

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

OLYSIO 150 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži simeprevirnatrij što odgovara 150 mg simeprevira.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna kapsula sadrži 78,4 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Bijela želatinska kapsula duljine približno 22 mm, označena s "TMC435 150" crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

OLYSIO je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za specifično djelovanje na virus hepatitisa C (HCV) ovisno o genotipu, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom OLYSIO mora započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Preporučeno doziranje lijeka OLYSIO je jedna kapsula od 150 mg jedanput na dan, uzeta s hranom.

OLYSIO se mora koristiti u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 5.1). Pri razmatranju kombiniranog liječenja lijekom OLYSIO s peginterferonom alfa i ribavirinom u bolesnika s HCV genotipom 1a, prije početka liječenja bolesnika se mora ispitati na prisutnost virusa s polimorfizmom NS3 Q80K (vidjeti dio 4.4).

Također pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se koriste u kombinaciji s lijekom OLYSIO.

Preporučeni istovremeno primijenjeni lijek(ovi) i trajanje liječenja u kombiniranom liječenju s lijekom OLYSIO prikazani su u tablicama 1 i 2.

Tablica 1: Preporučeno trajanje liječenja za kombinirano liječenje lijekom OLYSIO i sofosbuvikom s ili bez ribavirina u bolesnika s HCV genotipom 1 ili 4

Populacija bolesnika	Trajanje liječenja
Bolesnici bez ciroze	12 tjedana OLYSIO + sofosbuvir
Bolesnici s cirozom ¹	24 tjedna OLYSIO + sofosbuvir ili 12 tjedana OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin ² 12 tjedana OLYSIO + sofosbuvir (bez ribavirina) može se uzeti u obzir u bolesnika za koje je procijenjeno da imaju nizak rizik za kliničku progresiju bolesti i koji imaju naknadne mogućnosti ponovnog liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

¹ U bolesnika s infekcijom HCV genotipom 1a s cirozom može se prije početka liječenja s lijekom OLYSIO u kombinaciji sa sofosbuvikom uzeti u obzir ispitivanje prisutnosti Q80K polimorfizma (vidjeti dio 4.4).

² Dnevna doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini (< 75 kg = 1,000 mg i ≥ 75 kg = 1,200 mg) i primjenjuje se peroralno u dvije podijeljene doze uz obrok; također vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Tablica 2: Preporučeno trajanje liječenja u kombiniranom liječenju lijekom OLYSIO i peginterferonom alfa i ribavirinom¹ kod HCV genotipa 1 ili 4

Populacija bolesnika	Trajanje liječenja
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnici s prethodnim relapsom ²	
s ili bez ciroze, koji nemaju koinfekciju HIV-om	24 tjedna ³
bez ciroze, koji su koinficirani HIV-om	Liječenje lijekom OLYSIO mora se započeti u kombinaciji s peginterferonom alfa + ribavirinom i primijeniti tijekom 12 tjedana nakon čega slijedi dodatnih 12 tjedana peginterferona alfa + ribavirina.
s cirozom, koji su koinficirani HIV-om	48 tjedana ³ Liječenje lijekom OLYSIO mora se započeti u kombinaciji s peginterferonom alfa + ribavirinom i primijeniti tijekom 12 tjedana nakon čega slijedi dodatnih 36 tjedana peginterferona alfa i + ribavirina.
Bolesnici koji prethodno nisu imali odgovor (uključujući bolesnike koji su djelomično odgovorili ili uopće nisu odgovorili) ²	
s ili bez ciroze, s ili bez koinfekcije HIV-om	48 tjedana ³ Liječenje lijekom OLYSIO mora se započeti u kombinaciji s peginterferonom alfa + ribavirinom i primijeniti tijekom 12 tjedana nakon čega slijedi dodatnih 36 tjedana peginterferona alfa + ribavirina.

¹ Kada se razmatra kombinirano liječenje lijekom OLYSIO s peginterferonom alfa i ribavirinom u bolesnika s HCV genotipom 1a, prije početka liječenja treba provesti ispitivanje na NS3 Q80K polimorfizam (vidjeti dio 4.4).

² Nakon prethodnog liječenja s interferonom (pregiliranim ili nepegiliranim), sa ili bez ribavirina (vidjeti dio 5.1)

³ Preporučeno trajanje liječenja pod uvjetom da bolesnik ne dostigne pravilo za prekid liječenja (vidjeti tablicu 3).

Pogledajte tablicu 3 za pravila prekida liječenja temeljena na razinama HCV RNK u 4., 12. i 24. tjednu za bolesnike koji se liječe lijekom OLYSIO, peginterferonom alfa i ribavirinom.

Prekid liječenja u bolesnika s neadekvatnim virološkim odgovorom OLYSIO u kombinaciji sa sofosbuvikom

Ne postoje pravila za prekid virološkog liječenja koja su primjenjiva na kombinaciju lijeka OLYSIO sa sofosbuvikom.

OLYSIO u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Postizanje održanog virološkog odgovora (od engl. *sustained virologic response*, SVR) nije vjerojatno u bolesnika s neadekvatnim virološkim odgovorom tijekom liječenja, stoga se u tih bolesnika preporučuje prekid liječenja. Pragovi HCV RNK, koji zahtijevaju prekid liječenja (tj. pravila za prestanak liječenja) prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Pravila za prestanak liječenja bolesnika koji primaju OLYSIO u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, s neadekvatnim virološkim odgovorom tijekom liječenja

HCV RNK	Postupanje
4. tjedan liječenja: ≥ 25 IU/ml	Prekinuti liječenje lijekom OLYSIO, peginterferonom alfa i ribavirinom
12. tjedan liječenja: ≥ 25 IU/ml ¹	Prekinuti liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom (liječenje lijekom OLYSIO završeno je u 12. tjednu)
24. tjedan liječenja: ≥ 25 IU/ml ¹	Prekinuti liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom

¹ Ponovna procjena HCV RNK preporučena je u slučaju HCV RNK ≥ 25 IU/ml nakon prethodno nedetektabilne HCV RNK kako bi se potvrdile razine HCV RNK prije prekida liječenja HCV-a.

Prilagodbe doziranja ili prekid liječenja lijekom OLYSIO

Kako bi se spriječio neuspjeh liječenja, doza lijeka OLYSIO ne smije se smanjivati ili prekidati. Ukoliko se liječenje lijekom OLYSIO prekine zbog nuspojava ili neadekvatnog virološkog odgovora tijekom liječenja, liječenje lijekom OLYSIO se ne smije ponovno započeti.

Prilagodbe doziranja ili prekid uzimanja lijekova koji se uzimaju u kombinaciji s lijekom OLYSIO za liječenje kroničnog hepatitisa C

Ukoliko je zbog nuspojava, koje su potencijalno povezane s lijekovima koji se uzimaju u kombinaciji s lijekom OLYSIO za liječenje kroničnog hepatitisa C, potrebno prilagoditi doziranje ili prekinuti uzimanje lijeka/lijekova, pogledajte upute navedene u u pripadajućem sažetku opisa svojstava za pojedini lijek.

Ukoliko se drugi lijekovi primijenjeni u kombinaciji s lijekom OLYSIO za liječenje kroničnog hepatitisa C trajno prekinu uzimati iz bilo kojeg razloga, uzimanje lijeka OLYSIO također se mora prekinuti. Kada je ribavirin dodan uz kombinaciju lijeka OLYSIO i sofosbuvira, te ribavirin treba prekinuti uzimati, liječenje lijekom OLYSIO i sofosbuvikom bez ribavirina može se nastaviti (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza

Ako se propusti doza lijeka OLYSIO, a bolesnik to primijeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena doziranja, bolesnik propuštenu dozu lijeka OLYSIO mora uzeti što je prije moguće s hranom, a sljedeću dozu lijeka OLYSIO uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ako se propusti doza lijeka OLYSIO više od 12 sati od uobičajenog vremena doziranja, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu lijeka OLYSIO, a s doziranjem lijeka OLYSIO mora nastaviti s hranom, prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi višoj od 65 godina)

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka OLYSIO u bolesnika starijih od 65 godina. Ne postoje podaci o sigurnosti i djelotvornosti za OLYSIO u bolesnika starijih od 75 godina. Nije potrebna prilagodba doze za lijek OLYSIO u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka OLYSIO u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. U pojedinaca s teškim oštećenjem bubrega bila je uočena povišena izloženost simepreviru. OLYSIO nije ispitan u bolesnika zaraženih HCV-om s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti, uključujući bolesnike kojima je potrebna hemodijaliza. Budući da izloženost može biti povećana u bolesnika zaraženih HCV-om s teškim

oštećenjem bubrega, preporučuje se oprez kada se OLYSIO propisuje tim bolesnicima (vidjeti dio 5.2).

Vezano uz njihovu primjenu u bolesnika s oštećenjem bubrega, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se koriste u kombinaciji s lijekom OLYSIO.

Oštećenje jetre

Prilagodba doze za lijek OLYSIO u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) nije potrebna.

Lijek OLYSIO se ne preporučuje za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Rasa

Prilagodba doze, na temelju rase, nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka OLYSIO u djece u dobi manjoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Istodobna infekcija HCV-om/virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1)

Nije potrebna prilagodba doze za lijek OLYSIO u bolesnika s koinfekcijom HCV-om i HIV-om-1 (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

OLYSIO u kombinaciji sa sofosbuvrirom: Bolesnike s koinfekcijom HCV-om i HIV-om-1 potrebno je liječiti jednako dugo kao i bolesnike s monoinfekcijom HCV-om.

OLYSIO u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom: Bolesnike s koinfekcijom HCV-om i HIV-om-1 potrebno je liječiti jednako dugo kao i bolesnike samo s HCV infekcijom, osim koinficiranih bolesnika s cirozom, koji trebaju primiti liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom tijekom 36 tjedana, nakon završetka liječenja lijekom OLYSIO, peginterferonom alfa i ribavirinom u trajanju od 12 tjedana (ukupno trajanje liječenja od 48 tjedana).

Molimo pogledati dijelove 4.4 i 4.5 za odgovarajuće interakcije s antiretrovirusnim lijekovima.

Način primjene

OLYSIO se mora uzeti peroralno jedanput na dan, s hranom (vidjeti dio 5.2). Kapsula se mora progutati cijela.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Djelotvornost lijeka OLYSIO nije bila ispitana u bolesnika s HCV genotipovima 2, 3, 5 ili 6; stoga se OLYSIO ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

OLYSIO se ne smije primijeniti kao monoterapija i mora se propisati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C.

Prije početka liječenja lijekom OLYSIO pogledajte sažetke opisa svojstava lijeka za istodobno propisane lijekove. Upozorenja i mjere opreza za te lijekove, također su primjenjivi na njihovu primjenu u kombiniranom liječenju s lijekom OLYSIO.

Ne postoje klinički podaci o primjeni lijeka OLYSIO u ponovljenom liječenju bolesnika kod kojih je terapija temeljena na NS3-4A inhibitorima proteaze HCV-a bila neuspješna (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

Hepatička dekompenzacija i zatajenje jetre

Dekompenzacija i zatajenje jetre, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeni su postmarketinški kod bolesnika liječenih lijekom OLYSIO u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, te u kombinaciji sa sofosbuvvirom. Premda je uzročno-posljedičnu vezu teško utvrditi zbog pozadinske uznapredovale bolesti jetre, potencijalni rizik nije moguće isključiti.

Stoga se u bolesnika koji imaju visok rizik od hepatičke dekompenzacije ili zatajenja jetre trebaju pratiti funkcionalni testovi jetre prije i, kao što je klinički indicirano, za vrijeme kombiniranog liječenja lijekom OLYSIO.

Oštećenje jetre

Lijek OLYSIO se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Teška bradikardija i srčani zastoj

Slučajevi bradikardije zabilježeni su kada se lijek OLYSIO primjenjivao u kombinaciji sa sofosbuvvirom te uz istodobnu primjenu amiodarona. Mehanizam nije utvrđen.

Slučajevi su potencijalno opasni po život, stoga se amiodaron treba primijeniti u bolesnika koji se liječe kombinacijom lijekova OLYSIO sa sofosbuvvirom, samo kada se druga, alternativna liječenja antiaritmikima ne podnose ili su kontraindicirana.

