O simeprevir liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, pelo que é improvável que a diálise resulte na remoção significativa de simeprevir (ver secção 5.2).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para utilização sistémica, antivirais de ação direta, código ATC: J05AE14.

#### Mecanismo de ação

O simeprevir é um inibidor específico da protease serínica NS3/4A do VHC, a qual é essencial para a replicação viral. Num ensaio bioquímico, o simeprevir inibiu a atividade proteolítica das proteases NS3/4A recombinantes do genótipo 1a e 1b do VHC, com valores médios de  $K_i$  de 0,5 nM e 1,4 nM, respetivamente.

#### Atividade antiviral *in vitro*

Os valores medianos da  $CE_{50}$  e  $CE_{90}$  de simeprevir contra um replicação genótipo 1b do VHC foram de 9,4 nM (7,05 ng/ml) e 19 nM (14,25 ng/ml), respetivamente. Os replicões quiméricos com sequências NS3 derivadas de doentes com genótipo 1a e genótipo 1b sem tratamento prévio com IPs do VHC apresentaram um *fold change* (FC) mediano no simeprevir de 1,4 (N = 78) e 0,4 (N = 59) vezes os valores de  $CE_{50}$  comparativamente ao replicação de referência do genótipo 1b, respetivamente. Em isolados do genótipo 1a e 1b com polimorfismo Q80K basal o resultado do FC mediano foi de 11 (N = 33) e 8,4 (N = 2) vezes os valores de  $CE_{50}$  de simeprevir, respetivamente. Os valores medianos de FC de simeprevir para os isolados basais do genótipo 2 e genótipo 3 testados foram de 25 (N = 4) e 1.014 (N = 2), respetivamente. Os valores medianos de FC de simeprevir para os isolados basais do genótipo 4a, genótipo 4d e outros genótipos 4 foram 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24), e 0,8 (N = 29), respetivamente. A presença de 50% do soro humano reduziu a atividade do replicação de simeprevir em 2,4 vezes. A associação *in vitro* de simeprevir com interferão, ribavirina, e inibidores NS5A ou NS5B resultou em efeitos aditivos ou sinérgicos.

#### Atividade antiviral *in vivo*

Os dados da monoterapia de curto prazo com simeprevir provenientes dos estudos C201 (genótipo 1) e C202 (genótipo 2, 3, 4, 5 e 6) realizados com doentes a receberem 200 mg, uma vez por dia, de simeprevir durante 7 dias encontram-se apresentados na tabela 9.

**Tabela 9: Atividade antiviral da monoterapia com 200 mg de simeprevir (estudos C201 e C202)**

Genótipo	Média da alteração (MQ) no ARN VHC ao dia 7/8 ( $\log_{10}$ UI/ml)
Genótipo 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genótipo 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genótipo 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genótipo 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genótipo 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genótipo 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)



## Resistência

### Resistência em cultura de células

A resistência ao simeprevir foi caracterizada nas células contendo o replicão do genótipo 1a e 1b do VHC. Noventa e seis por cento dos replicões do genótipo 1 selecionados com simeprevir apresentavam uma ou múltiplas substituições dos aminoácidos das posições 43, 80, 155, 156 e/ou 168 da protease NS3, sendo as substituições da posição D168 da NS3 as mais frequentemente observadas (78%). Adicionalmente, a resistência ao simeprevir foi avaliada em ensaios de replicação dos genótipos 1a e 1b do VHC, utilizando mutantes específicos e replicões quiméricos apresentando sequências NS3 derivadas de isolados clínicos. As substituições de aminoácidos das posições 43, 80, 122, 155, 156 e 168 da NS3 reduziram a atividade *in vitro* do simeprevir. Substituições como a D168V ou A, e R155K foram geralmente associadas a maiores reduções na suscetibilidade a simeprevir *in vitro* (FC da EC<sub>50</sub> > 50), enquanto que outras substituições, tais como Q80K ou R, S122R e D168E revelaram um nível baixo de resistência *in vitro* (FC da CE<sub>50</sub> entre 2 e 50). Outras substituições, tais como a Q80G ou L, S122G, N ou T não reduziram a atividade de simeprevir (FC da CE<sub>50</sub> ≤ 2). As substituições de aminoácidos das posições 80, 122, 155 e/ou 168 da NS3, associadas a um nível baixo de resistência *in vitro* ao simeprevir quando verificadas isoladamente, reduziram a atividade de simeprevir em mais de 50 vezes quando presentes em associação.

### Resistência em ensaios clínicos

Numa análise agrupada de doentes tratados com 150 mg de simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina que não obtiveram uma RVS nos estudos clínicos controlados de fase 2 e fase 3 (estudos C205, C206, C208, C216, HPC3007), foram observadas substituições emergentes de aminoácidos das posições 80, 122, 155 e/ou 168 da NS3 em 180 dos 197 (91%) doentes. As substituições D168V e R155K isoladas ou em associação com outras mutações nestas posições surgiram com maior frequência (tabela 10). A maioria destas substituições emergentes demonstraram reduzir a atividade anti-VHC de simeprevir nos ensaios de replicação realizados em culturas de células.

