

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OLYSIO 150 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 78,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli)

Valkoinen gelatiinikapseli, jonka pituus on noin 22 mm, merkintä "TMC435 150" mustalla painovärillä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

OLYSIO on tarkoitettu yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen hepatiitti C:n (CHC) hoitoon aikuisilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Tietoa hepatiitti C-viruksen (HCV) genotyyppikohtaisesta vaikutuksesta on kohdissa 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

OLYSIO-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt CHC:n hoitoon.

Annostus

Suosittelava OLYSIO-annos on yksi 150 mg:n kapseli kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

OLYSIOta on käytettävä yhdessä muiden CHC:n hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.1). Kun harkitaan OLYSIO-yhdistelmähoitoa peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa HCV-genotyyppiin 1a potilailla, NS3 Q80K polymorfia pitäisi testata ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Katso myös OLYSIO:n kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenveto.

Suosittelavat samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet ja OLYSIO-yhdistelmähoidon kesto on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1: OLYSIO:n ja sofosbuviriin yhdistelmähoidon suositeltava kesto ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia HCV-genotyypin 1 tai 4 potilailla

Potilasryhmä	Hoidon kesto
Potilaat, joilla ei ole maksakirroosia	12 viikkoa OLYSIOta + sofosbuviriia
Potilaat, joilla on maksakirroosi ¹	24 viikkoa OLYSIOta + sofosbuviriia tai 12 viikkoa OLYSIOta + sofosbuviriia + ribaviriinia ² 12 viikkoa OLYSIOta + sofosbuviriia (ilman ribaviriinia) on harkittavissa oleva vaihtoehto potilailla, joilla taudin kliininen etenemisriski on alhainen ja joilla on tämän jälkeen muita uudelleenhoitovaihtoehtoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

¹ HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla, joilla on maksakirroosi, voidaan harkita Q80K-polymorfian testaamista ennen OLYSIO:n ja sofosbuviriin yhdistelmähoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

² Ribaviriinin vuorokausiannos perustuu potilaan painoon (< 75 kg = 1 000 mg ja ≥ 75 kg = 1 200 mg), ja lääke annetaan suun kautta kahtena jaettuna annoksena ruoan kanssa; ks. myös ribaviriinin valmisteyhteenveto.

Taulukko 2: OLYSIO:n sekä peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidon¹ suositeltava kesto HCV-genotyypin 1 tai 4 potilailla

Potilasryhmä	Hoidon kesto
Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin uudelleen sairastuneet ²	
kirroottiset ja ei-kirroottiset potilaat, joilla ei ole samanaikaista HIV-infektiota	24 viikkoa ³
ei-kirroottiset potilaat, joilla on samanaikainen HIV-infektio	OLYSIO-hoito on aloitettava yhdessä peginterferoni alfan + ribaviriinin kanssa, ja hoitoa on jatkettava 12 viikon ajan, minkä jälkeen on otettava vielä 12 viikon ajan peginterferoni alfaa + ribaviriinia.
kirroottiset potilaat, joilla on samanaikainen HIV-infektio	48 viikkoa ³
	OLYSIO-hoito on aloitettava yhdessä peginterferoni alfan + ribaviriinin kanssa, ja hoitoa on jatkettava 12 viikon ajan, minkä jälkeen on otettava vielä 36 viikon ajan peginterferoni alfaa + ribaviriinia.
Aiemmin hoitoon vastaamattomat (mukaan lukien osittain vastanneet ja vastaamattomat) ²	
kirroottiset tai ei-kirroottiset potilaat samanaikaisen HIV-infektion kanssa tai ilman sitä	48 viikkoa ³
	OLYSIO-hoito on aloitettava yhdessä peginterferoni alfan + ribaviriinin kanssa, ja hoitoa on jatkettava 12 viikon ajan, minkä jälkeen on otettava vielä 36 viikon ajan peginterferoni alfaa + ribaviriinia.

¹ Kun harkitaan OLYSIO-yhdistelmähoitoa peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa HCV-genotyypin 1a potilailla, NS3 Q80K polymorfia tulisi testata ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

² Aiemman interferonihoidon (pegyloitu tai pegyloimaton) jälkeen, ribaviriinin kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.1).

³ Suositeltava hoidon kesto edellyttäen, että potilas ei täytä hoidon lopettamisen kriteerejä (ks. taulukko 3).

Taulukossa 3 on annettu hoidon lopettamista koskevat ohjeet HCV-RNA-tasojen perusteella viikoilla 4, 12 ja 24 potilailla, jotka saavat OLYSIOta, peginterferoni alfaa ja ribaviriinia.

Hoidon lopettaminen potilailla, joilla hoidon aikainen virologinen vaste on riittämätön

OLYSIO yhdessä sofosbuviriin kanssa

OLYSIO:n ja sofosbuviriin yhdistelmähoidolle ei ole virologisia lopettamisohjeita.

OLYSIO yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

Potilailla, joilla hoidonaikainen virologinen vaste on riittämätön, pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen (SVR) saavuttaminen on epätodennäköistä, minkä vuoksi hoidon lopettaminen on heidän osaltaan suositeltavaa. Hoidon lopettamista koskevat HCV-RNA-raja-arvot (ts. hoidon lopettamisedot) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Hoidon lopettamisohjeet OLYSIOta, peginterferoni alfaa ja ribaviriinia saavilla potilailla, joilla hoidonaikainen virusvaste on riittämätön

HCV-RNA	Toimenpide
Hoitoviikko 4: ≥ 25 IU/ml	Lopeta OLYSIO, peginterferoni alfa ja ribaviriini
Hoitoviikko 12: ≥ 25 IU/ml ¹	Lopeta peginterferoni alfa ja ribaviriini (OLYSIO-hoito on päättynyt viikon 12 kohdalla)
Hoitoviikko 24: ≥ 25 IU/ml ¹	Lopeta peginterferoni alfa ja ribaviriini

¹ HCV-RNA on suositeltavaa arvioida uudelleen, jos HCV-RNA on ≥ 25 IU/ml HCV-RNA:n oltua aiemmin alle mittausrajan, jotta HCV-RNA-tasot voidaan vahvistaa ennen HCV-hoidon lopettamista.

OLYSIO-annostelun muuttaminen tai keskeyttäminen

Hoidon epäonnistumisen estämiseksi OLYSIO-annosta ei saa pienentää tai hoitoa keskeyttää. Jos OLYSIO-hoito keskeytetään haittavaikutusten tai riittämättömän hoidonaikaisen virusvasteen vuoksi, OLYSIO-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Annostelun muuttaminen tai OLYSIO:n kanssa käytettävien lääkevalmisteiden keskeyttäminen CHC:n hoidossa

Jos haittavaikutukset, jotka potentiaalisesti liittyvät OLYSIO:n kanssa käytettäviin lääkevalmisteisiin CHC:n hoidossa, edellyttävät lääkevalmisteen (lääkevalmisteiden) annostelun muuttamista tai keskeyttämistä, katso näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa annetut ohjeet.

Jos OLYSIO:n kanssa käytettävät muut lääkevalmisteet lopetetaan pysyvästi CHC:n hoidossa mistä tahansa syystä, myös OLYSIO on lopetettava. Kun ribaviriini on lisätty OLYSIO:n ja sofosbuviriin yhdistelmähoitoon ja ribaviriini on keskeytettävä, OLYSIO-hoitoa voidaan jatkaa sofosbuviriin kanssa ilman ribaviriinia (ks. kohta 5.1).