Ukoliko se istodobna primjena s amiodaronom smatra nužnom, kada se započinje kombinirano liječenje lijekom OLYSIO sa sofosbuvvirom preporuča se pomno praćenje bolesnika. Bolesnici u kojih je prepoznat visok rizik za bradiaritmije trebaju biti kontinuirano praćeni tijekom 48 sati u prikladnom kliničkom okruženju.

Zbog dugog poluvremena eliminacije amiodarona, treba se provoditi i prikladno praćenje bolesnika koji su prekinuli liječenje amiodaronom unatrag nekoliko mjeseci i kojima će biti započeto kombinirano liječenje lijekom OLYSIO sa sofosbuvvirom.

Svi bolesnici koji primaju kombinirano liječenje lijekom OLYSIO sa sofosbuvvirom u kombinaciji s amiodaronom s ili bez drugih lijekova koji snižavaju frekvenciju srca trebaju također biti upozoreni na simptome bradikardije i srčanog zastoja, te im se treba savjetovati da hitno potraže medicinski savjet ukoliko ih osjete.

Ispitivanje na NS3 Q80K polimorfizam koje prethodi liječenju u bolesnika inficiranih HCV-om genotipa 1a

OLYSIO u kombinaciji sa sofosbuvvirom

Prije početka liječenja lijekom OLYSIO u kombinaciji sa sofosbuvvirom u bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1a s cirozom može se uzeti u obzir ispitivanje na prisutnost NS3 Q80K polimorfizma (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1a bez ciroze na djelotvornost simeprevira u kombinaciji sa sofosbuvvirom nije utjecala prisutnost NS3 Q80K polimorfizma kod preporučenog trajanja liječenja od 12 tjedana (vidjeti dio 5.1).

OLYSIO u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Djelotvornost simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom značajno je snižena u bolesnika inficiranih hepatitisom C genotipa 1a s polimorfizmom NS3 Q80K na početku, u usporedbi s bolesnicima s hepatitisom C genotipom 1a bez polimorfizma Q80K (vidjeti dio 5.1). Ispitivanje na prisutnost polimorfizma Q80K u bolesnika s HCV genotipom 1a iznimno se preporučuje pri razmatranju liječenja s lijekom OLYSIO u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Drugi izbor liječenja mora se uzeti u obzir za bolesnike inficirane HCV-om genotipa 1a, s polimorfizmom Q80K ili u slučajevima kada ispitivanje nije dostupno.

Istodobna primjena s ostalim antivirusicima koji djeluju direktno na HCV

OLYSIO se smije primijeniti istodobno s ostalim antivirusnim lijekovima direktnog učinka samo ako se na temelju dostupnih podataka procijeni da korist nadvladava rizik. Ne postoje podaci koji bi poduprli istodobnu primjenu lijeka OLYSIO i telaprevira ili boceprevira. Za te inhibitore proteaze HCV-a očekuje se da će biti križno rezistentni, te se istovremena primjena ne preporučuje (također vidjeti dio 4.5).

OLYSIO u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici randomizirani na simeprevir u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2b i ribavirinom postigli su brojčano niže stope SVR12, te su također doživjeli su virološki proboj i virološki relaps češće nego oni koji su liječeni simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća i kontracepcija

Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi OLYSIO se smije uzimati jedino ako korist primjene opravdava rizik. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Kontraindikacije i upozorenja vezana uz trudnoću i zahtjevi za kontracepciju primjenjivi na istodobno primijenjene lijekove također su primjenjivi na njihovu primjenu u kombiniranom liječenju s lijekom OLYSIO.

Ribavirin može uzrokovati prirodene defekte i/ili smrt fetusa koji mu je bio izložen. Stoga je potreban krajnji oprez kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica muških bolesnika (vidjeti dio 4.6).

Fotoosjetljivost

Reakcije fotoosjetljivosti bile su uočene uz OLYSIO u kombiniranom liječenju (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike se mora informirati o riziku za reakcije fotoosjetljivosti, te o važnosti da se tijekom liječenja lijekom OLYSIO primjenjuju prikladne mjere za zaštitu od sunca. Tijekom liječenja lijekom OLYSIO mora se izbjegavati prekomjerno izlaganje suncu i korištenje solarija. Ako se pojave reakcije fotoosjetljivosti, u obzir se mora uzeti prekid primjene lijeka OLYSIO, a bolesnike treba pratiti dok ne dođe do njihovog povlačenja.

Osip

Osip je uočen s lijekom OLYSIO u kombiniranom liječenju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s blagim do umjerenim osipima treba pratiti radi moguće progresije osipa, uključujući razvoj znakova na sluznici ili sistemskih simptoma. U slučaju teškog osipa, OLYSIO i druge istovremeno primijenjene lijekove za liječenje kroničnog hepatitisa C treba prestati uzimati i bolesnike treba pratiti dok se simptomi ne povuku.

Laboratorijski nalazi tijekom liječenja lijekom OLYSIO, peginterferonom alfa i ribavirinom

Vrijednosti HCV RNK treba pratiti u 4. i 12. tjednu, te kada je to klinički indicirano (vidjeti također smjernice za trajanje i za prestanak primjene liječenja; dio 4.2). Preporučuje se primjena osjetljivog kvantitativnog testa HCV RNK za praćenje razine HCV RNK tijekom liječenja.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin za laboratorijske pretrage koje je potrebno provesti prije, tijekom i poslije liječenja, uključujući hematološke, biokemijske parametre (uključujući jetrene enzime i bilirubin) te zahtjeve za testiranje na trudnoću.

Interakcije s lijekovima

Istovremena primjena lijeka OLYSIO s tvarima koje umjereno ili jako induciraju ili inhibiraju citokrom P450 3A (CYP3A4) se ne preporučuje jer može dovesti do značajno niže odnosno više izloženosti simepreviru.

Molimo pogledajte dio 4.5 za informacije o interakcijama s lijekovima.

Koinfekcija virusom hepatitisa B (HBV)

Tijekom ili nakon liječenja antivirusicima koji djeluju izravno zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Bolesnici s presađenim organima

Istodobna primjena lijeka OLYSIO s ciklosporinom ne preporučuje se jer dovodi do značajno višoj izloženosti simepreviru, temeljeno na privremenim podacima iz ispitivanja faze 2 koje traje, u bolesnika nakon transplantacije jetre koji su inficirani HCV-om (vidjeti dio 4.5).

Pomoćna tvar u kapsulama lijeka OLYSIO

OLYSIO kapsule sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na izloženost simepreviru

Primarni enzim uključen u biotransformaciju simeprevira je CYP3A4 (vidjeti dio 5.2), te se mogu javiti klinički značajni učinci drugih lijekova na farmakokinetiku simeprevira putem CYP3A4. Istovremena primjena lijeka OLYSIO s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A4 može značajno povišiti izloženost simepreviru u plazmi, dok istovremena primjena s umjerenim ili jakim induktorima CYP3A4 može značajno smanjiti izloženost simepreviru u plazmi i dovesti do gubitka djelotvornosti (vidjeti tablicu 4). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka OLYSIO s tvarima koje umjereno ili snažno inhibiraju ili induciraju CYP3A4.

Unos simeprevira u jetru posredovan je s OATP1B1/3. Inhibitori OATP1B1/3 poput eltrombopaga ili gemfibrozila mogu dovesti do povišenja koncentracija simeprevira u plazmi.

Lijekovi na koje utječe primjena simeprevira

Simeprevir blago inhibira aktivnost CYP1A2 i intestinalnog CYP3A4, dok ne utječe na aktivnost jetrenog CYP3A4. Istovremena primjena lijeka OLYSIO s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A4, može dovesti do povišenih koncentracija tih lijekova u plazmi (vidjeti tablicu 4).

Simeprevir ne utječe na CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir inhibira OATP1B1/3, P-gp i BCRP prijenosnike. Istovremena primjena lijeka OLYSIO s lijekovima supstratima za prijenos putem OATP1B1/3, P-gp-a i BCRP-a može rezultirati povišenjem koncentracija takvih lijekova u plazmi (vidjeti tablicu 4).

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja lijekom OLYSIO može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

Tablica interakcija

Ustanovljene i teoretske interakcije između simeprevira i odabranih lijekova navedene su u tablici 4 (prikazani su omjeri srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata s intervalom pouzdanosti od 90% (90% CI), povišenje je navedeno kao “↑”, sniženje kao “↓”, “nije bilo promjene” kao “↔”). Ispitivanja interakcija provedena su na zdravim odraslim ispitanicima s preporučenom dozom od 150 mg simeprevira jedanput na dan, osim ako nije zabilježeno drugačije.

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim skupinama	Učinak na razinu lijeka Omjer srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjeg kvadrata (90%CI)	Preporuke za istovremenu primjenu
ANALEPTICI		
Kofein 150 mg	kofein AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofein C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofein C _{min} nije ispitano	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIARITMICI		
Digoksin 0,25 mg	digoksin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksin C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksin C _{min} nije ispitano (inhibicija P-gp prijenosnika)	Treba pratiti koncentracije digoksina u serumu i koristiti ih za titraciju doze digoksina, da bi se dobio željeni klinički učinak.

Amiodaron	Nije ispitano. Mogu se očekivati blagi porasti koncentracija ovih antiaritmika kada se ovi lijekovi primjenjuju peroralno. (inibicija intestinalnog enzima CYP3A4) Blaga povišenja koncentracija simeprevira mogu se pojaviti radi inhibicije CYP3A4 amiodaronom.	<u>Režim liječenja koji ne sadrži sofosbuvir:</u> Potreban je oprez i terapijsko praćenje lijeka za amiodaron i/ili kliničko praćenje (EKG itd.) kada je preporučena peroralna primijena. <u>Režim liječenja sa sofosbuvikom:</u> Primijeniti samo ako nije dostupna niti jedna, druga, alternativa. Preporuča se pomno praćenje ukoliko se ovaj lijek primjenjuje s lijekom OLYSIO u kombinaciji sa sofosbuvikom (vidjeti dio 4.4).
Dizopiramid Flekainid Meksiletin Propafenon Kinidin	Nije ispitano. Mogu se očekivati blagi porasti koncentracija ovih antiaritmika kada se ovi lijekovi primjenjuju peroralno. (inibicija intestinalnog enzima CYP3A4)	Nalaže se oprez i preporučuje se terapijsko praćenje za ove antiaritmike i/ili kliničko praćenje (EKG i dr.), kada se primjenjuju peroralno.
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin i drugi antagonisti vitamina K	varfarin 10 mg: S-varfarin AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-varfarin C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-varfarin C _{min} nije ispitano	Iako se ne očekuje promjena farmakokinetike varfarina, preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) sa svim antagonistima vitamina K zbog mogućih promjena u funkciji jetre tijekom liječenja lijekom OLYSIO.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Očekuje se značajno sniženje koncentracije simperevira u plazmi. (snažna indukcija CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati lijek OLYSIO s ovim antikonvulzivima jer istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka OLYSIO.
ANTIDEPRESIVI		
Escitalopram 10 mg jedanput na dan	escitalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitalopram C _{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitalopram C _{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ simeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ simeprevir C _{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ simeprevir C _{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Nije potrebna prilagodba doze.

ANTIISTAMINICI		
Astemizol Terfenadin	Nije ispitano. Astemizol i terfenadin imaju potencijal izazivanja srčanih aritmija. Mogu se očekivati blaga povišenja koncentracija ovih antihistaminika. (inibicija intestinalnog enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s astemizolom ili terfenadinom.
ANTIINFEKTIVI		
Antibiotici – makrolidi (sistemska primjena)		
Azitromicin	Nije ispitano. Temeljeno na putevima eliminacije azitromicina, ne očekuju se interakcije između azitromicina i simeprevira.	Nije potrebna prilagodba doze.
Eritromicin 500 mg tri puta na dan	eritromicin AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ eritromicin C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ eritromicin C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ simeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ simeprevir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ simeprevir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (inhibicija enzima CYP3A4 i P-gp prijenosnika i eritromicinom i simeprevirom)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO sa sistemskim eritromicinom.
Klaritromicin Telitromicin	Nije ispitano. Očekuju se povišene koncentracije simeprevira u plazmi. (snažna inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s klaritromicinom ili telitromicinom.
Antimikotici (sistemska primjena)		
Itrakonazol Ketokonazol* Posakonazol	Nije ispitano. Očekuju se značajna povišenja koncentracije simeprevira u plazmi. (snažna inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO sa sistemskim itrakonazolom, ketokonazolom ili posakonazolom.
Flukonazol Vorikonazol	Nije ispitano. Očekuju se značajna povišenja koncentracije simeprevira u plazmi. (blaga do umjerena inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO sa sistemskim flukonazolom ili vorikonazolom.
Lijekovi za liječenje infekcija mikobakterijama		
Bedakilin	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijekova.	Nije potrebna prilagodba doze.
Rifampicin ¹ 600 mg jedanput na dan	rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicin C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicin C _{min} nije ispitano 25-dezacetil-rifampicin AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacetil-rifampicin C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacetil-rifampicin C _{min} nije ispitano simeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simeprevir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ simeprevir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s rifampicinom jer istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka OLYSIO.