Foram observadas substituições de aminoácidos emergentes do tratamento com simeprevir de padrões específicos do subtipo de genótipo 1 do VHC em doentes que não atingiram uma RVS. Os doentes com o genótipo 1a do VHC tiveram predominantemente R155K emergente isolado ou em associação com substituições nos aminoácidos das posições 80, 122 e/ou 168 da NS3, enquanto que doentes com o genótipo 1b tiveram mais frequentemente uma substituição emergente do D168V (tabela 10). Em doentes com o genótipo 1a do VHC com uma substituição basal do aminoácido Q80K, foi observada uma substituição emergente do R155K mais frequentemente na falência do tratamento.

**Tabela 10: Substituições de aminoácidos emergentes do tratamento em estudos agrupados de fase 2 e de fase 3: doentes que não atingiram uma RVS com 150 mg de simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina**

Substituições emergentes de aminoácidos na NS3	Todos os genótipos do VHC N = 197 % (n)	Genótipo 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Genótipo 1b N = 81 % (n)
Qualquer substituição nas posições 43, 80, 122, 155, 156 ou 168 <sup>2</sup> da NS3	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)	13,6% (11)
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>	Menos de 10%	Menos de 10%	Menos de 10%

- 
- <sup>1</sup> Pode incluir alguns doentes com genótipos que não o 1a/1b do VHC
  - <sup>2</sup> Isolada ou em associação com outras substituições (incluindo misturas).
  - <sup>3</sup> Substituições apenas observadas em associações com outras substituições emergentes numa ou mais das posições 80, 122, 155 e/ou 168 da NS3.
  - <sup>4</sup> Os doentes com estas associações também são incluídos noutras linhas que descrevem substituições individuais. X representa múltiplos aminoácidos. Outras mutações duplas ou triplas foram observadas com menores frequências.
  - <sup>5</sup> Dois doentes tiveram substituição única emergente de I170T.
- Nota, as substituições nas posições 43 e 156 da NS3 associadas a atividade reduzida do simeprevir *in vitro* não foram observadas na altura da falência.

No estudo HPC3011 realizado em doentes infetados pelo VHC genótipo 4, 28 de 32 (88%) dos doentes que não atingiram uma RVS tiveram substituições de aminoácidos emergentes nas posições 80, 122, 155, 156 e/ou 168 da NS3 (maioritariamente substituições na posição 168; 24 de 32 [75%] doentes), de forma similar às substituições de aminoácidos emergentes observadas nos doentes infetados pelo genótipo 1.

A maioria dos doentes infetados pelo VHC genótipo 1 tratados com simeprevir em associação com sofosbuvir (com ou sem ribavirina) durante 12 ou 24 semanas que não atingiram RVS por razões virológicas e com dados de sequenciação disponíveis tiveram substituições de aminoácidos NS3 emergentes na posição 168 e/ou R155K emergente: 5 em 6 doentes no estudo HPC2002, 1 em 3 doentes no estudo HPC 3017 e 11 em 13 doentes no estudo HPC3018. As substituições NS3 de aminoácidos foram semelhantes às observadas nos doentes que não atingiram RVS após tratamento com simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Não foram observadas substituições NS5B de aminoácidos emergentes associadas a resistência ao sofosbuvir nos doentes que não atingiram RVS após tratamento com simeprevir em associação com o sofosbuvir (com ou sem ribavirina) durante 12 ou 24 semanas.

#### *Persistência das substituições associadas à resistência*

A persistência de substituições de aminoácidos NS3 de resistência ao simeprevir foi avaliada após insucesso terapêutico.

Na análise agrupada de doentes que receberam 150 mg de simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina nos estudos controlados de fase 2 e de fase 3, as variantes de resistência ao simeprevir emergentes do tratamento já não eram detetáveis em 90 dos 180 doentes (50%) no final dos estudos, após um período mediano de seguimento de 28 semanas (intervalo de 0-70 semanas). Em 32 de 48 doentes (67%) com D168V isolada emergente e em 34 de 66 (52%) doentes com R155K isolada emergente, as respetivas variantes emergentes já não eram detetáveis no final dos estudos.

Os dados de um estudo de seguimento de longo prazo que está a decorrer (estudo HPC3002) em doentes que não atingiram uma RVS com um regime baseado em simeprevir num estudo anterior de fase 2, demonstraram que em 70% (16/23) destes doentes as mutações emergentes já não eram detetadas após um período mediano de seguimento de 88 semanas (intervalo de 47-147 semanas).

Desconhece-se o impacto clínico a longo prazo do aparecimento e persistência das substituições associadas à resistência ao simeprevir.

#### *Efeito dos polimorfismos basais do VHC na resposta ao tratamento*

Foram realizadas análises para investigar a associação entre substituições de aminoácidos NS3/4A basais que ocorrem naturalmente (polimorfismos) e o resultado do tratamento.