Ottamatta jäänyt annos

Jos OLYSIO-annos jää ottamatta ja potilas huomaa tämän 12 tunnin kuluessa normaalista annosteluajankohdasta, potilaan on otettava väliin jäänyt OLYSIO-annos ruoan kera mahdollisimman nopeasti ja otettava tämän jälkeen seuraava OLYSIO-annos normaalin aikataulun mukaisesti.

Jos OLYSIO-annos on ottamatta yli 12 tunnin kuluttua normaalista annosteluajankohdasta, potilas ei saa ottaa väliin jäänyttä OLYSIO-annosta vaan hänen on otettava seuraava OLYSIO-annos ruoan kera normaalin aikataulun mukaisesti.

Eritvisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

OLYSIO:n turvallisuudesta ja tehokkuudesta yli 65-vuotiailla potilailla ei ole riittävästi tietoa.

OLYSIO:n turvallisuudesta ja tehokkuudesta yli 75-vuotiailla potilailla ei ole tietoa. OLYSIO-annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

OLYSIO-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Simepreviirialtistuksen on havaittu olleen tavanomaista suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. OLYSIOta ei ole tutkittu HCV-infektiopotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai pitkälle edennyt munuaissairaus, mukaan lukien hemodialyysiä tarvitsevat potilaat. Koska simepreviirialtistus saattaa suurentaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla HCV-infektiopotilailla, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta suunniteltaessa OLYSIO-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

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

Maksan vajaatoiminta

OLYSIO-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). OLYSIOta ei suositella keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B tai C) sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Rotu

Annosta ei tarvitse muuttaa rodun mukaan (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

OLYSION turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla. Tietoja ei ole saatavilla.

HCV/HI-virustyyppi 1 (HIV-1) -koinfektio

OLYSIO-annosta ei tarvitse muuttaa HCV/HIV-1-koinfektiopotilailla (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

OLYSIO yhdessä sofosbuviriin kanssa: HCV/HIV-1-koinfektiopotilaita on hoidettava yhtä kauan kuin HCV-monoinfektiopotilaita.

OLYSION käyttö peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa: HCV/HIV-1 koinfektiopotilaita tulee hoitaa yhtä pitkään kuin HCV-monoinfektiopotilaita, lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla on maksakirroosi. Näiden potilaiden tulisi saada 36 viikon ajan peginterferoni alfaa ja ribaviriinia 12 viikon OLYSIO-, peginterferoni alfa- ja ribaviriinihoidon jatkeeksi. Kokonaishoitoaika on täten 48 viikkoa.

Katso kohdista 4.4 ja 4.5 tiedot merkityksellistä yhteisvaikutuksista retroviruslääkkeiden kanssa.

Antotapa

OLYSIO on otettava suun kautta kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2). Kapseli on nielaistava kokonaisena.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

OLYSION tehoa ei ole tutkittu genotyyppin 2, 3, 5 tai 6 HCV-potilailla; siksi OLYSIOta ei tulisi käyttää näillä potilailla (ks. kohta 5.1).

OLYSIOta ei saa antaa monoterapiana, ja sitä on määrättävä yhdessä muiden CHC:n hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa.

Tutustu samanaikaisesti määrättävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin ennen OLYSIO-hoitoa. Näiden lääkevalmisteiden varoitukset ja varotoimet koskevat myös niiden käyttöä OLYSIO-yhdistelmähoidossa.

Kliinisiä tietoja ei ole OLYSION käyttämisestä uudelleen potilailla, joilla HCV:n NS3-4A-proteasiin estäjään perustuva hoito on epäonnistunut (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

Maksan dekompenzaatio ja maksan vajaatoiminta

OLYSION markkinoille tulon jälkeen sen yhdistelmäkäytössä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa sekä sen yhdistelmäkäytössä sofosbuviriin kanssa on raportoitu maksan dekompenzaatiota ja maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Syy-yhteyttä on vaikea varmistaa perussairautena sairastetun pitkälle edenneen maksasairauden vuoksi, mutta mahdollista riskiä ei voida sulkea pois.

Jos potilaalla on suuri maksan dekompensoitumisen tai maksan vajaatoiminnan riski, maksan toimintakokeita pitää seurata ennen OLYSIO-yhdistelmähoitoa sekä kliinisen tarpeen mukaan OLYSIO-yhdistelmähoidon aikana.

Maksan vajaatoiminta

OLYSIOta ei suositella keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B tai C) sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Vaikea-asteinen bradykardia ja johtoratakatkos

OLYSION käytössä yhdistelmänä sofosbuviriin kanssa ja käytettäessä samanaikaisesti amiodaronia on havaittu bradykardiaa. Tämän mekanismia ei ole varmistettu.

Tällaiset tapaukset voivat olla hengenvaarallisia, joten OLYSIOta yhdistelmänä sofosbuviriin kanssa käyttävät potilaat saavat käyttää amiodaronia vain, jos muut vaihtoehtoiset sydämen rytmihäiriölääkkeet eivät sovi potilaalle tai ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, kun OLYSIO-yhdistelmähoitoa sofosbuviriin kanssa aloitetaan. Jos potilaalla todetaan suuri bradyarytmiariski, häntä on seurattava jatkuvasti 48 tunnin ajan sopivassa hoitopaikassa.

Koska amiodaronin eliminaation puoliintumisaika on pitkä, potilasta on seurattava asianmukaisesti myös silloin, jos hän on lopettanut amiodaronihoidon viimeksi kuluneiden kuukausien aikana ja hänelle on tarkoitus aloittaa OLYSIO-hoito yhdistelmänä sofosbuviriin kanssa.

Kaikille OLYSIOta yhdistelmänä sofosbuviriin ja amiodaronin yhdistelmän kanssa käyttäville potilaille pitää kertoa myös bradykardian ja johtoratakatkoksen oireista riippumatta siitä, käyttäkö potilas muita sydämen syketaajuutta hidastavia lääkkeitä, ja potilasta on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti lääkärinhoitoon, jos tällaisia oireita ilmaantuu.

Hoitoa edeltävä NS3 Q80K -polymorfian testaus HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla

OLYSIO yhdessä sofosbuviriin kanssa

HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla, joilla on maksakirroosi, voidaan harkita NS3 Q80K-polymorfian testaamista ennen OLYSION ja sofosbuviriin yhdistelmähoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla, joilla ei ole maksakirroosia, NS3 Q80K -polymorfia ei heikentänyt simepreviriin ja sofosbuviriin yhdistelmähoidon tehoa suositellussa 12 viikon hoidossa (ks. kohta 5.1).

OLYSIO yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

Simepreviriin teho yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa on merkittävästi heikompi potilailla, joilla on hepatiitti C:n genotyyppi 1a ja NS3 Q80K -polymorfia, kuin potilailla, joilla on hepatiitti C:n genotyyppi 1a, mutta ei Q80K-polymorfiaa (ks. kohta 5.1). Q80K-polymorfian testaaminen potilailla, joilla on HCV-genotyyppi 1a, on erittäin suositeltavaa harkittaessa OLYSIO-hoitoa yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa. Vaihtoehtoista hoitoa on harkittava potilailla, joilla on HCV-genotyyppi 1a ja Q80K-polymorfia, tai tapauksissa, joissa testaaminen ei ole mahdollista.

Samanaikainen antaminen muiden suoravaikutteisten HCV-viruslääkkeiden kanssa

OLYSIOta saa antaa samanaikaisesti muiden suoravaikutteisten viruslääkkeiden kanssa vain, jos hyödyt katsotaan saatavilla olevien tietojen perusteella riskejä suuremmiksi. Tiedot ovat riittämättömät OLYSION käytön tukemiseen yhdessä telapreviriin tai bopreviriin kanssa. Näiden HCV-proteasiin estäjien oletetaan olevan ristiresistenttejä ja samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. myös kohta 4.5).