Rifabutin Rifapentin	Nije ispitano. Očekuju se značajna sniženja koncentracije simeprevira u plazmi. (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s rifabutinom ili rifapentinom jer istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka OLYSIO.
ANTITUSICI		
Dekstrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nije ispitano dekstrorfan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstrorfan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstrorfan C _{min} nije ispitano	Nije potrebna prilagodba doze.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA (peroralna primjena)		
Amlodipin Bepidil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nizoldipin Verapamil	Nije ispitano. Mogu se očekivati povišene koncentracije peroralno primijenjenih blokatora kalcijevih kanala. (inhibicija intestinalnog enzima CYP3A4 i P-gp prijenosnika) Mogu se javiti povišene koncentracije simeprevira radi blage inhibicije CYP3A4 amlodipinom i umjerene inhibicije CYP3A4 diltiazemom i verapamilom.	Nalaže se oprez i preporučuje se kliničko praćenje bolesnika kada se ti blokatori kalcijevih kanala primjenjuju peroralno.
GLUKOKORTIKOIDI		
Deksametazon (sistemski)	Nije ispitano. Očekuju se snižene koncentracije simeprevira u plazmi. (umjerena indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO sa sistemskim deksametazonom jer istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka OLYSIO.
Budezonid Flutikazon Metilprednizolon Prednizon	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijekova.	Nije potrebna prilagodba doze.
LJEKOVI ZA PROBAVNI SUSTAV		
Antacidi		
aluminijev ili magnezijev hidroksid kalcijev karbonat	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijekova.	Nije potrebna prilagodba doze.
Antagonisti H₂-receptora		
cimetidin nizatidin ranitidin	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijekova.	Nije potrebna prilagodba doze.
Propulzivi		
Cisaprid	Nije ispitano. Cisaprid ima potencijal za izazivanje srčanih aritmija. Moguće su povišene koncentracije cisaprida. (inhibicija intestinalnog enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s cisapridom.

Inhibitori protonske pumpe		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} nije ispitano	Nije potrebna prilagodba doze.
Dekslanzoprazol Esomeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijek-lijek.	Nije potrebna prilagodba doze.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HCV-om		
Antiviroci		
Daklatasvir 60 mg jedanput na dan	daklatasvir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklatasvir C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklatasvir C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ simeprevir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ simeprevir C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ simeprevir C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Prilagodba doze za daklatasvir ili OLYSIO nije potrebna.
Ledipasvir 30 mg jedanput na dan	ledipasvir AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ledipasvir C _{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ledipasvir C _{min} nije ispitano simeprevir AUC 2,69 (2,44-2,96) ↑ simeprevir C _{max} 2,61 (2,34-2,86) ↑ simeprevir C _{min} nije ispitano	Koncentracije ledipasvira i simeprevira su povišene kada se simeprevir primjenjuje istovremeno s ledipasvirom. Istovremena primjena se ne preporučuje.
Sofosbuvir ² 400 mg jedanput na dan	sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C _{min} nije ispitano GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} nije ispitano simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ simeprevir C _{min} nije ispitano	Povišenje izloženosti sofosbuviru koje je uočeno u farmakokinetičkom podispitivanju nije klinički značajno.
BILJNI PRIPRAVCI		
sikavica (<i>Silybum marianum</i>)	Nije ispitano. Očekuju se povišene koncentracije simeprevira u plazmi. (inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO sa sikavicom.
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Očekuju se značajno snižene koncentracije simeprevira u plazmi. (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s pripravcima koji sadrže gospinu travu jer istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka OLYSIO.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HIV-om		
Antiretrovirusni – CCR5 antagonisti		
Maravirok	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijek-lijek.	Nije potrebna prilagodba doze za bilo koji od lijekova kada se OLYSIO primjenjuje istovremeno s maravirokom.

Antiretrovirusni – inhibitori integraze		
Raltegravir 400 mg dva puta na dan	raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravir C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravir C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ simeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simeprevir C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ simeprevir C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Nije potrebna prilagodba doze.
Dolutegravir	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijek-lijek.	Nije potrebna prilagodba doze.
Antiretrovirusni – ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan	efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirenz C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirenz C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ simeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simeprevir C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ simeprevir C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s efavirenzom jer istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka OLYSIO.
Rilpivirin 25 mg jedanput na dan	rilpivirin AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirin C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirin C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ simeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simeprevir C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ simeprevir C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Ostali NNRTI-jevi (delavirdin, etravirin, nevirapin)	Nije ispitano. Očekuju se promijenjene koncentracije simeprevira u plazmi. (indukcija enzima CYP3A4 [etravirin ili nevirapin] ili inhibicija [delavirdin])	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s delavirdinom, etravirinom ili nevirapinom.
Antiretrovirusni – nukleozidni ili nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (N(t)RTI-jevi)		
Tenofovir dizoproksil fumarat 300 mg jedanput na dan	tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovir C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovir C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ simeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simeprevir C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ simeprevir C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Nije potrebna prilagodba doze.
Ostali NRTI-jevi (abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zidovudin)	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijek-lijek.	Nije potrebna prilagodba doze.

Antiretrovirusni – inhibitori proteaze (PI-jevi)		
Darunavir/ritonavir ³ 800/100 mg jedanput na dan	darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir C _{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir C _{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavir C _{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavir C _{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ simeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simeprevir C _{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* simeprevir C _{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevira u usporedbi s monoterapijom simeprevirom od 150 mg. (snažna inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s darunavirom/ritonavikom.
Ritonavir ¹ 100 mg dva puta na dan	simeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simeprevir C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ simeprevir C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (snažna inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s ritonavikom.
Ostali ritonavikom pojačani ili nepojačani inhibitori proteaze HIV-a (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)	Nije ispitano. Očekuju se promijenjene koncentracije simeprevira u plazmi. (indukcija ili inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s bilo kojim od inhibitora proteaze HIV-a sa ili bez ritonavira.
Lijekovi koji sadrže kobicistat	Nije ispitano. Očekuju se značajno povišene koncentracije simeprevira u plazmi. (snažna inhibicija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se istovremeno primjenjivati OLYSIO s lijekovima koji sadrže kobicistat.
INHIBITORI HMG CO-A REDUKTAZE		
Rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatin C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatin C _{min} nije ispitano (inhibicija OATP1B1/3, BCRP prijenosnika)	Pažljivo titrirajte dozu rosuvastatina i primjenjujte najnižu potrebnu dozu, uz praćenje sigurnosti pri istovremenoj primjeni s lijekom OLYSIO.
Pitavastatin Pravastatin	Nije ispitano. Očekuju se povišene koncentracije pitavastatina i pravastatina u plazmi. (inhibicija OATP1B1/3 prijenosnika)	Pažljivo titrirajte dozu pitavastatina i pravastatina i primjenjujte najnižu potrebnu dozu, uz praćenje sigurnosti pri istovremenoj primjeni s lijekom OLYSIO.

Atorvastatin 40 mg	atorvastatin AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatin C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatin C _{min} nije ispitano 2-OH-atorvastatin AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatin C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatin C _{min} nije ispitano (inhibicija prijenosnika OATP1B1/3 i/ili enzima CYP3A4) Povišene koncentracije simeprevira mogu se javiti radi inhibicije OATP1B1 atorvastatinom.	Pažljivo titrirajte dozu atorvastatina i primjenjujte najnižu potrebnu dozu, uz praćenje sigurnosti pri istovremenoj primjeni s lijekom OLYSIO.
Simvastatin 40 mg	simvastatin AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatin C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatin C _{min} nije ispitano simvastatin acid AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatin acid C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatin acid C _{min} nije ispitano (inhibicija prijenosnika OATP1B1 i/ili enzima CYP3A4)	Pažljivo titrirajte dozu simvastatina i primjenjujte najnižu potrebnu dozu, uz praćenje sigurnosti pri istovremenoj primjeni s lijekom OLYSIO.
Lovastatin	Nije ispitano. Očekuju se povišene koncentracije lovastatina u plazmi. (inhibicija prijenosnika OATP1B1 i/ili enzima CYP3A4)	Pažljivo titrirajte dozu lovastatina i primjenjujte najnižu potrebnu dozu, uz praćenje sigurnosti pri istovremenoj primjeni s lijekom OLYSIO.
Fluvastatin	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijekova.	Nije potrebna prilagodba doze.
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol i noretindron 0,035 mg jedanput na dan/ 1 mg jedanput na dan	etinilestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinilestradiol C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinilestradiol C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindron C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindron C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Nije potrebna prilagodba doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin 100 mg Doza individualizirana prema bolesniku ⁴	ciklosporin AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciklosporin C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciklosporin C _{min} nije ispitano simeprevir AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑ ⁵ simeprevir C _{max} 4,74 (3,12-7,18) ↑ ⁵ simeprevir C _{min} nije ispitano ⁵ (OATP1B1/3, P-gp i CYP3A inhibicija ciklosporinom)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka OLYSIO s ciklosporinom.
Takrolimus 2 mg Doza individualizirana prema bolesniku ⁴	takrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimus C _{min} nije ispitano simeprevir AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ ⁶ simeprevir C _{max} 1,79 (1,22-2,62) ↑ ⁶ simeprevir C _{min} nije ispitano ⁶ (OATP1B1 inhibicija takrolimusom)	Nije potrebna prilagodba doze za bilo koji od lijekova kada se lijek OLYSIO istovremeno primijeni s takrolimusom. Preporučuje se praćenje koncentracije takrolimusa u krvi.

Sirolimus	Nije ispitano. Mogu se javiti blago povišene ili snižene koncentracije sirolimusa u plazmi.	Preporučuje se praćenje koncentracije sirolimusa u krvi.
NARKOTIČKI ANALGETICI		
Metadon ⁷ 30-150 mg jedanput na dan, individualizirana doza	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-)metadon C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-)metadon C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Buprenorfin Nalokson	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijek-lijek.	Nije potrebna prilagodba doze.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nije ispitano. Moguća su blaga povišenja koncentracija PDE-5 inhibitora u plazmi. (inhibicija intestinalnog enzima CYP3A4) Mogu se javiti blaga povišenja koncentracija simeprevira zbog blage inhibicije OATP1B1 sildenafilom.	Nije potrebna prilagodba doze kada se OLYSIO primjenjuje istovremeno sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom koji su indicirani za liječenje erektilne disfunkcije. Prilagodba doze PDE-5 inhibitora može biti potrebna kada se lijek OLYSIO primjenjuje istovremeno sa sildenafilom ili tadalafilom kronično pri dozama za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Razmotrite započinjanje s najnižom dozom PDE-5 inhibitora i povisite ju po potrebi, uz prikladno kliničko praćenje.
SEDATIVI/ANKSIOLITICI		
Midazolam <i>Peroralno:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenski:</i> 0,025 mg/kg	<i>Peroralno:</i> midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C _{min} nije ispitano <i>Intravenski:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C _{min} nije ispitano (blaga inhibicija intestinalnog enzima CYP3A4)	Nije bilo utjecaja na koncentracije midazolama u plazmi kada se primjenjivao intravenski jer simeprevir ne inhibira jetreni CYP3A4. Nalaže se oprez kada se ovaj lijek s uskim terapijskim indeksom primjenjuje istovremeno s lijekom OLYSIO peroralnim putem.
Triazolam (peroralno)	Nije ispitano. Mogu se očekivati blagi porasti koncentracija triazolama. (inhibicija intestinalnog enzima CYP3A4)	Nalaže se oprez kada se ovaj lijek s uskim terapijskim indeksom primjenjuje istovremeno s lijekom OLYSIO peroralnim putem.
STIMULANSI		
Metilfenidat	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijek-lijek.	Nije potrebna prilagodba doze.