Os polimorfismos basais nas posições 43, 80, 122, 155, 156 e/ou 168 da NS3, associados a uma redução da atividade *in vitro* de simeprevir foram geralmente pouco frequentes (1,3%) em doentes com infeção pelo genótipo 1 do VHC (n = 2007; dados agrupados dos estudos de fase 2 e fase 3 com simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina), com exceção da substituição Q80K em doentes com genótipo 1a do VHC que foi observada em 30% dos doentes com o genótipo 1a do VHC e 0,5% dos doentes com o genótipo 1b do VHC. Na Europa, a prevalência foi mais baixa, 19% (73/377) em doentes com o genótipo 1a do VHC e 0,3% (3/877) em doentes com o genótipo 1b.

O polimorfismo Q80K não foi observado em doentes infetados com o genótipo 4.

A presença de Q80K basal foi associada a uma menor taxa de RVS nos doentes com o genótipo 1a do VHC tratados com simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina (tabela 19, 21, 22).

#### Resistência cruzada

Algumas das substituições de aminoácidos da NS3 emergentes do tratamento detetadas nos doentes tratados com simeprevir que não atingiram uma RVS em estudos clínicos (ex.: R155K) têm demonstrado reduzir a atividade anti-VHC de telaprevir, boceprevir e de outros IPs da NS3/4A. O impacto de uma exposição anterior ao simeprevir em doentes que não atingiram uma RVS sobre a eficácia de regimes de tratamento subsequentes baseados em IPs da NS3/4A para o VHC ainda não foi estabelecido. Não existem dados clínicos sobre a eficácia de simeprevir em doentes com histórico de exposição aos IPs da NS3/4A, nomeadamente o telaprevir ou boceprevir.

Não é esperada resistência cruzada entre agentes antivirais de ação direta com mecanismos de ação diferentes. As variantes estudadas resistentes ao simeprevir permaneceram suscetíveis aos inibidores nucleósidos e não-nucleósidos da polimerase representativos para o VHC, e aos inibidores da NS5A. As variantes com substituições de aminoácidos que conferem suscetibilidade reduzida aos inibidores da NS5A (L31F/V, Y93C/H), inibidores da polimerase nucleósidos ( S282T) e inibidores da polimerase não nucleósidos (C316N, M414I/L, P495A) mantiveram-se suscetíveis a simeprevir *in vitro*.

#### Eficácia e segurança clínicas

A resposta virológica sustentada (RVS) foi o objetivo primário em todos os estudos e foi definida como ARN VHC menor que o limite inferior de quantificação (LIDQ) detetável ou indetetável 12 semanas (SVR12) ou 24 semanas (SVR24) após o final planeado para o tratamento (estudos C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 e HPC3011) ou após o final real do tratamento (estudos HPC2014, HPC3017, HPC3018 e HPC3021) (LIDQ de 25 UI/ml e limite de deteção de 15 UI/ml, exceto nos estudos HPC2014 e HPC3021 onde o LIDQ e o limite de deteção foram 15 UI/ml).

Os doentes apresentavam doença hepática compensada (incluindo cirrose), ARN VHC de, pelo menos, 10.000 UI/ml e histopatologia hepática consistente com HCC (se disponível).

#### *Simeprevir em associação com sofosbuvir*

A eficácia de simeprevir (150 mg uma vez por dia) como parte de um regime livre de interferão (sofosbuvir, 400 mg uma vez por dia) foi avaliada em doentes infetados pelo VHC genótipo 1 ou 4, sem tratamento prévio ou com tratamento anterior (após terapêutica anterior baseada em interferão) (tabela 11).

**Tabela 11: Estudos conduzidos com simeprevir + sofosbuvir: população e resumo do desenho do estudo**

<b>Estudo<sup>1</sup></b>	<b>População</b>	<b>Número de doentes incluídos</b>	<b>Resumo do desenho do estudo</b>
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fase 3)	Genótipo 1, sem tratamento prévio ou com tratamento anterior <sup>2</sup> , sem cirrose	310	8 ou 12 semanas SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Fase 3)	Genótipo 1, sem tratamento prévio ou com tratamento anterior <sup>2</sup> , com cirrose compensada	103	12 semanas SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Fase 2)	Genótipo 1, sem tratamento prévio ou respondedores nulos <sup>3</sup> , com cirrose compensada ou sem cirrose	167	12 ou 24 semanas SMV + sofosbuvir, com ou sem ribavirina <sup>4</sup>

HPC2014 (OSIRIS; Fase 2)	Genótipo 4, sem tratamento prévio ou com tratamento anterior <sup>2</sup> , com cirrose compensada ou sem cirrose	63	<u>Doentes sem cirrose:</u> 8 ou 12 semanas SMV + sofosbuvir; <u>Doentes com cirrose:</u> 12 semanas SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Fase 3)	Genótipo 4, sem tratamento prévio ou com tratamento anterior <sup>2</sup> , com cirrose compensada ou sem cirrose	40	12 semanas SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

<sup>1</sup> Aberto, aleatorizado, excepto para estudos HPC3018 e HPC3021 os quais foram de braço único, e estudo HPC2014 que foi parcialmente aleatorizado.