OLYSIO yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan simepreviriä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin kanssa, havaittiin numeerisesti matalammat SVR12-arvot ja heillä havaittiin myös useammin virusläpimurto ja virologinen relapsi verrattuna potilaisiin, jotka saivat OLYSIOta yhdessä peginterferoni alfa-2a:n ja ribaviriinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Raskaus ja ehkäisy

OLYSIOta tulee käyttää raskauden aikana tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat. Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).

Samanaikaisesti annettaviin lääkevalmisteisiin sovellettavia raskautta ja ehkäisyä koskevia vasta-aiheita ja varoituksia sovelletaan myös niiden käyttöön OLYSIO-yhdistelmähoitossa.

Ribaviriini voi aiheuttaa altistuneelle sikiölle syntymävikoja ja/tai kuoleman. Siksi naispotilaiden ja miespotilaiden naispuolisten kumppanien on huolehdittava äärimmäisen hyvin raskauden ehkäisystä (ks. kohta 4.6).

Valoherkkyys

Valoherkkyysreaktioita on havaittu käytettäessä OLYSIOta yhdistelmähoitona (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava valoherkkyysreaktioiden riskistä ja siitä, että OLYSIO-hoidon aikana on tärkeää suojautua asianmukaisesti auringonvalolta. OLYSIO-hoidon aikana on vältettävä liiallista altistumista auringonvalolle ja ruskettavien laitteiden käyttöä. Jos valoherkkyysreaktioita ilmenee, OLYSIO-hoidon keskeyttämistä tulee harkita ja potilaita on tarkkailtava, kunnes reaktio on hävinnyt.

Ihottuma

Ihottumaa on havaittu käytettäessä OLYSIOta yhdistelmähoitona (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea ihottuma, on tarkkailtava ihottuman mahdollisen etenemisen varalta, mukaan lukien limakalvoilla näkyvät merkit tai systeemiset oireet. Jos ihottuma on vaikeaa, OLYSIO:n ja muiden samanaikaisten CHC:n hoitoon käytettävien lääkeaineiden käyttö on lopetettava ja potilasta on tarkkailtava, kunnes oireet ovat hävinneet.

Laboratoriotestaus OLYSIO-, peginterferoni alfa- ja ribaviriinihoidon aikana

HCV-RNA-tasoa on seurattava viikoilla 4 ja 12 sekä siten kuin on kliinisesti aiheellista (ks. myös hoidon kestoja koskevat ohjeet ja lopettamisedot; kohta 4.2). HCV-RNA-tasojen seurantaan hoidon aikana on suositeltavaa käyttää herkkää kvantitatiivista HCV-RNA-määrittystä.

Katso peginterferoni alfan ja ribaviriinin valmisteyhteenvedoista hoitoa edeltävät, hoidonajaiset ja hoidon jälkeiset laboratoriotestausvaatimukset, kuten hematologiaa, biokemiaa (mukaan lukien maksaentsyymit ja bilirubiini) ja raskaustestausta koskevat vaatimukset.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

OLYSIO:n antamista samanaikaisesti sellaisten aineiden kanssa, jotka estävät tai indusoivat sytokromi P450 3A:ta (CYP3A4) kohtalaisesti tai voimakkaasti, ei suositella, sillä tämä voi pienentää tai suurentaa simepreviirialtistusta merkittävästi.

Katso tiedot yhteisvaikutuksista lääkevalmisteiden kanssa kohdasta 4.5.

Samanaikainen hepatiitti B -virus (HBV) -infektio

Suoravaikutteisten viruslääkkeiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista joissakin tapauksissa, joista osa on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. HBV/HCV-koinfektiopotilailla on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hallittava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Elinsiirtopotilaat

OLYSIO:n ja siklosporiinin yhteiskäyttöä ei suositella, koska se johtaa merkityksellisesti suurempaan simepreviirialtistukseen perustuen väliaikatietoihin käynnissä olevasta vaiheen 2 tutkimuksesta HCV-infektioituneilla maksansiirtopotilailla (ks. kohta 4.5).

OLYSIO-kapselien apuaine

OLYSIO-kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat simepreviirialtistukseen

Ensisijainen simepreviirin biotransformaatioon osallistuva entsyymi on CYP3A4 (ks. kohta 5.2), ja muilla lääkevalmisteilla voi olla kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia simepreviirin farmakokinetiikkaan CYP3A4:n kautta. OLYSIO:n antaminen samanaikaisesti kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa voi lisätä merkittävästi simepreviirin plasma-altistusta, kun taas antaminen samanaikaisesti kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4-induktorien kanssa voi vähentää merkittävästi simepreviirin plasma-altistusta ja johtaa vaikutuksen heikkenemiseen (ks. taulukko 4). Siksi OLYSIO:ta ei ole suositeltavaa antaa samanaikaisesti sellaisten aineiden kanssa, jotka estävät tai indusoivat CYP3A4:ta kohtalaisesti tai voimakkaasti. Simepreviirin kertymistä maksaan välittää OATP1B1/3. OATP1B1/3:n estäjät, kuten eltrombopagi tai gemfibrosiili, voivat aiheuttaa simepreviirin plasmapitoisuuksien nousua.

Lääkevalmisteet, joihin simepreviirin käyttö vaikuttaa

Simepreviiri estää lievästi CYP1A2:n aktiivisuutta ja CYP3A4:n suolistoaktiivisuutta, mutta se ei vaikuta CYP3A4:n maksa-aktiivisuuteen. OLYSIO:n antaminen samanaikaisesti ensisijaisesti CYP3A4:n metaboloimien lääkevalmisteiden kanssa voi aiheuttaa näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien nousua (ks. taulukko 4). Simepreviiri ei vaikuta CYP2C9-, CYP2C19- tai CYP2D6-entsyymiin *in vivo*.

Simepreviiri estää OATP1B1/3-, P-gp- ja BCRP-kuljettajaproteiineja. OLYSIO:n antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OATP1B1/3, P-gp- ja BCRP-kuljettajaproteiinien substraatteja, voi aiheuttaa näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien nousua (ks. taulukko 4).

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua OLYSIO-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

Yhteisvaikutustaulukko

Simepreviirin ja valittujen lääkevalmisteiden todetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 4 (taulukko sisältää pienimmät neliölliset keskiarvot 90 %:n luottamusvälillä (90 % CI); nousu on ilmaistu merkillä "↑", lasku merkillä "↓" ja ei muutosta merkillä "↔").

Yhteisvaikutustutkimukset on toteutettu terveillä aikuisilla suositellulla 150 mg:n simepreviiriannoksella kerran vuorokaudessa, ellei toisin ole mainittu.