Smjer strjelice (↑ = povišenje, ↓ = sniženje, ↔ = bez promjene) za svaki farmakokinetički parametar temelji se na intervalu pouzdanosti od 90% omjera geometrijske srednje vrijednosti koji je unutar (↔), ispod (↓) ili iznad (↑) raspona od 0,80 - 1,25.

- ¹ Ovo ispitivanje interakcije bilo je provedeno s dozom koja je viša od preporučene doze za simeprevir procjenjujući maksimalni učinak na istovremeno primijenjeni lijek. Preporuka za doziranje primjenjiva je na preporučenu dozu za simeprevir od 150 mg jedanput na dan.
 - ² Usporedba temeljena na povijesnoj kontroli. Interakcija između simeprevira i lijeka bila je procijenjena u farmakokinetičkom podispitivanju u sklopu ispitivanja faze 2 u 22 HCV-om zaražena bolesnika.
 - ³ Doza simeprevira u ovom ispitivanju interakcije bila je 50 mg kada se istovremeno primjenjivao u kombinaciji s darunavirom/ritonavirovom, u usporedbi sa 150 mg u skupini koja je liječena samo simeprevirom.
 - ⁴ Doza određena individualno za bolesnika kako je odredio liječnik, prema lokalnoj kliničkoj praksi.
 - ⁵ Usporedba temeljena na povijesnim kontrolama. Privremeni podaci iz ispitivanja faze 2 u 9 bolesnika nakon transplantacije jetre inficiranih HCV-om.
 - ⁶ Usporedba temeljena na povijesnim kontrolama. Privremeni podaci iz ispitivanja faze 2 u 11 bolesnika nakon transplantacije jetre inficiranih HCV-om.
 - ⁷ Interakcija između simeprevira i lijeka bila je procijenjena u farmakokinetičkom ispitivanju u odraslih ovisnih o opioidima koji su na stabilnoj metadonskoj terapiji održavanja.
- * Ketokonazol: očekuje se daljnja ATK klasifikacija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema prikladnih i dobro kontroliranih ispitivanja sa simeprevirom u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivne učinke (vidjeti dio 5.3). Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi OLYSIO se smije uzimati jedino ako korist primjene opravdava rizik. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Zbog toga što se OLYSIO mora istovremeno primjenjivati s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C, kontraindikacije i upozorenja koja su primjenjiva na te lijekove također su primjenjiva na njihovo uzimanje u kombiniranom liječenju s lijekom OLYSIO (vidjeti dio 4.3).

Značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci dokazani su kod svih životinjskih vrsta koje su izložene ribavirinu. Izniman oprez mora se posvetiti izbjegavanju trudnoće u bolesnica i partnerica muških bolesnika. Bolesnice reproduktivne dobi i muški bolesnici koji imaju partnerice reproduktivne dobi, moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja ribavirinom i nakon završetka liječenja ribavirinom toliko dugo koliko je navedeno u sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se simeprevir ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Kada je primijenjen u ženki štakora koje doje, simeprevir je bio otkriven u plazmi dojenih štakora vjerojatno zbog ekskrecije simeprevira u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom OLYSIO, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku simeprevira na plodnost u ljudi. Nisu uočeni učinci na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

OLYSIO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kombinirano liječenje lijekom OLYSIO s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C može utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za istodobno primijenjene lijekove vezano uz njihov potencijalni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Cjelokupni sigurnosni profil simeprevira temelji se na podacima za 580 bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1 koji su primali simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvirovom s ili bez ribavirina (objedinjeni podaci iz kliničkog ispitivanja HPC2002 faze 2 i kliničkih ispitivanja HPC3017 i HPC3018 faze 3) i 1,486 bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1 koji su primali simeprevir (ili placebo) u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja C205 i C206 faze 2 i kliničkih ispitivanja C208, C216 i HPC3007 faze 3).

Sigurnosni profil simeprevira može se usporediti u bolesnika s infekcijom HCV genotipa 4 i infekcijom HCV genotipa 1, kada se daje ili u kombinaciji sa sofosbuvirovom ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvirovom

Sigurnosni profil simeprevira u kombinaciji sa sofosbuvirovom u bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1 s ili bez ciroze temelji se na objedinjenim podacima iz ispitivanja HPC2002 faze 2 i ispitivanja HPC3017 i HPC3018 faze 3 koja su uključivala 472 bolesnika koja su primala simeprevir sa sofosbuvirovom bez ribavirina (155, 286 odnosno 31 bolesnik liječeni su 8, 12 odnosno 24 tjedna) i 108 bolesnika koji su primali simeprevir sa sofosbuvirovom i ribavirinom (svaki od 54 bolesnika liječen je 12 ili 24 tjedna).

Većina prijavljenih nuspojava bila je 1. stupnja težine. Nuspojave 2. i 3. stupnja bile su prijavljene u 3,5% (n = 10) odnosno 0,3% (n = 1) bolesnika koja su primala 12 tjedana simeprevir sa sofosbuvirovom; nije bilo prijavljenih nuspojava 4. stupnja. U bolesnika koji su primali 24 tjedna simeprevir sa sofosbuvirovom, nije bilo prijavljenih nuspojava 2. ili 3. stupnja; jedan bolesnik (3,2%) imao je nuspojavu 4. stupnja ("povišen bilirubin u krvi"). Nisu bile prijavljene ozbiljne nuspojave.

Najčešće prijavljene nuspojave (incidencija $\geq 5\%$ nakon 12 ili 24 tjedna liječenja) bile su osip, pruritus, konstipacija i reakcija fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Jedan bolesnik u skupini s 12-tjednim liječenjem (0,3%) i niti jedan bolesnik u skupini s 24-tjednim liječenjem nije prekinuo liječenje zbog nuspojava.

Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Sigurnosni profil simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1 temelji se na objedinjenim podacima iz ispitivanja faze 2 i ispitivanja faze 3 C205, C206, C208, C216 i HPC3007 koja su uključivala 924 bolesnika koji su primali simeprevir od 150 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana i 540 bolesnika koji su primali placebo s peginterferonom alfa i ribavirinom.

U objedinjenim sigurnosnim podacima faze 3, većina nuspojava koje su prijavljene tijekom 12 tjedana liječenja sa simeprevirom bile su težine stupnja 1 do 2. Nuspojave stupnja 3 ili 4 bile su prijavljene u 3,1% bolesnika koji su primali simeprevir s peginterferonom alfa i ribavirinom *naspram* 0,5% bolesnika koji su primali placebo s peginterferonom alfa i ribavirinom. Ozbiljne nuspojave bile su prijavljene u 0,3% bolesnika liječenih simeprevirom (2 događaja fotoosjetljivosti koja su zahtijevala hospitalizaciju) i niti u jednog bolesnika koji je primao placebo s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Tijekom prvih 12 tjedana liječenja, najčešće prijavljene nuspojave (incidencija $\geq 5\%$) bile su mučnina, osip, pruritus, dispneja, povišen bilirubin u krvi i reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Prekid primjene simeprevira zbog nuspojava dogodio se kod 0,9% bolesnika koji su primali simeprevir s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave simeprevira u kombinaciji sa sofosbuvirovom ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom prijavljene u odraslih bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1, popisane su u tablici 5.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 5: Nuspojave identificirane kod primjene simeprevira u kombinaciji sa sofosbuvvirom ili simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom¹

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	simeprevir + sofosbuvvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781
	12 tjedana N = 286	24 tjedna N = 31	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:</i>			
vrlo često			dispneja*
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>			
vrlo često			mučnina
često	konstipacija	konstipacija	konstipacija
<i>Poremećaji jetre i žuč:</i>			
često	povišen bilirubin u krvi*	povišen bilirubin u krvi*	povišen bilirubin u krvi*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>			
vrlo često		osip*	osip*, pruritus*
često	osip*, pruritus*, reakcije fotoosjetljivosti*	pruritus*, reakcije fotoosjetljivosti*	reakcije fotoosjetljivosti*

¹ Simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvvirom: objedinjena ispitivanja HPC2002, HPC3017 i HPC3018 (12 tjedana) ili ispitivanje HPC2002 (24 tjedna); simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom: objedinjena ispitivanja C208, C216 i HPC3007 faze 3 (prvih 12 tjedana liječenja).

* pogledati odjeljak niže za daljnje informacije.

Opis odabranih nuspojava

Osip i pruritus

U bolesnika liječenih simeprevirom većina slučajeva pojave osipa i pruritusa bilo je blage ili umjerene težine (stupanj 1 ili 2).

Simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvvirom: Osip i pruritus prijavljeni su u 8,0% odnosno 8,4% bolesnika koji su liječeni tijekom 12 tjedana, u usporedbi s 12,9% odnosno 3,2% bolesnika koji su liječeni 24 tjedna (svi stupnjevi). Osip 3. stupnja bio je prijavljen u jednog bolesnika (0,3%; skupina liječena 12 tjedana) što je dovelo do prekida liječenja; niti jedan bolesnik nije doživio osip 4. stupnja. Niti jedan bolesnik nije doživio pruritus 3. ili 4. stupnja; niti jedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog pruritusa.

U ispitivanju HPC2002, osip (grupni izraz) je bio prijavljen u 10,7% bolesnika koji su primali 12 tjedana simeprevira i sofosbuvira bez ribavirina naspram 20,4% bolesnika koji su primali 12 tjedana simeprevira i sofosbuvira s ribavirinom.

Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom: Tijekom 12 tjedana liječenja simeprevirom, osip i pruritus bili su prijavljeni u 21,8% i 21,9% bolesnika liječenih simeprevirom, u usporedbi s 16,6% odnosno 14,6% u bolesnika liječenih placebom (svi stupnjevi; objedinjeno za fazu 3). Osip ili pruritus stupnja 3 pojavio se u 0,5% odnosno 0,1% bolesnika liječenih simeprevirom. Prekid uzimanja simeprevira radi osipa ili pruritusa dogodio se u 0,8% i 0,1% bolesnika liječenih simeprevirom, u usporedbi s 0,3% odnosno s 0% bolesnika liječenih placebom.

Povišen bilirubin u krvi

U bolesnika liječenih simeprevirom prijavljena su povišenja direktnog i indirektnog bilirubina i bila su većinom blage ili umjerene težine. Povišenja bilirubina općenito nisu bila povezana s povišenjem transaminaza u jetri i razine bilirubina su se normalizirale nakon završetka liječenja.

Simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvvirom: 'Povišen bilirubin u krvi' bio je prijavljen u 1,0% bolesnika koji su liječeni tijekom 12 tjedana u usporedbi s 3,2% u bolesnika koji su liječeni tijekom

24 tjedna (svi stupnjevi). 'Povišen bilirubin u krvi' 2. stupnja bio je prijavljen u jednog bolesnika (0,3%) koji je liječen tijekom 12 tjedana. Nije bilo prijavljenih događaja 3. stupnja. Jedan bolesnik (3,2%) koji je liječen tijekom 24 tjedna imao je događaj 'povišen bilirubin u krvi' 4. stupnja. Niti jedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog 'povišenog bilirubina u krvi'.

U ispitivanju HPC2002, povišen bilirubin bio je prijavljen u 0% bolesnika koji su 12 tjedana primali simeprevir i sofosbuvir bez ribavirina naspram 9,3% bolesnika koji su 12 tjedana primali simeprevir i sofosbuvir s ribavirinom.

Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom: Tijekom 12 tjedna liječenja simeprevirom, 'povišen bilirubin u krvi' bio je prijavljen u 7,4% bolesnika liječenih simeprevirom u usporedbi s 2,8% bolesnika liječenih placebom (svi stupnjevi; objedinjeno za fazu 3). U 2% odnosno 0,3% bolesnika liječenih simeprevirom bio je prijavljen 'povišen bilirubin u krvi' stupnja 3 ili 4 (objedinjena ispitivanja faze 3). Prekidi uzimanja simeprevira radi 'povišenog bilirubina u krvi' bili su rijetki (0,1%; n = 1).