<sup>2</sup> Incluem recidivantes, respondedores parciais e nulos a tratamento prévio com interferão (peguilado ou não-peguilado), com ou sem ribavirina.

<sup>3</sup> A tratamento prévio com peginterferão alfa e ribavirina.

<sup>4</sup> Peso corporal baseado na administração de ribavirina duas vezes dia, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

### Eficácia em doentes com VHC genótipo 1

#### OPTMIST-1 e OPTIMIST-2

Nos estudos HPC3017 (OPTMIST-1) e HPC3018 (OPTIMIST-2), os doentes receberam simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas (HPC3017 apenas) ou 12 semanas (HPC3017 e HPC3018) (ver tabela 11). No estudo HPC3017 foram incluídos doentes sem cirrose; no estudo HPC3018 foram incluídos doentes com cirrose (ver tabela 12).

**Tabela 12: Características demográficas e basais (estudos HPC3017 e HPC3018)**

	<b>HPC3017 N = 310</b>	<b>HPC3018 N = 103</b>
<b>Idade (anos)</b>		
mediana (intervalo)	56 (19-70)	58 (29-69)
% acima dos 65 anos	6%	6%
<b>Sexo Masculino</b>		
	55%	81%
<b>Raça</b>		
Caucasiana	80%	81%
Negra/Afro-americana	18%	19%
Hispânica	16%	16%
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Mediana dos níveis basais de ARN VHC (log <sub>10</sub> UI/ml)	6,8	6,8
<b>Presença de cirrose</b>		
sem cirrose	100%	0%
com cirrose	0%	100%
<b>História de tratamento prévio</b>		
Sem tratamento prévio	70%	49%
Com tratamento anterior <sup>1</sup>	30%	51%
<b>Genótipo IL28B</b>		
CC	27%	28%
não-CC	73%	72%
<b>VHC geno/subtipo e presença basal do polimorfismo Q80K no VHC genótipo 1a</b>		
VHC genótipo 1a	75%	70%
com Q80K	41%	47%
VHC genótipo 1b	25%	30%

<sup>1</sup> Incluem recidivantes, respondedores parciais e nulos ao tratamento prévio com interferão (peguilado ou não-peguilado), com ou sem ribavirina, e doentes intolerantes a interferão.

A taxa de RVS12 global em doentes sem cirrose a receber 8 semanas de simeprevir + sofosbuvir foi de 83% (128/155); todos os doentes que não atingiram RVS12 tiveram recidiva virológica (17%; 27/155).

As taxas de resposta para doentes com e sem cirrose a receber 12 semanas de simeprevir+sofosbuvir são apresentadas na tabela 13.

**Tabela 13: Resultado do tratamento nos doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC a receber 12 semanas simeprevir + sofosbuvir (estudos HPC3017 e HPC3018)**

Resultado do tratamento	Doentes sem cirrose N = 155 % (n/N)	Doentes com cirrose N = 103 % (n/N)
<b>RVS12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Resultado nos doentes sem RVS12</b>		
Falência durante o tratamento <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Recidiva virológica <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Taxas SVR12 para subgrupos selecionados</b>		
<b>História de tratamento prévio</b>		
Sem tratamento prévio	97% (112/115)	88% (44/50)
Com tratamento prévio <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
<b>VHC geno/subtipo e presença basal do polimorfismo Q80K do VCH genótipo 1a</b>		
Genótipo 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
com Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
sem Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genótipo 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

<sup>1</sup> Superior versus taxa de controlo histórica (taxas de RVS históricas de tratamentos de associação aprovados de antivirais de ação direta com peginterferão alfa e ribavirina).

<sup>2</sup> Dos 3 doentes com falência durante o tratamento, 2 doentes experimentaram reativação viral e um doente descontinuou o tratamento mais cedo devido a um evento adverso.

<sup>3</sup> As taxas de recidiva virológica foram calculadas com um denominador de doentes com ARN VHC indetectável (ou detetável não confirmado) no FDT.

<sup>4</sup> Inclui recidivantes, respondedores parciais e nulos a tratamento prévio com interferão (peguilado ou não peguilado), com ou sem ribavirina.

## COSMOS

No estudo HPC2002 (COSMOS), os respondedores nulos prévios com pontuação F0-F2 na escala METAVIR da fibrose, ou doentes sem tratamento prévio e respondedores nulos prévios com pontuação F3-F4 na escala METAVIR da fibrose e doença hepática compensada receberam simeprevir + sofosbuvir, com ou sem ribavirina, durante 12 ou 24 semanas (ver tabela 11). Os 167 doentes incluídos tinham uma idade mediana de 57 anos (intervalo de 27 a 70 anos; com 5% acima de 65 anos); 64% eram do sexo masculino; 81% eram Caucasianos, 19% Negros ou Afro-americanos e 21% Hispânicos; 37% tinham um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; a mediana do nível basal de ARN VHC foi 6,7 log<sub>10</sub> UI/ml; 75% não apresentava cirrose (pontuação F0-3 na escala METAVIR da fibrose) e 25% apresentava cirrose (pontuação F4 na escala METAVIR da fibrose); 78% tinham VHC genótipo 1a dos quais 45% tinham Q80K a nível basal, e 22% tinham VHC genótipo 1b; 86% apresentavam alelos *IL28B* não-CC (CT ou TT); 76% eram respondedores nulos prévios ao peginterferão alfa e ribavirina e 24% sem tratamento prévio.