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet hoitoalueittain	Vaikutus lääketasoihin Pienin neliöllinen keskiarvo (90 % CI)	Samanaikaista antamista koskeva suositus
PIRISTYSAINEET		
Kofeiini 150 mg	kofeiini AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeiini C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeiini C _{min} ei tutkittu	Annosta ei tarvitse muuttaa.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini 0,25 mg	digoksiini AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksiini C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksiini C _{min} ei tutkittu (P-gp-kuljettajaproteiinin esto)	Digoksiinipitoisuuksia on seurattava ja käytettävä digoksiiniannoksen titraukseen halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Amiodaroni	Ei tutkittu. Amiodaronipitoisuudet saattavat suurentua hieman, kun amiodaroni otetaan suun kautta. (CYP3A4-suolistoentsyymien esto) Simepreviirin pitoisuuksien lievää nousua voi tapahtua, jos amiodaroni estää CYP3A4:ää.	<u>Sofosbuviriin sisällyttämättömän hoito:</u> Hoidossa pitää olla varovainen ja amiodaronin hoitovaikutuksen seuraamista ja/tai kliinistä (esim. EKG:n) seuranta suositellaan, kun amiodaroni otetaan suun kautta. <u>Sofosbuviriin sisältävä hoito:</u> Käytetään vain, jos muita vaihtoehtoja ei ole. Tarkkaa seuranta suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta käytetään yhdessä OLYSION ja sofosbuviriin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.4).
Disopyramidi Flekainidi Meksiletiini Propafenoni Kinidiini	Ei tutkittu. Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksien lievä kasvu voi olla odotettavaa, kun näitä lääkevalmisteita annetaan suun kautta. (CYP3A4-suolistoentsyymien esto)	Varovaisuutta on noudatettava, ja näiden rytmihäiriölääkkeiden hoidollinen valvonta ja/tai potilaiden kliininen seuranta (esim. EKG) on suositeltavaa annostelun tapahtuessa suun kautta.
ANTIAGOAGULANTIT		
Varfariini ja muut K-vitamiinin antagonistit	varfariini 10 mg: S-varfariini AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-varfariini C_{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-varfariini C_{min} ei tutkittu	Vaikka varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole odotettavissa muutoksia, INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu potentiaalisista maksan toiminnan muutoksista OLYSIO- hoidon aikana.
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien huomattava lasku on odotettavaa. (voimakas CYP3A4-induktio)	OLYSION antaminen samanaikaisesti näiden antikonvulsanttien kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tämä voi mitätöidä OLYSION hoitovaikutuksen.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Essitalopraami 10 mg kerran vuorokaudessa	essitalopraami AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ essitalopraami C_{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ essitalopraami C_{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ simepreviiri AUC 0,75 (0,68--0,83) ↓ simepreviiri C_{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ simepreviiri C_{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Annosta ei tarvitse muuttaa.

ANTIISTAMIINIIT		
Astemitsoli Terfenadiini	Ei tutkittu. Astemitsoli ja terfenadiini voivat aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä. Näiden antihistamiinien pitoisuuksien lievä kasvu voi olla odotettavaa. (CYP3A4-suolistoenstymmin esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti astemitsolin tai terfenadiinin kanssa ei ole suositeltavaa.
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Antibiootit – makrolidit (systeeminen antotapa)		
Atsitromysiini	Ei tutkittu. Atsitromysiinin eliminaatioreitin perusteella atsitromysiinilla ja simepreviirillä ei odoteta olevan lääkkeiden yhteisvaikutuksia.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Erytromysiini 500 mg kolme kertaa vuorokaudessa	erytromysiini AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromysiini C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromysiini C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ simepreviiri AUC 7,47 (6,41--8,70) ↑ simepreviiri C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ simepreviiri C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (sekä erytromysiini että simepreviiri estävät CYP3A4-entsyymejä ja P-gp-kuljettajaproteiinia)	OLYSION antaminen samanaikaisesti systeemisen erytromysiinin kanssa ei ole suositeltavaa.
Klaritromysiini Telitromysiini	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien nousu on odotettavaa. (voimakas CYP3A4-entsyymien esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti klaritromysiinin tai telitromysiinin kanssa ei ole suositeltavaa.
Sienilääkkeet (systeeminen antotapa)		
Itrakonatsoli Ketokonatsoli* Posakonatsoli	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien huomattava nousu on odotettavaa. (voimakas CYP3A4-entsyymien esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti systeemisen itrakonatsolin, ketokonatsolin tai posakonatsolin kanssa ei ole suositeltavaa.
Flukonatsoli Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien huomattava nousu on odotettavaa. (lievästä kohtalaiseen CYP3A4-entsyymien estoon)	OLYSION antaminen samanaikaisesti systeemisen flukonatsolin tai vorikonatsolin kanssa ei ole suositeltavaa.
Antimykobakteerilääkkeet		
Bedakviliini	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rifampisiini ¹ 600 mg kerran vuorokaudessa	rifampisiini AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampisiini C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampisiini C _{min} ei tutkittu 25-desasetyyli rifampisiini AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-desasetyyli rifampisiini C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-desasetyyli rifampisiini C _{min} ei tutkittu simepreviiri AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simepreviiri C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ simepreviiri C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (CYP3A4-entsyymien induktio)	OLYSION antaminen samanaikaisesti rifampisiinin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tämä voi mitätöidä OLYSION hoitovaikutuksen.

Rifabutiini Rifapentiini	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien huomattava lasku on odotettavaa. (CYP3A4-entsyymien induktio)	OLYSION antaminen samanaikaisesti rifabutiinin tai rifapentiinin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tämä voi mitätöidä OLYSION hoitovaikutuksen.
YSKÄNÄRSYTYSTÄ ESTÄVÄT LÄÄKKEET		
Dekstrometorfaani (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} ei tutkittu dekstrorfaani AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstrorfaani C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstrorfaani C _{min} ei tutkittu	Annosta ei tarvitse muuttaa.
KALSIUMINESTÄJÄT (suun kautta otettavat)		
Amlodipiini Bepридиili Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Nisoldipiini Verapamiili	Ei tutkittu. Suun kautta otettavien kalsiuminestäjien plasmapitoisuuksien kasvu voi olla odotettavaa. (CYP3A4-suolistoenstyymin ja P-gp-kuljettajaproteiinin esto) Simepreviirin pitoisuuksien lievää nousua voi tapahtua, jos amlodipiini estää CYP3A4:ää lievästi ja jos diltiatseemi ja verapamiili estävät CYP3A4:ää kohtalaisesti.	Kun näitä kalsiuminestäjiä annetaan suun kautta, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta ja tarkkailla potilaita kliinisesti.
GLUKOKORTIKOIDIT		
Deksametasoni (systeminen)	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien lasku on odotettavaa. (kohtalainen CYP3A4-entsyymien induktio)	OLYSION antaminen samanaikaisesti systeemisen deksametasonin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tämä voi mitätöidä OLYSION hoitovaikutuksen.
Budesonidi Flutikasoni Metyyliprednisoloni Prednisoni	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
GASTROINTESTINAALISET LÄÄKKEET		
Antasidit		
Alumiini- tai magnesiumhydroksidi Kalsiumkarbonaatti	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
H₂-reseptoriantagonistit		
Simetidiini Nitsatidiini Ranitidiini	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Propulsiiviset		
Sisapridi	Ei tutkittu. Sisapridi voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä. Sisapridin pitoisuuksien kasvu voi olla mahdollista. (CYP3A4-suolistoenstyymin esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti sisapridin kanssa ei ole suositeltavaa.