Reakcije fotoosjetljivosti

Simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvvirom: Reakcije fotoosjetljivosti bile su prijavljene u 3,1% bolesnika liječenih simeprevirom koji su liječeni tijekom 12 tjedana u usporedbi s 6,5% u bolesnika koji su liječeni tijekom 24 tjedna (svi stupnjevi). Većina reakcija fotoosjetljivosti bila je blaga s obzirom na težinu (1. stupnja); reakcije fotoosjetljivosti 2. stupnja bile su prijavljene u dva bolesnika (0,7%) koji su primali liječenje tijekom 12 tjedana. Nisu bile prijavljene reakcije fotoosjetljivosti 3. ili 4. stupnja i niti jedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog reakcija fotoosjetljivosti.

U ispitivanju HPC2002, reakcije fotoosjetljivosti (grupni izraz) bile su prijavljene u 7,1% bolesnika koji su 12 tjedana primali simeprevir i sofosbuvir bez ribavirina naspram 5,6% bolesnika koji su primali simeprevir i sofosbuvir s ribavirinom 12 tjedana.

Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom: Tijekom 12 tjedana liječenja simeprevirom, reakcije fotoosjetljivosti bile su prijavljene u 4,7% bolesnika liječenih simeprevirom u usporedbi s 0,8% bolesnika liječenih placebom (svi stupnjevi; objedinjeno za fazu 3). Većina reakcija fotoosjetljivosti kod bolesnika liječenih simeprevirom bile su blage ili umjerene težine (stupanj 1 ili 2); 0,3% bolesnika liječenih simeprevirom doživjelo je ozbiljne reakcije koje su dovele do hospitalizacije (vidjeti dio 4.4).

Dispneja

Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom: Tijekom prvih 12 tjedana liječenja simeprevirom, dispneja je bila prijavljena u 11,8% bolesnika liječenih simeprevirom, u usporedbi sa 7,6% bolesnika liječenih placebom (svi stupnjevi; objedinjeno za fazu 3). Bili su prijavljeni samo događaji stupnja 1 i 2 te nije bilo događaja koji bi doveli do prekida uzimanja bilo kojeg od lijekova u ispitivanju. U bolesnika starijih > 45 godina, dispneja je bila prijavljena u 16,4% bolesnika liječenih simeprevirom u usporedbi s 9,1% bolesnika liječenih placebom (svi stupnjevi; objedinjeno za fazu 3).

Srčane aritmije

Slučajevi bradikardije zabilježeni su kada se lijek OLYSIO primjenjivao u kombinaciji sa sofosbuvvirom uz istodobnu primjenu amiodarona (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvvirom

Poremećaji laboratorijskih nalaza amilaze i lipaze koji su proizašli iz liječenja zabilježeni su u bolesnika liječenih simeprevirom u kombinaciji sa sofosbuvvirom (tablica 6). Povišenja amilaze i lipaze bila su prolazna i većinom blage ili umjerene težine. Povišenja amilaze i lipaze nisu bila povezana s pankreatitisom.

Tablica 6: Poremećaji laboratorijskih nalaza amilaze i lipaze koji su proizašli iz liječenja u bolesnika koji su primali 12 ili 24 tjedna simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvvirom (12 tjedana: objedinjena ispitivanja HPC2002, HPC3017 i HPC3018; 24 tjedna: ispitivanje HPC2002)

Laboratorijski parametar	Raspon toksičnosti prema SZO-u ¹	12 tjedana simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 tjedna simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Kemijski nalazi			
Amilaza			
1. stupanj	$\geq 1,1$ do $\leq 1,5$ x GGN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
2. stupanj	$> 1,5$ do $\leq 2,0$ x GGN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
3. stupanj	$> 2,0$ do $\leq 5,0$ x GGN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipaza			
1. stupanj	$\geq 1,1$ do $\leq 1,5$ x GGN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
2. stupanj	$> 1,5$ do $\leq 3,0$ x GGN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
3. stupanj	$> 3,0$ do $\leq 5,0$ x GGN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
4. stupanj	$> 5,0$ x GGN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

¹ Najteža toksičnost 1. do 4. stupnja prema SZO-u.
GGN = gornja granica normale.

Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Među obje liječene skupine nije bilo razlika u hemoglobinu, neutrofilima ili trombocitima. Poremećaji laboratorijskih nalaza koji su proizašli tijekom liječenja te su uočeni s većom incidencijom u bolesnika liječenih simeprevirom nego u bolesnika liječenih placebom, peginterferonom alfa i ribavirinom prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Poremećaji laboratorijskih nalaza koji su nastali tijekom liječenja uočeni u većoj incidenciji kod bolesnika koji su primali simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (objedinjena ispitivanja faze 3 C208, C216 i HPC3007; tijekom prvih 12 tjedana liječenja)

Laboratorijski parametar	Raspon toksičnosti prema SZO-u ¹	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)
Kemijski nalazi		
Alkalna fosfataza		
Stupanj 1	$\geq 1,25$ do $\leq 2,50$ x GGN	26 (3,3%)
Stupanj 2	$> 2,50$ do $\leq 5,00$ x GGN	1 (0,1%)
Hiperbilirubinemija		
Stupanj 1	$\geq 1,1$ do $\leq 1,5$ x GGN	208 (26,7%)
Stupanj 2	$> 1,5$ do $\leq 2,5$ x GGN	143 (18,3%)
Stupanj 3	$> 2,5$ do $\leq 5,0$ x GGN	32 (4,1%)
Stupanj 4	$> 5,0$ x GGN	3 (0,4%)

¹ Najteža toksičnost 1. do 4. stupnja prema SZO-u.
GGN = Gornja granica normale

Ostale posebne populacije

Bolesnici istovremeno inficirani HIVom-1

Sigurnosni profil simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom usporediv je između bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 sa ili bez koinfekcije HIVom-1.

Bolesnici azijskog porijekla

Sigurnosni profil lijeka OLYSIO 150 mg u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u ispitivanju faze 3 provedenom na bolesnicima azijskog porijekla u Kini i Južnoj Koreji može se

usporediti s onim u bolesnika koji nisu azijskog porijekla iz objedinjenih globalnih ispitivanja faze 3, osim većih učestalosti događaja 'povišenog bilirubina u krvi' (vidjeti tablicu 8).

Tablica 8: Događaji 'povišenog bilirubina u krvi' zabilježeni u bolesnika azijskog porijekla iz ispitivanja faze 3 HPC3005 naspram objedinjenih ispitivanja faze 3 C208, C216 i HPC3007 koji su primali simeprevir ili placebo u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (prvih 12 tjedana liječenja)

Povišen bilirubin u krvi	Ispitivanje faze 3 u bolesnika azijskog porijekla		Objedinjena ispitivanja faze 3	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
Svi stupnjevi	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Stupanj 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Stupanj 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Povezana ukidanja liječenja	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Tijekom primjene simeprevira s peginterferonom alfa i ribavirinom, povišenja razina konjugiranog i nekonjugiranog bilirubina općenito nisu bila povezana s povišenjem razine transaminaza u jetri i vratila su se na normalnu razinu nakon završetka liječenja.

Oštećenje jetre

Izloženost simepreviru značajno je povišena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). Uočen je trend veće incidencije povišenih razina bilirubina s povišenjem izloženosti simepreviru u plazmi. Ova povišenja razina bilirubina nisu bila povezana s bilo kojim od štetnih sigurnosnih nalaza za jetru. Međutim, tijekom kombiniranog liječenja lijekom OLYSIO, postmarketinški su zaprimljene prijave hepatičke dekompenzacije i zatajenja jetre (vidjeti dio 4.4). Bila je prijavljena veća incidencija anemije u bolesnika s uznapređovalom fibrozom koji su primali simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo u ljudi s predoziranjem simeprevirom je ograničeno. U zdravih odraslih ispitanika koji su primali jednu dozu do 600 mg ili doze do 400 mg jedanput na dan tijekom 5 dana, i u odraslih bolesnika inficiranih HCV-om koji su primali 200 mg jedanput na dan tijekom 4 tjedna, nuspojave su bile konzistentne s onima koje su uočene u kliničkim ispitivanjima pri preporučenoj dozi (vidjeti dio 4.8).

Ne postoji specifični antidot za predoziranje lijekom OLYSIO. U slučaju predoziranja lijekom OLYSIO, preporučuje se provesti uobičajene suportivne mjere i promatrati bolesnikov klinički status.

Simeprevir se u visokoj mjeri veže na proteine, stoga nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja simeprevira (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, antivirusni lijekovi izravnog učinka, ATK oznaka: J05AE14.

Mehanizam djelovanja

Simeprevir je specifični inhibitor NS3/4A serin proteaze HCV-a, koja je esencijalna za replikaciju virusa. U biokemijskom testu simprevir je inhibirao proteolitičku aktivnost rekombinantnih NS3/4A proteaza HCV-a genotipa 1a i 1b, s medijanom vrijednosti K_i od 0,5 nM odnosno 1,4 nM.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Medijani vrijednosti EC_{50} i EC_{90} simprevira protiv replikona HCV genotipa 1b bili su 9,4 nM (7,05 ng/ml) odnosno 19 nM (14,25 ng/ml). Kimerni replikoni koje nose sekvence NS3 dobivene iz bolesnika s HCV-om genotipa 1a i genotipa 1b koji se nisu liječili inhibitorima proteaze, pokazali su medijan promjene (engl. *fold change*, FC) EC_{50} vrijednosti simprevira od 1,4 puta (N = 78) odnosno 0,4 puta (N = 59) u usporedbi s referentnim replikonom genotipa 1b. Izolati genotipa 1a i 1b s početnim polimorfizmom Q80K rezultirali su s medijanom promjene EC_{50} simprevira od 11 puta (N = 33) odnosno 8,4 puta (N = 2). Vrijednosti medijana promjene simprevira protiv početnih izolata genotipa 2 i genotipa 3 bile su 25 puta (N = 4), odnosno 1,014 puta (N = 2). Medijani vrijednosti promjene simprevira u odnosu na početne izolate genotipa 4a, genotipa 4d i drugih genotipa 4 bili su 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) odnosno 0,8 (N = 29). Prisutnost 50%-tnog ljudskog seruma smanjila je aktivnost simprevira protiv replikona za 2,4 puta. *In vitro* kombinacija simprevira s interferonom, ribavirinom, NS5A ili NS5B inhibitorima rezultirala je aditivnim ili sinergističkim učincima.

Antivirusna aktivnost *in vivo*

Podaci iz kratkotrajnog liječenja simprevirom u monoterapiji iz ispitivanja C201 (genotip 1) i C202 (genotip 2, 3, 4, 5 i 6) u bolesnika koji uzimaju 200 mg simprevira jedanput na dan tijekom 7 dana prikazani su u tablici 9.

Tablica 9: Antivirusna aktivnost simprevira od 200 mg u monoterapiji (ispitivanja C201 i C202)

Genotip	Srednja vrijednost promjene (standardna pogreška, engl. <i>standard error</i> , SE) HCV RNK na 7./8. dan (\log_{10} IU/mL)
Genotip 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotip 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotip 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotip 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotip 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotip 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Rezistencija

Rezistencija u kulturi stanica

Rezistencija na simprevir bila je okarakterizirana kod stanica koje sadrže replikone HCV-a genotipa 1a i 1b. Devedeset i šest posto replikona genotipa 1 odabranih simprevirom nosilo je jednu ili višestruku supstituciju aminokiselina na položajima NS3 proteaze 43, 80, 155, 156, i/ili 168, sa supstitucijama na položaju NS3 proteaze D168 što je bilo najčešće uočeno (78%). Dodatno, rezistencija na simprevir bila je procijenjena u testovima replikona HCV-a genotipa 1a i 1b koristeći ciljane mutante i kimerne replikone koji su nosili NS3 sekvence derivirane iz kliničkih izolata. Supstitucije aminokiselina na položajima NS3 proteaze 43, 80, 122, 155, 156 i 168 *in vitro* su smanjile aktivnost simprevira. Supstitucije poput D168V ili A i R155K bile su obično povezane sa velikim smanjenjima osjetljivosti na simprevir *in vitro* (promjena EC_{50} > 50 puta), dok su druge supstitucije poput Q80K ili R, S122R i D168E pokazale nisku razinu rezistencije *in vitro* (promjena EC_{50} između 2 i 50 puta). Druge supstitucije poput Q80G ili L, S122G, N ili T nisu smanjile aktivnost simprevira

(promjena $EC_{50} \leq 2$ puta). Supstitucije aminokiselina na položajima NS3 proteaze 80, 122, 155, i/ili 168, povezane s niskom razinom *in vitro* rezistencije na simeprevir kada su se javile same, smanjile su aktivnost simeprevira za više od 50 puta kada su bile prisutne u kombinaciji.