A tabela 14 apresenta as taxas de resposta de doentes sem cirrose (pontuação na escala METAVIR F0-3) a receber 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir com ou sem ribavirina; a extensão do tratamento para 24 semanas não aumentou as taxas de resposta em comparação com as 12 semanas de tratamento. A utilização de ribavirina e estado de tratamento prévio (sem tratamento prévio e respondedores nulos prévios) não influenciou o resultado do tratamento. A taxa de SVR12 global foi semelhante em doentes a receber simeprevir + sofosbuvir com ou sem ribavirina. As taxas de resposta para doentes com cirrose (pontuação na escala METAVIR F4) a receber 12 ou 24 semanas de simeprevir + sofosbuvir são apresentadas na tabela 15.

**Tabela 14: Resultado do tratamento em doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC sem cirrose a receber 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir, com ou sem ribavirina (estudo HPC2002)**

Resultado do tratamento	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 43 % (n/N)
RVS12	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Resultado em doentes sem RVS12</b>		
Falência durante o tratamento <sup>1</sup>	0% (0/21)	0% (0/43)
Recidiva virológica <sup>2</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> Taxas de recidiva virológica são calculadas com um denominador de doentes ARN VHC indetetável no FDT e com pelo menos uma avaliação de seguimento do ARN VHC.

**Tabela 15: Resultado do tratamento em doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC com cirrose a receber 12 ou 24 semanas simeprevir + sofosbuvir, com ou sem ribavirina (estudo HPC2002)**

Resultado do tratamento	12 semanas		24 semanas	
	simeprevir + sofosbuvir  N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina  N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir  N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin  N = 13 % (n/N)
RVS12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Resultado para doentes sem RVS12</b>				
Falência durante o tratamento <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Recidiva virológica <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> O único doente com falência durante o tratamento interrompeu o tratamento devido a um acontecimento adverso.

<sup>2</sup> As taxas de recidiva virológica são calculadas com um denominador de doentes com ARN VHC indetetável no FDT e com pelo menos uma avaliação de seguimento ARN VHC.

#### *Eficácia nos adultos com VHC genótipo 4*

No estudo HPC2014 (OSIRIS), os doentes receberam simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas (doentes sem cirrose) ou 12 semanas (doentes com ou sem cirrose) (ver tabela 11). Os 63 doentes incluídos tinham uma mediana de idades de 51 anos (intervalo de 24 a 68 anos; com 2% acima dos 65 anos); 54% eram do sexo masculino; 43% apresentavam um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; a mediana do nível basal de ARN VHC foi 6,01 log<sub>10</sub> UI/ml; 37% apresentavam cirrose; 30% tinham VHC genótipo 4a, e 56% VHC genótipo 4c ou 4d; 79% tinham alelos *IL28B* não-CC (CT ou TT), 52% não tinham tratamento prévio e 48% tinham sido sujeitos a tratamento prévio.

No estudo HPC3021 (PLUTO), os doentes receberam simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas (ver tabela 11). Os 40 doentes incluídos tinham uma mediana de idade de 51 anos (intervalo de 29 a 69 anos; com 5% acima dos 65 anos); 73% eram do sexo masculino; 18% apresentavam um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; a mediana do nível basal de ARN VHC foi de 6,35 log<sub>10</sub> UI/ml; 18% tinham cirrose; 25% tinham VHC genótipo 4a, e 73% VHC genótipo 4d; 85% tinham alelos *IL28B* não-CC (CT ou TT); 33% não tinham tratamento prévio, e 68% tinham sido sujeitos a tratamento prévio.

A taxa de RVS12 global para doentes sem cirrose a receber 8 semanas de simeprevir + sofosbuvir foi de 75% (15/20); todos os doentes que não atingiram RVS12 tiveram recidiva virológica (25%; 5/20). Todos os doentes com ou sem cirrose a receber 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir atingiram RVS12 (tabela 16).

**Tabela 16: Resultado do tratamento em doentes infetados pelo genótipo 4 do VHC a receber 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir (estudos HPC2014 e HPC3021)**

Resultado do tratamento	Estudo HPC2014 N = 43 % (n/N)	Estudo HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>RVS12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
sem cirrose	100% (20/20)	100% (33/33)
com cirrose	100% (23/23)	100% (7/7)

*Simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina*

A eficácia de simeprevir em associação com peginterferão alfa e ribavirina foi avaliada em doentes infetados com VHC genótipo 1 ou 4, com ou sem co-infecção VIH-1, sem tratamento prévio ou com tratamento prévio (após terapêutica anterior baseada em interferão) (tabelas 17 e 18).