Protonipumpun estäjät		
Omepratsoli 40 mg	omepratsoli AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omepratsoli C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omepratsoli C _{min} ei tutkittu	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Dekslansopratsoli Esomepratsoli Lansopratsoli Pantopratsoli Rabepratsoli	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
HCV-LÄÄKKEET		
Virusseläkkeet		
Daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa	daklatasviiri AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklatasviiri C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklatasviiri C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ simepreviiri AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ simepreviiri C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ simepreviiri C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Daklatasviirin tai OLYSION annosta ei tarvitse muuttaa.
Ledipasviiri 30 mg kerran vuorokaudessa	ledipasviiri AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ledipasviiri C _{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ledipasviiri C _{min} ei tutkittu simepreviiri AUC 2,69 (2,44-2,96) ↑ simepreviiri C _{max} 2,61 (2,34-2,86) ↑ simepreviiri C _{min} ei tutkittu	Kun simepreviirin kanssa käytetään samanaikaisesti ledipasviiria, ledipasviirin ja simepreviirin pitoisuudet suurenevat. Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Sofosbuviri ² 400 mg kerran vuorokaudessa	sofosbuviri AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuviri C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuviri C _{min} ei tutkittu GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} ei tutkittu simepreviiri AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simepreviiri C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ simepreviiri C _{min} ei tutkittu	Farmakokineettisessä osatutkimuksessa havaittu sofosbuviri-altistus ei ole kliinisesti merkityksellistä.
KASVIROHDOSVALMISTEET		
Maarianohdake (<i>Silybum marianum</i>)	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien nousu on odotettavaa. (CYP3A4-entsyymien esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti maarianohdakkeen kanssa ei ole suositeltavaa.
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien huomattava lasku on odotettavaa. (CYP3A4-entsyymien induktio)	OLYSION antaminen samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien lääkkeiden kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tämä voi mitätöidä OLYSION hoitovaikutuksen.
HIV-LÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet – CCR5-antagonisti		
Maraviroki	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Kummankaan lääkkeen annostusta ei tarvitse muuttaa annettaessa OLYSIOta samanaikaisesti maravirokin kanssa.

Retroviruslääkkeet – integraasin estäjä		
Raltegraviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	raltegraviiri AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegraviiri C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegraviiri C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ simepreviiri AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simepreviiri C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ simepreviiri C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Dolutegraviiri	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Retroviruslääkkeet – nonnukleosidi-RT-estäjät (NNRTI)		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirentsi AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirentsi C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirentsi C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ simepreviiri AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simepreviiri C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ simepreviiri C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (CYP3A4-entsyymin induktio)	OLYSION antaminen samanaikaisesti efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tämä voi mitätöidä OLYSION hoitovaikutuksen.
Rilpiviriini 25 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpiviriini C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpiviriini C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ simepreviiri AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simepreviiri C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ simepreviiri C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Muut NNRTI-lääkkeet (delavirdiini, etraviriini, nevirapiini)	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien muuttuminen on odotettavaa. (CYP3A4-entsyymin induktio [etraviriini tai nevirapiini] tai esto [delavirdiini])	OLYSION antaminen samanaikaisesti delavirdiinin, etraviriinin tai nevirapiinin kanssa ei ole suositeltavaa.
Retroviruslääkkeet – nukleosidi- tai nukleotidi-RT-estäjät (N(t)RTI)		
Tenofoviiridisoproksii lifumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa	tenofoviiri AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofoviiri C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofoviiri C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ simepreviiri AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simepreviiri C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ simepreviiri C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Muut NRTI-lääkkeet (abakaviiri, didanosini, emtrisitabiini, lamivudiini, stavudiini, tsidovudiini)	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Retroviruslääkkeet – proteaasin estäjät (PI)		
Darunaviiri/ritonaviiri ³ 800/100 mg kerran vuorokaudessa	darunaviiri AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunaviiri C_{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunaviiri C_{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonaviiri AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonaviiri C_{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonaviiri C_{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ simepreviiri AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simepreviiri C_{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* simepreviiri C_{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunaviiri/ritonaviiri + 50 mg simepreviiri vs. pelkkä 150 mg simepreviiri. (voimakas CYP3A4-entsyymin esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti darunaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
Ritonaviiri ¹ 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	simepreviiri AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simepreviiri C_{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ simepreviiri C_{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (voimakas CYP3A4-entsyymin esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti ritonaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
Muut ritonaviirilla tehostetut tai tehostamattomat HIV-proteaasin estäjät (atatsanaviiri, (fos)amprenaviiri, lopinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri)	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien muuttuminen on odotettavaa. (CYP3A4-entsyymin induktio tai esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti minkään HIV-proteaasin estäjän (ritonaviirin kanssa tai ilman) kanssa ei ole suositeltavaa.
Kobisistaattia sisältävät lääkkeet	Ei tutkittu. Simepreviirin plasmapitoisuuksien huomattava nousu on odotettavaa. (voimakas CYP3A4-entsyymin esto)	OLYSION antaminen samanaikaisesti kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa ei ole suositeltavaa.
HMG-COA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Rosuvastatiini 10 mg	rosuvastatiini AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatiini C_{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatiini C_{min} ei tutkittu (OATP1B1/3-, BCRP-kuljettajaproteiinin esto)	Titraa rosuvastatiiniannos huolellisesti, käytä pienintä tarvittavaa annosta ja seuraa turvallisuutta, kun lääkettä annetaan samanaikaisesti OLYSION kanssa.
Pitavastatiini Pravastatiini	Ei tutkittu. Pitavastatiinin ja pravastatiinin plasmapitoisuuksien nousu on odotettavaa. (OATP1B1/3-kuljettajaproteiinin esto)	Titraa pitavastatiini- ja pravastatiiniannos huolellisesti, käytä pienintä tarvittavaa annosta ja seuraa turvallisuutta, kun lääkettä annetaan samanaikaisesti OLYSION kanssa.

Atorvastatiini 40 mg	atorvastatiini AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatiini C_{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatiini C_{min} ei tutkittu 2-OH-atorvastatiini AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatiini C_{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatiini C_{min} ei tutkittu (OATP1B1/3-kuljettajaproteiinin ja /tai CYP3A4-entsyymin esto) Simepreviirin pitoisuuksien nousua voi tapahtua, jos atorvastatiini estää OATP1B1:tä.	Titraa atorvastatiiniannos huolellisesti, käytä pienintä tarvittavaa annosta ja seuraa turvallisuutta, kun lääkettä annetaan samanaikaisesti OLYSION kanssa.
Simvastatiini 40 mg	simvastatiini AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatiini C_{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatiini C_{min} ei tutkittu simvastatiinihappo AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatiinihappo C_{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatiinihappo C_{min} ei tutkittu (OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja /tai CYP3A4-entsyymin esto)	Titraa simvastatiiniannos huolellisesti, käytä pienintä tarvittavaa annosta ja seuraa turvallisuutta, kun lääkettä annetaan samanaikaisesti OLYSION kanssa.
Lovastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin plasmapitoisuuksien nousu on odotettavaa. (OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja /tai CYP3A4-entsyymin esto)	Titraa lovastatiiniannos huolellisesti, käytä pienintä tarvittavaa annosta ja seuraa turvallisuutta, kun lääkettä annetaan samanaikaisesti OLYSION kanssa.
Fluvastatiini	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
HORMONIEHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli ja noretindroni 0,035 mg kerran vuorokaudessa / 1 mg kerran vuorokaudessa	etinyyliestradioli AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinyyliestradioli C_{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinyyliestradioli C_{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindroni AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindroni C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindroni C_{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Annosta ei tarvitse muuttaa.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini 100 mg potilaan yksilöllinen annos ⁴	siklosporiini AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ siklosporiini C_{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ siklosporiini C_{min} ei tutkittu simepreviiri AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑⁵ simepreviiri C_{max} 4,74 (3,12-7,18) ↑⁵ simepreviiri C_{min} ei tutkittu⁵ (Siklosporiinin aiheuttama OATP1B1/3:n, P-gp:n ja CYP3A:n esto).	OLYSION antaminen samanaikaisesti siklosporiinin kanssa ei ole suositeltavaa.
Takrolimuusi 2 mg potilaan yksilöllinen annos ⁴	takrolimuusi AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimuusi C_{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimuusi C_{min} ei tutkittu simepreviiri AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑⁶ simepreviiri C_{max} 1,79 (1,22-2,62) ↑⁶ simepreviiri C_{min} ei tutkittu⁶ (Takrolimuusin aiheuttama OATP1B1:en esto).	Kummankaan lääkkeen annostusta ei tarvitse muuttaa annettaessa OLYSION kanssa samanaikaisesti takrolimuusia. Takrolimuusin veripitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.