Rezistencija u kliničkim ispitivanjima

U objedinjenoj analizi bolesnika liječenih sa 150 mg simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom koji nisu postigli SVR u kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 2 i faze 3 (ispitivanja C205, C206, C208, C216, HPC3007), nastale supstitucije aminokiselina na položajima NS3 proteaze 80, 122, 155 i/ili 168 bile su uočene u 180 od 197 (91%) bolesnika. Najčešće su nastale supstitucije D168V i R155K same ili u kombinacijama s drugim mutacijama na tim položajima (tablica 10).

Većina od tih nastalih supstitucija pokazala je u testu replikona u kulturi stanica da smanjuju anti-HCV aktivnost simeprevira.

Obrasci supstitucija aminokiselina, specifični za podtip HCV genotipa 1, koji su proizašli iz liječenja simeprevirom bili su uočeni u bolesnika koji nisu postigli SVR. Bolesnici s HCV genotipom 1a pretežno su imali nastalu samostalnu R155K supstituciju ili u kombinaciji sa supstitucijama aminokiselina na položajima NS3 proteaze 80, 122 i/ili 168, dok su bolesnici s HCV genotipom 1b imali najčešće nastalu D168V supstituciju (tablica 10). U bolesnika s HCV genotipom 1a s početnom Q80K supstitucijom aminokiselina pri neuspjehu liječenja najčešće je bila uočena nastala R155K supstitucija.

Tablica 10: Supstitucije aminokiselina proizašle iz liječenja u objedinjenim ispitivanjima faze 2 i faze 3: bolesnici koji nisu postigli SVR sa 150 mg simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Nastale supstitucije aminokiselina na NS3	Svi HCV genotipovi N = 197 % (n)	Genotip 1a ¹ N = 116 % (n)	Genotip 1b N = 81 % (n)
Bilo koja supstitucija na NS3 položajima 43, 80, 122, 155, 156 ili 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	Manje od 10%	Manje od 10%	Manje od 10%

¹ Može uključivati nekoliko bolesnika s HCV-om koji nije genotipa 1a/1b.

² Sam ili u kombinaciji s drugim supstitucijama (uključuje miješane).

³ Supstitucije uočene samo u kombinacijama s drugim nastalim supstitucijama na jednom ili više NS3 položaja 80, 122, 155 i/ili 168.

⁴ Bolesnici s tim kombinacijama su također uključeni u druge redove u kojima su opisane individualne supstitucije. X predstavlja višestruke aminokiseline. Druge dvostruke ili trostruke mutacije bile su uočene s nižim frekvencijama.

⁵ Dva bolesnika imala su nastalu pojedinačnu supstituciju I170T.

Napomena, supstitucije na NS3 položajima 43 i 156 povezane sa smanjenom aktivnošću simeprevira *in vitro* nisu bile uočene u vrijeme neuspjeha liječenja.

U ispitivanju HPC3011 u bolesnika inficiranih HCV genotipom 4, 28 od 32 (88%) bolesnika koji nisu postigli SVR imali su nastale supstitucije aminokiselina na NS3 položajima 80, 122, 155, 156 i/ili 168 (uglavnom supstitucije na položajima 168; 24 od 32 [75%] bolesnika), slično nastajanju supstitucija aminokiselina koje su uočene u bolesnika inficiranih genotipom 1.

Većina bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 koji su liječeni simeprevirom u kombinaciji sa sofosbuvikom (s ili bez ribavirina) tijekom 12 ili 24 tjedna i koji nisu postigli SVR zbog viroloških

razloga i s dostupnim podacima sekvenciranja imali su nastale NS3 supstitucije aminokiselina na mjestu 168 i/ili nastalu R155K: 5 od 6 bolesnika u ispitivanju HPC2002, 1 od 3 bolesnika u ispitivanju HPC3017 i 11 od 13 bolesnika u ispitivanju HPC3018. Nastale NS3 supstitucije aminokiselina bile su slične onima zabilježenim u bolesnika koji nisu postigli SVR nakon liječenja simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Nisu uočene nastale NS5B supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na sofosbuvir u bolesnika koji nisu postigli SVR nakon liječenja simeprevirom u kombinaciji sa sofosbuvirirom (s ili bez ribavirina) tijekom 12 ili 24 tjedna.

Ustrajnost supstitucija povezanih s rezistencijom

Ustrajnost supstitucija aminokiselina NS3 proteaze koje uzrokuju rezistenciju na simeprevir bila je procijenjena nakon neuspjeha liječenja.

U objedinjenoj analizi za bolesnike koji primaju 150 mg simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u kontroliranim ispitivanjima faze 2 i faze 3, varijante rezistencije na simeprevir koje su se pojavile tijekom liječenja nisu više bile detektabilne u 90 od 180 bolesnika (50%) na kraju ispitivanja, nakon medijana praćenja od 28 tjedana (raspon 0-70 tjedana). U 32 od 48 bolesnika (67%) s nastalom samom D168V supstitucijom i u 34 od 66 (52%) bolesnika s nastalom samom R155K supstitucijom, dotične nastale varijante nisu više bile detektabilne na kraju ispitivanja.

Podaci iz dugotrajnog ispitivanja praćenja koje je u tijeku (ispitivanje HPC3002) u bolesnika koji nisu postigli SVR na režimu temeljenom na simepreviru u prethodnom ispitivanju faze 2 pokazali su da u 70% (16/23) tih bolesnika, nastale mutacije više nije bilo moguće detektirati nakon medijana praćenja od 88 tjedana (raspon 47-147 tjedana).

Nije poznat dugotrajni klinički utjecaj nastanka ili trajanja supstitucija povezanih s rezistencijom na simeprevir.

Učinak početnih HCV polimorfizama na odgovor na liječenje

Provedene su analize radi istraživanja povezanosti između početnih NS3/4A supstitucija aminokiselina (polimorfizmi) koje se prirodno pojavljuju i ishoda liječenja.

Početni polimorfizmi na položajima NS3 proteaze 43, 80, 122, 155, 156, i/ili 168, koji su povezani sa smanjenom aktivnošću simeprevira *in vitro* općenito su bile manje česte (1,3%) u bolesnika s infekcijom HCV genotipom 1 (n = 2007; objedinjena ispitivanja faze 2 i faze 3 sa simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom), s iznimkom supstitucije Q80K u bolesnika s HCV genotipom 1a što je viđeno 30% u bolesnika s HCV genotipom 1a i 0,5% u bolesnika s HCV genotipom 1b. U Europi, prevalencija je bila niža, 19% (73/377) u bolesnika s HCV genotipom 1a i 0,3% (3/877) u genotipu 1b.

Q80K polimorfizam nije zapažen u bolesnika s infekcijom genotipom 4.

Prisutnost Q80K na početku bila je povezana s nižim stopama SVR u bolesnika s HCV genotipom 1a liječenih simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (tablice 19, 21, 22).

Ukrižena rezistencija

Pokazalo se da neke od supstitucija aminokiselina NS3 proteaze nastale tijekom liječenja koje su otkrivene u bolesnika liječenih simeprevirom koji nisu postigli SVR u kliničkim ispitivanjima (npr. R155K) smanjuju anti-HCV aktivnost telaprevira, boceprevira i drugih NS3/4A inhibitora proteaze (PI). Nije ustanovljen utjecaj prethodne izloženosti simepreviru u bolesnika koji nisu postigli SVR na djelotvornost kasnijeg režima liječenja temeljenog na HCV NS3/4A inhibitorima proteaze. Nema kliničkih podataka o djelotvornosti simeprevira u bolesnika koji su u prošlosti bili izloženi NS3/4A inhibitorima proteaze, telapreviru ili bocepreviru.

Ukrižena rezistencija se ne očekuje između antivirusnih lijekova direktnog djelovanja s drugačijim mehanizmom djelovanja. Ispitivane varijante rezistentne na simeprevir i dalje su ostale osjetljive na tipične predstavnike HCV nukleozidnih i ne-nukleozidnih inhibitora polimeraza i NS5A inhibitore.

Varijante koje nose supstitucije aminokiselina koje uzrokuju smanjenu osjetljivost na NS5A inhibitore (L31F/V, Y93C/H), nukleozidne inhibitore polimeraze (S282T) i ne-nukleozidne inhibitore polimeraze (C316N, M414I/L, P495A) ostale su osjetljive na simeprevir *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Održani virološki odgovor (engl. *sustained virologic response*, SVR) bio je primarna mjera ishoda u svim ispitivanjima i bio je definiran kao HCV RNA manja od donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) detektabilne ili nedetektabilne 12 tjedana (SVR12) ili 24 tjedna (SVR24) nakon planiranog završetka liječenja (ispitivanja C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 i HPC3011) ili nakon stvarnog završetka liječenja (ispitivanja HPC2014, HPC3017, HPC3018 i HPC3021) (LLOQ od 25 IU/ml i granica detekcije od 15 IU/ml, osim u ispitivanjima HPC2014 i HPC3021 gdje su LLOQ i granica detekcije bili 15 IU/ml).

Bolesnici su imali kompenziranu bolest jetre (uključujući cirozu), HCV RNK od najmanje 10 000 IU/ml i histopatologiju jetre u skladu s kroničnim hepatitisom C (ukoliko je dostupna).

Simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvikom

Djelotvornost simeprevira (150 mg jedanput dnevno) kao dio režima bez interferona (sofosbuvir, 400 mg jedanput dnevno) bio je procijenjen u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 ili 4, koji prethodno nisu bili liječeni i prethodno liječenih bolesnika (nakon prethodne terapije temeljene na interferonu) (tablica 11).

Tablica 11: Ispitivanja provedena sa simeprevikom + sofosbuvikom: populacija i sažetak dizajna ispitivanja

Ispitivanje ¹	Populacija	Broj uključenih bolesnika	Sažetak dizajna ispitivanja
HPC3017 (OPTIMIST-1; faza 3)	Genotip 1, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni ² , bez ciroze	310	8 ili 12 tjedana SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; faza 3)	Genotip 1, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni ² , s kompenziranom cirozom	103	12 tjedana SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; faza 2)	Genotip 1, prethodno neliječeni ili koji nisu odgovorili na liječenje ³ , s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	167	12 ili 24 tjedna SMV + sofosbuvir, s ili bez ribavirina ⁴
HPC2014 (OSIRIS; faza 2)	Genotip 4, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni ² , s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	63	<u>bolesnici bez ciroze</u> : 8 ili 12 tjedana SMV + sofosbuvir; <u>bolesnici s cirozom</u> : 12 tjedana SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; faza 3)	Genotip 4, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni ² , s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	40	12 tjedana SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

¹ Otvorena, randomizirana, osim za ispitivanja HPC3018 i HPC3021 koja su bila s jednom skupinom bolesnika, i ispitivanje HPC2014 koje je bilo djelomično randomizirano.

² Uključuje bolesnike s relapsom, djelomičnim odgovorom i bez odgovora na prethodno liječenje s interferonom (pegiliranim ili nepegiliranim), s ili bez ribavirina.

³ Na prethodno liječenje s peginterferonom alfa i ribavirinom.

⁴ Doziranje ribavirina dvaput dnevno na temelju tjelesne težine, prema sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Djelotvornost u bolesnika s HCV genotipom 1

OPTIMIST-1 i OPTIMIST-2

U ispitivanjima HPC3017 (OPTIMIST-1) i HPC3018 (OPTIMIST-2), bolesnici su primali simeprevir + sofosbuvir tijekom 8 tjedana (samo HPC3017) ili 12 tjedana (HPC3017 i HPC3018) (vidjeti

tablicu 11). U ispitivanju HPC3017 bili su uključeni bolesnici bez ciroze; u ispitivanje HPC3018 bili su uključeni bolesnici s cirozom (tablica 12).