**Tabela 17: Estudos realizados com simeprevir + peginterferão alfa + ribavirina: população e resumo do desenho do estudo**

Estudo <sup>1</sup>	População	Número de doentes incluídos	Resumo do desenho do estudo
C208 - C216 (QUEST-1e QUEST-2; Fase 3)	Genótipo 1, doentes sem tratamento prévio, com cirrose compensada ou sem cirrose	785	12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 ou 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>Grupo controlo:</u> 48 semanas de placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; Fase 3)	Genótipo 1, recidivantes anteriores <sup>2</sup> , com cirrose compensada ou sem cirrose	393	
C206 (ASPIRE; Fase 2)	Genótipo 1, doentes com tratamento prévio <sup>4</sup> , com cirrose compensada ou sem cirrose	462	12, 24 ou 48 semanas SMV em associação com 48 semanas peg-IFN-alfa + RBV; <u>Grupo controlo:</u> 48 semanas placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Fase 3)	Genótipo 1, doentes sem tratamento prévio ou com tratamento prévio <sup>4</sup> , doentes co-infetados pelo VHC/VIH-1, com cirrose compensada ou sem cirrose	106	<u>Doentes sem tratamento prévio ou recidivantes prévios sem cirrose:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 ou 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>doentes não respondedores prévios (respondedores parciais e nulos) sem cirrose e todos os doentes sem tratamento prévio e com tratamento prévio com cirrose:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Fase 3)	Genótipo 4, doentes sem tratamento prévio ou com tratamento prévio <sup>4</sup> , com cirrose compensada ou sem cirrose	107	<u>Doentes sem tratamento prévio ou recidivantes anteriores:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 ou 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>doentes não respondedores anteriores (respondedores parciais e nulos):</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferão alfa; RBV = ribavirina (dose de ribavirina administrada duas vezes ao dia baseada no peso corporal, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina); SMV = simeprevir.

<sup>1</sup> Dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, excepto para os estudos C212 e HPC3011 os quais foram abertos, braço único.

<sup>2</sup> Recidivantes após terapêutica anterior baseada no interferão.

<sup>3</sup> A duração global do tratamento com peg-IFN-alfa e RBV foi orientada pela resposta. A duração total planeada do tratamento do VHC foi de 24 semanas se o seguinte critério de terapêutica guiada pela resposta definida no protocolo durante o tratamento, fosse alcançado: ARN VHC < 25 UI/ml detectável ou indetectável à semana 4 E ARN VHC indetectável à semana 12. As regras de interrupção do tratamento para a terapêutica para o VHC foram utilizadas para assegurar que os doentes com resposta virológica inadequada durante o tratamento interrompessem o tratamento no tempo certo.

<sup>4</sup> Incluem recidivantes, respondedores parciais e nulos ao tratamento prévio com peginterferão e ribavirina.

**Tabela 18: Estudos realizados com simeprevir + peginterferão alfa + ribavirin: características demográficas e basais**

	<b>Agrupados C208 e C216 N = 785</b>	<b>HPC3007 N = 393</b>	<b>C206 N = 462</b>	<b>C212<sup>1</sup> N = 106</b>	<b>HPC3011 N = 107</b>
<b>Idade (anos)</b>					
mediana (intervalo)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% acima dos 65 anos	2%	3%	3%	2%	5%
<b>Sexo masculino</b>	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Raça</b>					
Caucasiana	91%	94%	93%	82%	72%
Negra/Afro-americana	7%	3%	5%	14%	28%
Asiática	1%	2%	2%	1%	-
Hispânica	17%	7%	-	6%	7%
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Níveis basais de ARN VHC > 800.000 UI/ml	78%	84%	86%	86%	60%
<b>Pontuação na escala METAVIR da fibrose</b>					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>Genótipo IL28B</b>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>HCV geno/subtipo e presença basal de polimorfismo Q80K no VHC genótipo 1a</b>					
VHC genótipo 1a com Q80K	48%	42%	41%	82%	-
VHC genótipo 1b	34%	31%	27%	34%	-
VHC genótipo 1a - 4d	51%	58%	58%	17%	-
VHC genótipo 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
<b>História de tratamento prévio</b>					
Sem tratamento prévio	100%	-	-	50%	33%
Com tratamento prévio <sup>2</sup>	-				
Recidivante prévio		100%	40%	14%	21%
Respondedor parcial prévio		-	35%	9%	9%
Respondedor nulo prévio		-	25%	26%	37%

<sup>1</sup> doentes co-infectados VHC/VIH-1.

<sup>2</sup> Com tratamento prévio a tratamento anterior com peginterferão e ribavirina.