Sirolimuusi	Ei tutkittu. Sirolimuusin plasmapitoisuuksien lievä nousu tai lasku on mahdollista.	Sirolimuusin veripitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
Metadoni ⁷ 30-150 mg kerran vuorokaudessa, yksilöllinen annos	R(-) metadoni AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadoni C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadoni C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Buprenorfiini Naloksoni	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellinen lääkkeiden yhteisvaikutus ei ole odotettavaa.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
FOSFODIESTERAASIN TYYPIN 5 ESTÄJÄT		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiili	Ei tutkittu. PDE-5-estäjien pitoisuuksien lievä nousu voi olla odotettavaa. (CYP3A4-suolistoenstyymin esto) Simepreviirin pitoisuuksien lievää nousua voi tapahtua, jos sildenafili estää lievästi OATP1B1:tä.	Annostusta ei tarvitse muuttaa annettaessa OLYSIOta samanaikaisesti erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetun sildenafilin, vardenafiilin tai tadalafilin kanssa. PDE-5-estäjän annostusta on ehkä muutettava annettaessa OLYSIOta samanaikaisesti kroonisen keuhkoverenpainetaudin hoitoon tarkoitetun sildenafilin tai tadalafilin kanssa. Harkitse aloittamista pienimmällä PDE-5-estäjäannoksella ja lisää annosta tarpeen mukaan noudattaen asianmukaista kliinistä seurantaa.
SEDATIIVIT/ANKSIOLYYTIT		
Midatsolaami Suun kautta: 0,075 mg/kg Suonensisäisesti: 0,025 mg/kg	Suun kautta: midatsolaami AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midatsolaami C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midatsolaami C _{min} ei tutkittu Suonensisäisesti: midatsolaami AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midatsolaami C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midatsolaami C _{min} ei tutkittu (lievä CYP3A4-suolistoenstyymin esto)	Midatsolaamin plasmapitoisuudet eivät muuttuneet suonensisäisesti annettaessa, sillä simepreviiri ei estä maksan CYP3A4:ää. Varovaisuutta on noudatettava, kun tätä kapean terapeuttisen indeksin lääkevalmistetta annetaan suun kautta samanaikaisesti OLYSIO:n kanssa.
Triatsolaami (suun kautta)	Ei tutkittu. Triatsolaamipitoisuuksien lievä kasvu voi olla odotettavaa. (CYP3A4-suolistoenstyymin esto)	Varovaisuutta on noudatettava, kun tätä kapean terapeuttisen indeksin lääkevalmistetta annetaan suun kautta samanaikaisesti OLYSIO:n kanssa.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

Simepreviiri yhdessä sofosbuviriin kanssa

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

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

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

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

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

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

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

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

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

Luettelo haittavaikutuksista

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

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

Elinjärjestelmäluokka Yleisyysluokka	simepreviiri + sofosbuviri		simepreviiri + peginterferoni alfa + ribaviriini N = 781
	12 viikkoa N = 286	24 viikkoa N = 31	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:			
hyvin yleiset			hengenahdistus*
Ruoansulatuselimistö:			
hyvin yleiset			pahoinvointi
yleiset	ummetus	ummetus	ummetus
Maksa ja sappi:			
yleiset	kohonnut veren bilirubiini*	kohonnut veren bilirubiini*	kohonnut veren bilirubiini*
Iho ja ihonalainen kudokset:			
Hyvin yleiset		ihottuma*	ihottuma*, kutina*
yleiset	ihottuma*, kutina*, valoherkkyysreaktio*	kutina*, valoherkkyysreaktio*	valoherkkyysreaktio*

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

* Lisätietoja seuraavassa kohdassa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma ja kutina

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

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

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

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

Kohonnut veren bilirubiini

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

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

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

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

Valoherkkyyssreaktiot

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

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

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

Hengenahdistus

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

Sydämen rytmihäiriöt

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

Poikkeavat laboratorioarvot

Simepreviiri yhdessä sofosbuviriin kanssa

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

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

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

¹ WHO-toksisuusasteet 1–4.

ULN = Normaalin yläraja.

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

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

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

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

¹ WHO-toksisuusasteet 1–4.

ULN = Normaalin yläraja.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio

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

Aasialaispotilaat

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

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

Antiviraalinen vaikutus *in vivo*

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

Taulukko 9: Simepreviiri 200 mg -monoterapian antiviraalinen vaikutus (tutkimukset C201 ja C202)

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

Resistenssi

Resistenssi soluviljelmässä

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

Resistenssi kliinisissä tutkimuksissa

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

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

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

Ilmenevät aminohapposubstituutiot NS3:ssa	Kaikki HCV-genotyyppit N = 197 % (n)	Genotyyppi 1a¹ N = 116 % (n)	Genotyyppi 1b N = 81 % (n)
Mikä tahansa substituutio NS3-kohdassa 43, 80, 122, 155, 156 tai 168 ²	91,4 % (180)	94,8 % (110)	86,4 % (70)
D168E	15,7 % (31)	14,7 % (17)	17,3 % (14)
D168V	31,0 % (61)	10,3 % (12)	60,5 % (49)
Q80R ³	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X+ D168X ⁴	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Alle 10 %	Alle 10 %	Alle 10 %

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

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

Suurimmalla osalla HCV-genotyyppin 1 infektiopotilaista, jotka saivat simepreviiria yhdessä sofosbuviriin kanssa (ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia) 12 tai 24 viikon ajan, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää virologisista syistä ja joiden sekvenssitiedot ovat saatavilla, oli ilmenevä NS3-aminohapposubstituutio kohdassa 168 ja/tai ilmenevä R155K: 5 potilaalla 6 potilaasta tutkimuksessa HPC2002, 1 potilaalla 3 potilaasta tutkimuksessa HPC3017 ja 11 potilaalla 13 potilaasta tutkimuksessa HPC3018. Ilmenevät NS3-aminohapposubstituutiot olivat samankaltaisia kuin potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää saatuaan simepreviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa. Sofosbuviriiniresistenssiin liittyviä NS5B-aminohapposubstituutioita ei havaittu potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää saatuaan simepreviiria yhdessä sofosbuviriin kanssa (ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia) 12 tai 24 viikon ajan.

Resistenssiin liittyvien substituutioiden pysyvyys

Simepreviiriinresistenttien NS3-aminohapposubstituutioiden pysyvyyttä arvioitiin hoidon epäonnistuttua.

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

Tulokset käynnissä olevasta pitkän aikavälin seurantatutkimuksesta (tutkimus HPC3002) potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää simepreviiripohjaisella hoidolla aiemmassa vaiheen 2 tutkimuksessa, osoittivat, että 70 %:lla (16/23) näistä potilaista mutaatioita ei enää havaittu mediaanina 88 viikon seuranta-ajankohtana (vaihteluväli 47–147 viikkoa).

Simepreviiriinresistenssiin liittyvien substituutioiden ilmenevyyden tai pysyvyyden pitkäaikaista kliinistä vaikutusta ei tunneta.

Lähtötilanteen HCV-polymorfoiden vaikutus hoitovasteeseen

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

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

Q80K-polymorfiaa ei havaittu genotyyppin 4 infektiopotilailla.