Tablica 12: Demografske i početne karakteristike (ispitivanja HPC3017 i HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Dob (godine)		
medijan (raspon)	56 (19-70)	58 (29-69)
% iznad 65 godina	6%	6%
Muški spol	55%	81%
Rasa		
bijela	80%	81%
crna/Afroamerikanci	18%	19%
Hispanci	16%	16%
BMI ≥ 30 kg/m ²	34%	40%
Medijan razina početnih HCV RNA (log ₁₀ IU/ml)	6,8	6,8
Prisutnost ciroze		
bez ciroze	100%	0%
s cirozom	0%	100%
Anamneza prethodnog liječenja		
prethodno neliječeni	70%	49%
prethodno liječeni ¹	30%	51%
IL28B genotip		
CC	27%	28%
ne-CC	73%	72%
HCV geno/subtip i prisutnost početnog Q80K polimorfizma u HCV genotipu 1a		
HCV genotip 1a	75%	70%
s Q80K	41%	47%
HCV genotipe 1b	25%	30%

¹ Uključuje bolesnike s relapsom, djelomičnim odgovorom ili bez odgovora na prethodno liječenje s interferonom (pegiliranim ili nepegiliranim), s ili bez ribavirina, i bolesnici koji ne podnose interferon.

Cjelokupna stopa SVR12 za bolesnike bez ciroze koji su primali 8 tjedana simeprevir + sofosbuvir bila je 83% (128/155); svi bolesnici koji nisu postigli SVR12 imali su virološki relaps (17%; 27/155). Stope odgovora za bolesnike s ili bez ciroze koji su primali 12 tjedana simeprevir + sofosbuvir prikazane su u tablici 13.

Tablica 13: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 koji su primali 12 tjedana simeprevir + sofosbuvir (ispitivanja HPC3017 i HPC3018)

Ishod liječenja	Bolesnici bez ciroze N = 155 % (n/N)	Bolesnici s cirozom N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Ishod za bolesnike bez SVR12		
Neuspjeh tijekom liječenja ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Virološki relaps ³	3% (4/154)	13% (13/99)
SVR12 stope za odabrane podskupine		
Anamneza prethodnog liječenja		
prethodno neliječeni	97% (112/115)	88% (44/50)
prethodno liječeni ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno/podtip i prisutnost početnog Q80K polimorfizma u HCV genotipu 1a		
Genotip 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
s Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
bez Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotip 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

- ¹ Superiorna naspram povijesne kontrolne stope (povijesne SVR stope odobrene kombinacije liječenja antivirusnim lijekovima direktnog djelovanja s peginterferonom alfa i ribavirinom).
- ² Od 3 bolesnika s neuspjehom tijekom liječenja, 2 bolesnika su doživjela virološki proboj i jedan bolesnik je ranije prekinuo liječenje zbog štetnog događaja.
- ³ Stope virološkog relapsa izračunate su s nazivnikom koji predstavlja broj bolesnika s nedetektabilnom ili nepotvrđeno detektabilnom HCV RNA na završetku liječenja.
- ⁴ Uključuje bolesnike s relapsom, djelomičnim odgovorom ili bez odgovora na prethodno liječenje s interferonom (pegiliranim ili nepegiliranim), s ili bez ribavirina.

COSMOS

U ispitivanju HPC2002 (COSMOS), bolesnici bez prethodnog odgovora s METAVIR skorom za fibrozu F0-F2, ili koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnici bez prethodnog odgovora s METAVIR skorom za fibrozu F3-F4 i kompenziranom bolesti jetre su primali simeprevir + sofosbuvir, s ili bez ribavirina, tijekom 12 ili 24 tjedna (vidjeti tablicu 11). 167 uključenih bolesnika imalo je medijan dobi 57 godina (raspon 27 do 70 godina; s 5% iznad 65 godina); 64% su bili muškarci; 81% su bili bijele rase, 19% crne rase ili Afroamerikanci, i 21% Hispanci; 37% imalo je BMI ≥ 30 kg/m²; medijan početne razine HCV RNA bio je 6,7 log₁₀ IU/ml; 75% nije imalo cirozu (METAVIR skor za fibrozu F0-3) i 25% je imalo cirozu (METAVIR skor za fibrozu F4); 78% imalo je HCV genotipe 1a od kojih je 45% nosilo Q80K na početku, i 22% je imalo HCV genotip 1b; 86% imalo je ne-CC *IL28B* alele (CT ili TT); 76% su bili bolesnici bez prethodnog odgovora na peginterferon alfa i ribavirin, te 24% bolesnika nije bilo prethodno liječeno.

Tablica 14 prikazuje stope odgovora za bolesnike bez ciroze (METAVIR skor F0-3) koji su primali 12 tjedana simeprevir + sofosbuvir s ili bez ribavirina; produženo liječenje na 24 tjedna nije povećalo stope odgovora u usporedbi s liječenjem tijekom 12 tjedana. Primjena ribavirina i status prethodnog liječenja (bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnici bez prethodnog odgovora) nisu imali utjecaj na ishod liječenja. Cjelokupna stopa SVR12 bila je slična u bolesnika koji su primali simeprevir + sofosbuvir s ili bez ribavirina. Stope odgovora za bolesnike s cirozom (METAVIR skor F4) koji su primali 12 ili 24 tjedna simeprevir + sofosbuvir su prikazani u tablici 15.

Tablica 14: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 bez ciroze koji su primali 12 tjedana simeprevir + sofosbuvir, s ili bez ribavirina (ispitivanje HPC2002)

Ishod liječenja	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Ishod za bolesnike bez SVR12		
Neuspjeh tijekom liječenja	0% (0/21)	0% (0/43)
Virološki relaps ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

¹ Stope virološkog relapsa izračunate su s nazivnikom koji predstavlja broj bolesnika s nedetektabilnom HCV RNA na završetku liječenja i s najmanje jednom procjenom HCV RNA tijekom praćenja.

Tablica 15: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 s cirozom koji su primali 12 ili 24 tjedna simeprevir + sofosbuvir, s ili bez ribavirina (ispitivanje HPC2002)

Ishod liječenja	12 tjedana		24 tjedna	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Ishod za bolesnike bez SVR12				
Neuspjeh tijekom liječenja ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Virološki relaps ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ Jedan bolesnik s neuspjehom tijekom liječenja prekinuo je liječenje ranije zbog štetnog događaja.

² Stope virološkog relapsa izračunate su s nazivnikom koji predstavlja broj bolesnika s nedetektabilnom HCV RNA na završetku liječenja i s najmanje jednom procjenom HCV RNA praćenja.

Djelotvornost u odraslih s HCV genotipom 4

U ispitivanju HPC2014 (OSIRIS), bolesnici su primali simeprevir + sofosbuvir tijekom 8 tjedana (bolesnici bez ciroze) ili 12 tjedana (bolesnici s ili bez ciroze) (vidjeti tablicu 11). 63 uključena bolesnika imalo je medijan dobi od 51 godine (raspon 24 do 68 godina; s 2% iznad 65 godina); 54% bili su muškarci; 43% imalo je BMI ≥ 30 kg/m²; medijan početne razine HCV RNA bila je 6,01 log₁₀ IU/ml; 37% imalo je cirozu; 30% imalo je HCV genotip 4a, i 56% HCV genotip 4c ili 4d; 79% imalo je ne-CC *IL28B* alele (CT ili TT); 52% prethodno nisu bili liječeni, i 48% bili su prethodno liječeni.

U ispitivanju HPC3021 (PLUTO), bolesnici su primali simeprevir + sofosbuvir tijekom 12 tjedana (vidjeti tablicu 11). 40 uključenih bolesnika imalo je medijan dobi od 51 godinu (raspon 29 do 69 godina; s 5% iznad 65 godina); 73% bili su muškarci; 18% imalo je BMI ≥ 30 kg/m²; medijan početne razine HCV RNA bio je 6,35 log₁₀ IU/ml; 18% imalo je cirozu; 25% imalo je HCV genotip 4a, i 73% HCV genotip 4d; 85% imalo je ne-CC *IL28B* alele (CT ili TT); 33% prethodno nisu bili liječeni, i 68% bili su prethodno liječeni.

Cjelokupna stopa SVR12 za bolesnike bez ciroze koji su primali 8 tjedana simeprevir + sofosbuvir bila je 75% (15/20); svi bolesnici koji nisu postigli SVR12 imalo je virološki relaps (25%; 5/20). Svi bolesnici s ili bez ciroze koji su primali 12 tjedana simeprevir + sofosbuvir postigli su SVR12 (tablica 16).

Tablica 16: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 4 koji su primali 12 tjedana simeprevir + sofosbuvir (ispitivanja HPC2014 i HPC3021)

Ishod liječenja	Ispitivanje HPC2014 N = 43 % (n/N)	Ispitivanje HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
bez ciroze	100% (20/20)	100% (33/33)
s cirozom	100% (23/23)	100% (7/7)

Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Djelotvornost simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom bila je procijenjena u bolesnika s infekcijom HCV genotipom 1 ili 4, s ili bez koinfekcije HIVom-1, koji prethodno nisu bili liječeni ili prethodno liječenih (nakon prethodne terapije temeljene na interferonu) (tablica 17 i 18).

Tablica 17: Ispitivanja provedena sa simeprevirom + peginterferonom alfa + ribavirinom: populacija i sažetak dizajna ispitivanja

Ispitivanje ¹	Populacija	Broj uključenih bolesnika	Sažetak dizajna ispitivanja
C208 - C216 (QUEST-1 i QUEST-2; Faza 3)	Genotip 1, prethodno neliječeni, s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	785	12 tjedana SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nakon čega je slijedilo 12 ili 36 tjedana peg-IFN-alfa + RBV ³ ; kontrolna skupina: 48 tjedana placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; Faza 3)	Genotip 1, s prethodnim relapsom ² , s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	393	
C206 (ASPIRE; Faza 2)	Genotip 1, prethodno liječeni ⁴ bolesnici, s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	462	12, 24 ili 48 tjedana SMV u kombinaciji s 48 tjedana peg-IFN-alfa + RBV; kontrolna skupina: 48 tjedana placebo + peg-IFN-alfa + RBV

C212 (Faza 3)	Genotip 1, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni ⁴ , HCV/HIV-1 koinficirani bolesnici, s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	106	<u>prethodno neliječeni bolesnici ili bolesnici s prethodnim relapsom bez ciroze: 12 tjedana SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nakon čega slijedi 12 ili 36 tjedana peg-IFN-alfa + RBV³;</u> <u>bolesnici koji prethodno nisu odgovorili na liječenje (s djelomičnim odgovorom ili bez odgovora) bez ciroze i svi bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni i prethodno liječeni s cirozom: 12 tjedana SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nakon čega je slijedilo 36 tjedana peg-IFN-alfa + RBV</u>
HPC3011 (RESTORE; Faza 3)	Genotip 4, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni ⁴ bolesnici, s kompenziranom cirozom ili bez ciroze	107	<u>prethodno neliječeni bolesnici ili bolesnici s prethodnim relapsom: 12 tjedana SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nakon čega je slijedilo 12 ili 36 tjedana peg-IFN-alfa + RBV³;</u> <u>bolesnici koji prethodno nisu odgovorili na liječenje (s djelomičnim odgovorom ili bez odgovora): 12 tjedana SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nakon čega je slijedilo 36 tjedana peg-IFN-alfa + RBV</u>

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (doziranje ribavirina dvaput dnevno na temelju tjelesne težine, prema sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin); SMV = simeprevir.