*Eficácia em doentes sem tratamento prévio com infeção pelo genótipo 1 do VHC  
Estudo C208 (QUEST 1) e estudo C216 (QUEST 2)*

Nos estudos C208 (QUEST-1) e C216 (QUEST-2), os doentes sem tratamento prévio receberam simeprevir (150 mg uma vez ao dia) + peginterferão alfa + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ou 36 semanas adicionais de peginterferão alfa + ribavirina (ver tabelas 17 e 18). No estudo C208, todos os doentes receberam peginterferão alfa-2a; no estudo C216, 69% dos doentes receberam peginterferão alfa-2a e 31% receberam peginterferão alfa-2b.

A tabela 19 apresenta as taxas de resposta nos doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC sem tratamento prévio.

**Tabela 19: Resultado do tratamento em doentes sem tratamento prévio infetados pelo genótipo 1 do VHC (dados agrupados dos estudos C208 e C216)**

<b>Resultado do tratamento</b>	<b>simeprevir + peginterferão + ribavirina N = 521 % (n/N)</b>	<b>placebo + peginterferão + ribavirina N = 264 % (n/N)</b>
<b>RVS12 global</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Resultado para doentes sem RVS12</b>		
Falência durante o tratamento	8% (42/521)	33% (87/264)
Recidiva virológica <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Taxas de RVS12 para subgrupos selecionados</b>		
<b>Fibrose METAVIR pontuação</b>		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<b>IL28B genótipo</b>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
<b>VHC geno/subtipo e presença de polimorfismo Q80K no VHC genótipo 1a</b>		
Genótipo 1 <sup>a</sup>	75% (191/254)	47% (62/131)
com Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
sem Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genótipo 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

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

<sup>2</sup> As taxas de recidiva virológica são calculadas com um denominador de doentes com ARN VHC indetetável no FDT real. Inclui 4 doentes tratados com simeprevir que sofreram uma recidiva após a RVS12.

Oitenta e oito por cento (459/521) dos doentes tratados com simeprevir foram elegíveis para uma duração total do tratamento de 24 semanas; nestes doentes a taxa de SVR12 foi de 88%.

Setenta e nove por cento (404/509) dos doentes tratados com simeprevir tiveram ARN VHC indetetável na semana 4; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 90%. A proporção de doentes tratados com simeprevir com ARN VHC < 25 UI/ml detetável na semana 4 foi de 14% (70/509); 67% atingiram uma RVS12.

Na análise agrupada dos estudos C208 e C216, 69% (58/84%) dos doentes tratados com simeprevir infetados pelo VHC genótipo 1a com polimorfismo Q80K no nível basal foram elegíveis para uma duração total de tratamento de 24 semanas; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 78%. Sessenta e cinco por cento (53/81) dos doentes tratados com simeprevir infetados pelo VHC genótipo 1a com polimorfismo Q80K tiveram ARN VHC indetetável na semana 4; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 79%.

As taxas de RVS12 foram superiores, de forma estatisticamente significativa, nos doentes a receberem simeprevir com peginterferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2b e ribavirina (88% e 78%,

respetivamente) em comparação com os doentes a receberem placebo com peginterferão alfa-2a ou peginterferão alfa-2b e ribavirina (62% e 42%, respetivamente) (estudo C216).

*Eficácia em doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC com tratamento prévio*

No estudo HPC3007 (PROMISE), os doentes que recidivaram após terapêutica anterior baseada em interferão receberam simeprevir (150 mg uma vez ao dia) + peginterferão alfa 2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ou 36 semanas adicionais de peginterferão alfa 2a + ribavirina (ver tabelas 17 e 18).

No estudo C206 (ASPIRE), os doentes que falharam a terapêutica anterior com peginterferão alfa/ribavirina receberam 12, 24 ou 48 semanas de simeprevir (100 mg ou 150 mg uma vez ao dia) em associação com 48 semanas de peginterferão alfa-2a + ribavirina (ver tabelas 17 e 18).

A tabela 20 apresenta as taxas de resposta dos doentes com infeção pelo VHC genótipo 1 com tratamento prévio. A tabela 21 apresenta as taxas de RVS para subgrupos selecionados para o estudo HPC3007.

**Tabela 20: Resultado do tratamento em doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC com tratamento prévio<sup>1</sup> (estudos HPC3007 e C206)**

Resultado do Tratamento	Estudo HPC3007		Estudo C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 semanas % (n/N)	placebo % (n/N)
<b>RVS<sup>2</sup></b>				
Recidivantes prévios	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Respondedores parciais prévios	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Respondedores nulos prévios	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Resultados em doentes sem RVS</b>				
Falência durante o tratamento				
Recidivantes prévios	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Respondedores parciais prévios	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Respondedores nulos prévios	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
<b>Recidiva virológica<sup>5</sup></b>				
Recidivantes prévios	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Respondedores parciais prévios	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Respondedores nulos prévios	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

<sup>1</sup> Com tratamento prévio anterior com peginterferão e ribavirina.

<sup>2</sup> RVS: RVS12 para o estudo HPC3007 e RVS24 para o estudo C206.