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

Ristiresistenssi

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Simepreviiri yhdessä sofosbuviirin kanssa

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

Taulukko 11: Simepreviirilla + sofosbuviirilla toteutetut tutkimukset: tutkimusjoukko ja tutkimusrakenteen yhteenveto

Tutkimus ¹	Tutkimusjoukko	Osallistuneiden potilaiden lukumäärä	Tutkimusrakenteen yhteenveto
HPC3017 (OPTIMIST-1; vaihe 3)	Genotyyppin 1 aiemmin hoitamattomat tai aiemmin hoitoa saaneet ² potilaat ilman maksakirroosia	310	8 tai 12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria
HPC3018 (OPTIMIST2; vaihe 3)	Genotyyppin 1 aiemmin hoitamattomat tai aiemmin hoitoa saaneet ² potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi	103	12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria
HPC2002 (COSMOS; vaihe 2)	Genotyyppin 1 aiemmin hoitamattomat tai hoitoon vastaamattomat ³ potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	167	12 tai 24 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria, ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia ⁴

HPC2014 (OSIRIS; vaihe 2)	Genotyyppiin 4 aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet ² potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	63	<u>potilaat, joilla ei ole maksakirroosia</u> : 8 tai 12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria; <u>potilaat, joilla on maksakirroosi</u> : 12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria
HPC3021 (PLUTO; vaihe 3)	Genotyyppiin 4 aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet ² potilaat, joilla on kompensoitunut maksakirroosi tai ei maksakirroosia	40	12 viikkoa SMV:tä + sofosbuviiria

SMV = simepreviiri.

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

Vaikutus potilailla, joilla on HCV-genotyyppi 1

OPTIMIST-1 ja OPTIMIST-2

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

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

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

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

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

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

Hoitotulos	Potilaat, joilla ei ole maksakirroosia N = 155 % (n/N)	Potilaat, joilla on maksakirroosi N = 103 % (n/N)
SVR12	97 % (150/155) ¹	83 % (86/103) ¹
Tulos potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen epäonnistuminen ²	0 % (0/155)	3 % (3/103)
Virusrelapsi ³	3 % (4/154)	13 % (13/99)
Valittujen alaryhmien SVR12-määrät		
Aiempi hoitohistoria		
ei hoidettu aiemmin	97 % (112/115)	88 % (44/50)
hoidettu aiemmin ⁴	95 % (38/40)	79 % (42/53)
Lähtötilanteen Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyypissä 1a		
Genotyyppi 1a	97 % (112/116)	83 % (60/72)
Q80K:n kanssa	96 % (44/46)	74 % (25/34)
ilman Q80K:ta	97 % (68/70)	92 % (35/38)
Genotyyppi 1b	97 % (38/39)	84 % (26/31)

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

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

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

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

COSMOS

Tutkimuksessa HPC2002 (COSMOS) aiemmin hoitoon vastaamattomat, joiden METAVIR-fibroositulos oli F0–F2, tai aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoitoon vastaamattomat potilaat, joiden METAVIR-fibroositulos oli F3–F4 ja joilla oli kompensoitunut maksasairaus, saivat simepreviiria + sofosbuviriia ribaviiriin kanssa tai ilman ribaviiriä 12 tai 24 viikon ajan (ks. taulukko 11). Tutkimukseen osallistuneiden 167 potilaan mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli 27–70 vuotta; yli 65-vuotiaita 5 %); 64 % oli miehiä; 81 % oli valkoihoisia, 19 % mustaihoisia ja 21 % latinalaisamerikkalaisia; 37 %:lla oli BMI $\geq$ 30 kg/m²; mediaani HCV-RNA lähtötilanteessa oli 6,7 log₁₀ IU/ml; 75 %:lla ei ollut maksakirroosia (METAVIR-fibroositulos F0–3) ja 25 %:lla oli maksakirroosi (METAVIR-fibroositulos F4); 78 %:lla oli HCV-genotyyppi 1a ja näistä 45 %:lla lähtötilanteessa Q80K, ja 22 %:lla oli HCV-genotyyppi 1b; 86 %:lla oli ei-CC *IL28B* -alleleja (CT tai TT); 76 % oli aiemmin peginterferoni alfa- ja ribaviirihoitoon vastaamattomia ja 24 % oli aiemmin hoitamattomia.

Taulukossa 14 on esitetty vastemäärät ei-kirroottisilla (METAVIR-tulos F0–3) potilailla, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviriia ribaviiriin kanssa tai ilman ribaviiriä; hoidon pidentäminen 24 viikkoon ei lisännyt vastemääriä verrattuna 12 viikon hoitoon. Ribaviiriin käyttö ja aiempi hoitotilanne (aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoitoon vastaamattomat potilaat) ei vaikuttanut hoitotulokseen. SVR12-kokonaismäärä oli samankaltainen potilailla, jotka saivat simepreviiria + sofosbuviriia ribaviiriin kanssa tai ilman ribaviiriä. Vastemäärät kirroottisilla (METAVIR-tulos F4) potilailla, jotka saivat 12 tai 24 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviriia, on esitetty taulukossa 15.

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

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

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

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

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

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

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

Vaikutus aikuisilla, joilla on HCV-genotyyppi 4

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

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

SVR12-kokonaismäärä oli 75 % (15/20) potilailla, joilla ei ollut maksakirroosia ja jotka saivat 8 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviriä; kaikilla potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, oli virusrelapsi (25 %; 5/20). Kaikki kirroottiset ja ei-kirroottiset potilaat, jotka saivat 12 viikon ajan simepreviiria + sofosbuviriä, saavuttivat SVR12:n (taulukko 16).

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

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

Simepreviiri yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

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

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

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

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

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

¹ Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu, lukuun ottamatta tutkimuksia C212 ja HPC3011, jotka olivat avoimia yksishaaraisia.

² Sairastuneet uudelleen aiemman interferonipohjaisen hoidon jälkeen.

³ Peg-IFN-alfa- ja RBV-hoidon kokonaiskesto oli vasten mukainen. HCV-hoidon suunniteltu kokonaiskesto oli 24 viikkoa, jos seuraavat hoidonaikeista, protokollassa määritettyä vastenmukaista hoitoa koskevat ehdot täyttyivät: Havaittava tai mittausrajan alittava HCV-RNA < 25 IU/ml viikolla 4 JA mittausrajan alittava HCV-RNA viikolla 12. HCV-hoidon lopettamiseksi avulla varmistettiin, että potilaat, joiden hoidonaikeinen virusvaste oli riittämätön, lopettivat hoidon hyvissä ajoin.

⁴ Sisältää uudelleen sairastuneet, osittain hoitoon vastanneet ja hoitoon vastaamattomat potilaat aiemman peginterferoni- ja ribaviriinihoidon jälkeen.

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

	Yhdistetyt tiedot tutkimuksista C208 ja C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Ikä (vuotta)					
mediaani (vaihteluväli)	47 (18–73)	52 (20–71)	50 (20–69)	48 (27–67)	49 (27–69)
% yli 65 vuotta	2 %	3 %	3 %	2 %	5 %
Miehiä	56 %	66 %	67 %	85 %	79 %
Rotu					
Valkoisia	91 %	94 %	93 %	82 %	72 %
Mustaihoisia	7 %	3 %	5 %	14 %	28 %
Aasialaisia	1 %	2 %	2 %	1 %	-
Latinalaisamerikkalaisia	17 %	7 %	-	6 %	7 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	23 %	26 %	25 %	12 %	14 %
HCV-RNA lähtötilanteessa > 800 000 IU/ml	78 %	84 %	86 %	86 %	60 %
METAVIR-fibroositulos					
F0-2	74 %	69 %	63 %	67 %	57 %
F3	16 %	15 %	19 %	19 %	14 %
F4	10 %	15 %	18 %	13 %	29 %
IL28B-genotyyppi					
CC	29 %	24 %	18 %	27 %	8 %
CT	56 %	64 %	65 %	56 %	58 %
TT	15 %	12 %	18 %	17 %	35 %
Lähtötilanteen Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyypissä 1a					
HCV-genotyyppi 1a	48 %	42 %	41 %	82 %	-
Q80K:n kanssa	34 %	31 %	27 %	34 %	-
HCV-genotyyppi 1b	51 %	58 %	58 %	17 %	-
HCV-genotyyppi 4a–4d	-	-	-	-	42 % – 24 %

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

¹ HCV/HIV-1-koinfektiopotilaat.

² Saaneet aiemmin peginterferonia ja ribaviriinia.

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

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

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

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

Hoitotulos	simepreviiri + peginterferoni + ribaviriini N = 521 % (n/N)	lumelääke + peginterferoni + ribaviriini N = 264 % (n/N)
SVR12 yhteensä	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Tulos potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidon aikainen epäonnistuminen	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Virusrelapsi ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)

Valittujen alaryhmien SVR12-määrät

METAVIR-fibroositulos		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
IL28B-genotyyppi		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)
Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyypissä 1a		
Genotyyppi 1a	75 % (191/254)	47 % (62/131)
Q80K:n kanssa	58 % (49/84)	52 % (23/44)
ilman Q80K:ta	84 % (138/165)	43 % (36/83)
Genotyyppi 1b	85 % (228/267)	53 % (70/133)

¹ p < 0,001.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hoitotulos	Tutkimus HPC3007		Tutkimus C206	
	simepreviiri % (n/N)	lumelääke % (n/N)	150 mg simepreviiriä 12 viikkoa % (n/N)	lumelä äke % (n/N)
SVR²				
Aiemmin uudelleen sairastuneet	79 % (206/260) ³	37 % (49/133)	77 % (20/26)	37 % (10/27)
Aiemmin osittain hoitoon vastanneet	-	-	65 % (15/23)	9 % (2/23)
Aiemmin hoitoon vastaamattomat	-	-	53 % (9/17)	19 % (3/16)
Tulos potilailla ilman SVR:ää				
Hoidon aikainen epäonnistuminen				
Aiemmin uudelleen sairastuneet	3 % (8/260)	27 % (36/133)	8 % (2/26)	22 % (6/27)
Aiemmin osittain hoitoon vastanneet	-	-	22 % (5/23)	78 % (18/23)

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

¹ Saaneet aiemmin peginterferonia ja ribaviiriä.

² SVR: SVR12 tutkimuksessa HPC3007 ja SVR24 tutkimuksessa C206.

³ $p < 0,001$.

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

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

Alaryhmä	simepreviiri + peginterferoni + ribaviiri % (n/N)	lumelääke + peginterferoni + ribaviiri % (n/N)
METAVIR-fibroositulos		
F0-2	82 % (137/167)	41 % (40/98)
F3-4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
IL28B-genotyyppi		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (28/83)
TT	65 % (20/31)	19 % (3/16)
Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyypissä 1a		
Genotyyppi 1a	70 % (78/111)	28 % (15/54)
Q80K:n kanssa	47 % (14/30)	30 % (6/20)
ilman Q80K:ta	79 % (62/79)	26 % (9/34)
Genotyyppi 1b	86 % (128/149)	43 % (34/79)

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

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

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

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

Taulukossa 22 on esitetty vastemäärät potilailla, joilla on HCV-genotyyppi 1 infektio ja HIV-1-koinfektio.

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

Hoitotulos	Aiemmin hoitamattomat potilaat N = 53 % (n/N)	Aiemmin uudelleen sairastuneet N = 15 % (n/N)	Aiemmin osittain hoitoon vastanneet N = 10 % (n/N)	Aiemmin hoitoon vastaamattomat N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Tulos potilailla ilman SVR12:ta				
Hoidonaikainen epäonnistuminen	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Virusrelapsi ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Valittujen alaryhmien SVR12-määrät				
METAVIR-fibroositulos				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
IL28B-genotyyppi				
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)
Q80K-polymorfian HCV-genotyyppi/-alatyypin HCV-genotyyppissä 1a				
Genotyyppi 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
Q80K:n kanssa	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
ilman Q80K:ta	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotyyppi 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

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

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

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

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

Vaikutus potilailla, joilla on HCV-genotyypin 4 infektio

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

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

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

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

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

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

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

QT-väliä koskeva kliininen tutkimus

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

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

Ruoan vaikutus imeytymiseen

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

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

Jakautuminen

Simepreviiri on laajasti sitoutunut plasmaproteiineihin (> 99,9 %), ensisijaisesti albumiiniin ja vähäisemmässä määrin alfa-1-hapon glykoproteiiniin. Sitoutuminen plasmaproteiineihin ei ole merkittävästi erilainen potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

Simepreviiri metaboloituu ensisijaisesti maksassa.

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

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

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

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

Sukupuoli

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

Paino

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

Rotu

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

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

Annosta ei tarvitse muuttaa rodun mukaan.

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV 1-infektio

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

Pediatriset potilaat

Simepreviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)

Musta painoväri

Sellakka (E904)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta



Paina kapselitaskun päätä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

olysio 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

OLYSIO 150 mg kovat kapselit simepreviiri

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä OLYSIO on ja mihin sitä käytetään

Mitä OLYSIO on

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

Mihin OLYSIOta käytetään

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

Miten OLYSIO toimii

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

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- hengenahdistusta
- pyörrytystä
- sydämentykytystä
- pyörtymisiä.

Herkkyys auringonvalolle

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

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

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

Ihottuma

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

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

Verikokeet

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

- tarkistaa, tehoaako hoito sinuun
- tarkistaa maksasi toiminnan.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja OLYSIO

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

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

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

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

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

Raskaus, ehkäisy ja imetys

Raskaus

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

Raskaana olevien naisten ei tule käyttää OLYSIOta, ellei lääkäri ole sitä nimenomaisesti määrännyt.

Kun OLYSIOta käytetään ribaviriinin kanssa, katso raskautta koskevat tiedot ribaviriinin pakkausselosteesta. Ribaviriini voi vaikuttaa syntymättömään lapseen.

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

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

Jos raskaus alkaa tänä aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Ehkäisy

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää OLYSIO-hoidon ajan.

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

OLYSIO sisältää laktoosia

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

3. Miten OLYSIOta otetaan

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

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

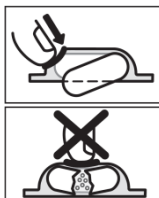
Miten otetaan

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

Kuinka irrotat kapselin läpipainoliuskasta

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

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



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

Jos otat enemmän OLYSIOta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa OLYSIOta

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

Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Älä lopeta OLYSIO:n ottamista

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Yleiset: voivat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10:stä:

- ihon kutina
- ihottuma*
- ummetus
- herkkyys auringonvalolle (valoherkkyys)
- veren kohonneet bilirubiiniarvot (bilirubiini on maksan tuottama pigmentti).
- * Ihottuma voi vaikuttaa useampaan kuin 1 henkilöön 10:stä (hyvin yleinen), kun OLYSIOta käytetään sofosbuviriin kanssa 24 viikon ajan.

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

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

- pahoinvointi
- ihon kutina
- ihottuma
- hengenahdistus.

Yleiset: voivat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10:stä:

- veren kohonneet bilirubiiniarvot (bilirubiini on maksan tuottama pigmentti)*
- herkkyys auringonvalolle (valoherkkyys)
- ummetus.
- * Kiinassa ja Etelä-Koreassa aasialaispotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa veren bilirubiinipitoisuuden suurenemista raportoitiin useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä (hyvin yleinen).

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. OLYSIO:n säilyttäminen

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä OLYSIO sisältää

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

OLYSIO:n kuvaus ja pakkauskoot

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
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. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

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