<sup>3</sup> p < 0,001.

<sup>4</sup> Estudo

<sup>5</sup> Taxas de recidiva virológica foram calculadas com um denominador de doentes com ARN VHC indetetável no FDT e com pelo menos uma avaliação de seguimento do ARN VHC. Estudo HPC3007: inclui 5 doentes tratados com simeprevir que sofreram recidiva após RVS12.

**Tabela 21: Taxas RVS12 para subgrupos selecionados (estudo HPC3007)**

Subgrupo	simeprevir + peginterferão + ribavirina % (n/N)	placebo + peginterferão + ribavirina % (n/N)
Pontuação da escala METAVIR da fibrose		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Genótipo <i>IL28B</i>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
VHC geno/subtipo e presença de polimorfismo Q80K no genótipo 1a do VHC		
Genótipo 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
com Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
sem Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genótipo 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

No estudo HPC3007, 93% (241/260) dos doentes tratados com simeprevir foram elegíveis para uma duração total do tratamento de 24 semanas; nestes doentes, a taxa de RVS12 foi de 83%.

Setenta e sete por cento (200/259) dos doentes tratados com simeprevir tinham ARN VHC indetetável na semana 4; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 87%. A proporção de doentes tratados com simeprevir com ARN VHC < 25 UI/ml detetável na semana 4 foi de 18% (70/259); 60% atingiram uma RVS12.

No estudo HPC3007, 80% (24/30) dos doentes infetados pelo VHC genótipo 1a com polimorfismo Q80K no nível basal tratados com simeprevir foram elegíveis para uma duração total de tratamento de 24 semanas; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 58%. Quarenta e cinco por cento (13/29) dos doentes infetados pelo VHC genótipo 1a com polimorfismo Q80K no nível basal tratados com simeprevir tiveram ARN VHC indetetável na semana 4; nestes doentes a taxa de RVS12 foi de 77%.

*Eficácia em doente com infeção concomitante pelo genótipo 1 do VHC e pelo VIH-1*

No estudo C212, os doentes coinfectados pelo VIH-1 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 adicionais com peginterferão alfa-2a + ribavirina (ver tabelas 17 e 18). Oitenta e oito por cento (n = 93) dos doentes estavam em tratamento para o VIH, sendo o mais comum 2 NRTIs com raltegravir. A contagem basal mediana das células CD4+ em doentes a receberem terapêutica antirretroviral altamente ativa (HAART) foi de 561 x 10<sup>6</sup> células/ml (intervalo: 275-1,407 x 10<sup>6</sup> células/ml).

A tabela 22 apresenta as taxas de resposta em doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC com coinfeção pelo VIH-1.

**Tabela 22: Resultado do tratamento em doentes infetados pelo genótipo 1 do VHC com coinfeção pelo VIH-1 (estudo C212)**

Resultado do tratamento	Doentes sem tratamento prévio N = 53 % (n/N)	Recidivantes anteriores N = 15 % (n/N)	Respondedores parciais anteriores N = 10 % (n/N)	Respondedores nulos anteriores N = 28 % (n/N)
<b>RVS12</b>	79% (42/53) <sup>1</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>1</sup>
<b>Resultado para doentes sem RVS12</b>				
Falência durante o tratamento	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recidiva virológica <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)

<b>Taxas de RVS12 para grupos selecionados</b>				
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)

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

<sup>2</sup> As taxas de recidiva virológica são calculadas com o denominador de doentes com ARN VHC indetetável 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 36% (10/28) dos doentes sem tratamento prévio, recidivantes anteriores, respondedores parciais anteriores e respondedores nulos anteriores tratados com simeprevir tinham ARN VHC indetetável 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  $\geq 200$  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)**

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

<sup>1</sup> 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 supratéutica de 350 mg, uma vez por dia.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu 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 microssomas 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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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<sub>max</sub> 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 classe B) e 5,2 vezes superior em indivíduos não infetados pelo VHC com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe 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 classe B ou C). OLYSIO não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh classe 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 sistémicas 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 UVA, 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 detetado 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 6.6).

## **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/polietileno/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 International 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>.

## **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 liberação 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 EURD), 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:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
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**

## **A. ROTULAGEM**

**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**

Manter 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**

olysio 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**

## 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, sirolímus ou tacrolímus para diminuir a resposta imunitária ou prevenir a falência do transplante de órgãos
- sildenafil ou tadalafil para tratar a “hipertensão arterial pulmonar”
- midazolam ou triazolam (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 (fotosensibilidade)
- 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 (fotosensibilidade)
- 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 mono-hidratada, 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 'TMC435 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**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Sverige  
Tlf: +46 8 407 64 30

**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 81 00

**France**

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

**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.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Sverige  
Tlf: +46 8 407 64 30

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 407 64 30

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Ruotsi/Sverige  
Puh/Tel: +46 8 407 64 30

**Sverige**

Medivir AB  
Blasieholmsgatan 2  
SE-111 48 Stockholm  
Tel: +46 8 407 64 30

**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>.