- ¹ Dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano, osim za ispitivanja C212 i HPC3011 koja su bila otvorena ispitivanja u jednoj skupini bolesnika.
- ² Bolesnici s relapsom nakon prethodne terapije temeljene na interferonu.
- ³ Cjelokupno trajanje liječenja s peg-IFN-alfa i RBV bilo je vođeno odgovorom. Planirano ukupno trajanje HCV liječenja bilo je 24 tjedna ako su tijekom liječenja zadovoljeni sljedeći odgovorom vođeni kriteriji terapije koji su definirani protokolom: HCV RNA < 25 IU/ml detektabilna ili nedetektibilna u 4. tjednu I nedetektibilna HCV RNA u 12. tjednu. Pravila za kraj liječenja za HCV terapiju su se koristila kako bi se osiguralo da bolesnici s neodgovarajućim virološkim odgovorom tijekom liječenja prekinu liječenje u zadanom vremenskom okviru.
- ⁴ Uključuje bolesnike s relapsom, djelomičnim odgovorom ili bez odgovora na prethodno liječenje s peginterferonom i ribavirinom.

Table 18: Ispitivanja provedena sa simeprevirom + peginterferonom alfa + ribavirinom: demografske i početne karakteristike

	Objedinjena C208 i C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Dob (godine)					
medijan (raspon)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% iznad 65 godina	2%	3%	3%	2%	5%
Muški spol	56%	66%	67%	85%	79%
Rasa					
bijela	91%	94%	93%	82%	72%
crna/Afroamerikanci	7%	3%	5%	14%	28%
azijati	1%	2%	2%	1%	-
Hispanci	17%	7%	-	6%	7%
BMI ≥ 30 kg/m ²	23%	26%	25%	12%	14%
Početne razine HCV RNA > 800,000 IU/ml	78%	84%	86%	86%	60%

METAVIR skor za fibrozu					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
IL28B genotip					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
HCV geno/podtip i prisutnost početnog Q80K polimorfizma u HCV genotipu 1a					
HCV genotip 1a s Q80K	48%	42%	41%	82%	-
HCV genotip 1b	34%	31%	27%	34%	-
HCV genotip 4a - 4d	51%	58%	58%	17%	-
	-	-	-	-	42% - 24%
Anamneza prethodnog liječenja					
prethodno neliječeni	100%	-	-	50%	33%
prethodno liječeni ²	-	-	-	-	-
s prethodnim relapsom	-	100%	40%	14%	21%
s prethodnim djelomičnim odgovorom	-	-	35%	9%	9%
bez prethodnog odgovora	-	-	25%	26%	37%

¹ HCV/HIV-1 koinficirani bolesnici.

² Prethodno iskustvo liječenja s peginterferonom i ribavirinom.

Djelotvornost u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni s infekcijom HCV genotipom 1

U ispitivanjima C208 (QUEST-1) i C216 (QUEST-2), bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni primali su simeprevir (150 mg jedanput dnevno) + peginterferon alfa + ribavirin tijekom 12 tjedana, nako čega je slijedilo dodatnih 12 ili 36 tjedana peginterferona alfa + ribavirina (vidjeti tablice 17 i 18). U ispitivanju C208, svi bolesnici primali su peginterferon alfa-2a; u ispitivanju C216, 69% bolesnika primalo je peginterferon alfa-2a i 31% primalo je peginterferon alfa-2b.

Tablica 19 pokazuje stope odgovora u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 koji prethodno nisu bili liječeni.

Tablica 19: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 koji prethodno nisu bili liječeni (objedinjeni podaci ispitivanja C208 i C216)

Ishod liječenja	simeprevir + peginterferon + ribavirin N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin N = 264 % (n/N)
Ukupni SVR12	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Ishod za bolesnike bez SVR12		
Neuspjeh tijekom liječenja	8% (42/521)	33% (87/264)
Virološki relaps ²	11% (51/470)	23% (39/172)
Stope SVR12 za odabrane podskupine		
METAVIR skor za fibrozu		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
IL28B genotip		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV geno/podtip i prisutnost Q80K polimorfizma u HCV genotipu 1a		
Genotip 1a s Q80K	75% (191/254)	47% (62/131)
	58% (49/84)	52% (23/44)

bez Q80K Genotip 1b	84% (138/165) 85% (228/267)	43% (36/83) 53% (70/133)
------------------------	--------------------------------	-----------------------------

¹ p < 0,001.

² Stope virološkog relapsa izračunate su s nazivnikom koji predstavlja broj bolesnika s nedetektabilnom HCV RNK pri stvarnom kraju liječenja. Uključuje 4 bolesnika liječena simeprevirom koji su doživjeli relaps nakon SVR12.

Osamdeset i osam posto (459/521) bolesnika liječenih simeprevirom bilo je pogodno za ukupno trajanje liječenja od 24 tjedna; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 88%.

Sedamdeset i devet posto (404/509) bolesnika liječenih simeprevirom imalo je nedetektabilnu HCV RNK u 4. tjednu; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 90%. Udio bolesnika liječenih simeprevirom s HCV RNK < 25 IU/ml koja je bila detektabilna u 4. tjednu bio je 14% (70/509); 67% postiglo je SVR12.

U objedinjenoj analizi ispitivanja C208 i C216, 69% (58/84) bolesnika inficiranih HCV genotipom 1a liječenih simeprevirom s Q80K početnim polimorfizmom bili su pogodni za ukupno trajanje liječenja od 24 tjedna; u tih bolesnika stope SVR12 bile su 78%. Šezdeset i pet posto (53/81) bolesnika inficiranih HCV genotipom 1a s Q80K polimorfizmom imalo je nedetektabilnu HCV RNA u 4. tjednu; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 79%.

Stope SVR12 bile su statistički značajno više za bolesnike koji su primali simeprevir s peginterferonom alfa-2a ili peginterferonom alfa-2b i ribavirinom (88% odnosno 78%) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo s peginterferonom alfa-2a ili peginterferonom alfa-2b i ribavirinom (62% odnosno 42%) (ispitivanje C216).

Djelotvornost u bolesnika s infekcijom HCV genotipom 1 koji su prethodno bili liječeni

U ispitivanju HPC3007 (PROMISE), bolesnici koji su doživjeli relaps nakon prethodne terapije temeljene na IFN primali su simeprevir (150 mg jedanput dnevno) + peginterferon alfa-2a + ribavirin tijekom 12 tjedana, nakon čega je slijedilo 12 ili 36 dodatna tjedna peginterferona alfa-2a + ribavirina (vidjeti tablice 17 i 18).

U ispitivanju C206 (ASPIRE), bolesnici koji su doživjeli neuspjeh prethodne terapije s peg-IFN/RBV primali su 12, 24 ili 48 tjedana simeprevir (100 mg ili 150 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a + ribavirinom tijekom 48 tjedana (vidjeti tablice 17 i 18).

Tablica 20 prikazuje stope odgovora u bolesnika s infekcijom HCV genotipom 1 koji su prethodno bili liječeni. Tablica 21 prikazuje stope SVR za odabrane podskupine za ispitivanje HPC3007.

Tablica 20: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 koji su prethodno bili liječeni¹ (ispitivanja HPC3007 i C206)

Ishod liječenja	Ispitivanje HPC3007		Ispitivanje C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevira 12 tjedana % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
Bolesnici s prethodnim relapsom	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Bolesnici s prethodnim djelomičnim odgovorom	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Bolesnici bez prethodnog odgovora	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Ishod za bolesnike bez SVR				
Neuspjeh tijekom liječenja				

Bolesnici s prethodnim relapsom	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Bolesnici s prethodnim djelomičnim odgovorom	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Bolesnici bez prethodnog odgovora	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Virološki relaps⁴				
Bolesnici s prethodnim relapsom	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Bolesnici s prethodnim djelomičnim odgovorom	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Bolesnici bez prethodnog odgovora	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Prethodno iskustvo liječenja s peginterferonom i ribavirinom.

² SVR: SVR12 za ispitivanje HPC3007 i SVR24 za ispitivanje C206.

³ $p < 0,001$.

⁴ Stope virološkog relapsa izračunate su s nazivnikom koji predstavlja broj bolesnika s nedetektabilnom HCV RNA na završetku liječenja i s najmanje jednom procjenom HCV RNA tijekom praćenja. Ispitivanje HPC3007: uključuje 5 bolesnika liječenih simeprevirom koji su doživjeli relaps nakon SVR12.

Tablica 21: Stope SVR12 za odabrane podskupine (ispitivanje HPC3007)

Podskupina	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
METAVIR skor za fibrozu		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
IL28B genotip		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno/podtip i prisutnost Q80K polimorfizma u HCV genotipu 1a		
Genotip 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
s Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
bez Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotip 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

U ispitivanju HPC3007, 93% (241/260) bolesnika liječenih simeprevirom bilo je pogodno za ukupno trajanje liječenja od 24 tjedna; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 83%. Sedamdeset i sedam posto (200/259) bolesnika liječenih simeprevirom imalo je nedetektabilnu HCV RNK u 4. tjednu; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 87%. Udio bolesnika liječenih simeprevirom s HCV RNK < 25 IU/ml detektabilnom u 4. tjednu bio je 18% (47/259); 60% postiglo je SVR12.

U ispitivanju HPC3007, 80% (24/30) bolesnika inficiranih HVC genotipom 1a liječenih simeprevirom s početnim Q80K polimorfizmom bilo je pogodno za ukupno trajanje liječenja od 24 tjedna; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 58%. Četrdeset i pet posto (13/29) bolesnika inficiranih HCV genotipom 1a liječenih simeprevirom s Q80K polimorfizmom imalo je nedetektabilnu HCV RNA u 4. tjednu; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 77%.

Djelotvornost u bolesnika s koinfekcijom HCV genotipom 1 i HIVom-1

U ispitivanju C212, bolesnici s koinfekcijom HIVom-1 koji prethodno nisu bili liječeni ili su doživjeli neuspjeh prethodne terapije s peg-IFN/RBV, primali su simeprevir (150 mg jedanput dnevno) + peginterferon alfa-2a + ribavirin tijekom 12 tjedana, nakon čega je slijedilo 12 ili 36 dodatnih tjedana

peginterferona alfa-2a + ribavirin (vidjeti tablice 17 i 18). Osamdeset i osam posto (n = 93) bolesnika bilo je na HIV terapiji, najčešće s 2 NRTI + raltegravinom. Medijan početnog broja CD4+ stanica u bolesnika na visoko aktivnom antiretrovirusnom liječenju (HAART-u) bio je 561×10^6 stanica/ml (raspon: 275-1407 $\times 10^6$ stanica/ml).

Tablica 22 pokazuje stope odgovora u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 s koinfekcijom HIV-om-1.

Tablica 22: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 1 i koinfekcijom HIV-om-1 (ispitivanje C212)

Ishod liječenja	Bolesnici koji prethodno nisu liječeni N = 53 % (n/N)	Prethodni relaps N = 15 % (n/N)	Prethodni djelomični odgovor N = 10 % (n/N)	Prethodno bez odgovora N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Ishod za bolesnike bez SVR12				
Neuspjeh tijekom liječenja	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Virološki relaps ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Stope SVR12 za odabrane podskupine				
METAVIR skor za fibrozu				
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 genotip				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
HCV geno/podtip i prisutnost Q80K polimorfizma u HCV genotipu 1a				
Genotip 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
s Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
bez Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotip 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 u usporedbi s povijesnom kontrolom s peginterferonom alfa i ribavirinom.

² Stope virološkog relapsa izračunavaju se s nazivnikom koji predstavlja broj bolesnika s nedetektabilnom HCV RNK pri stvarnom kraju liječenja i s barem jednim praćenjem s procjenom HCV RNK. Uključuje jednog bolesnika koji prethodno nije odgovorio koji je doživio relaps nakon SVR12, za kojeg se smatralo da je imao reinfekciju HCV-om (temeljeno na filogenetičkoj analizi).

Osamdeset i devet posto (54/61) bolesnika bez ciroze liječenih simeprevirom, koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno doživjeli relaps bilo je pogodno za 24 tjedna liječenja; u tih bolesnika stopa SVR12 bila je 87%. Sedamdeset i jedan posto (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) i 36% (10/28) bolesnika liječenih simeprevirom koji prethodno nisu bili liječeni, prethodno su doživjeli relaps, prethodno su djelomično odgovorili ili prethodno nisu odgovorili imali su nedetektabilnu HCV RNK u 4. tjednu. Kod tih bolesnika stope SVR12 bile su 89%, 93%, 75% odnosno 90%.

Dva bolesnika imala su HIV virološki neuspjeh definiran kao potvrđena HIV-1 RNK ≥ 200 kopija/ml nakon prethodne < 50 kopija/ml; ovaj neuspjeh se pojavio 36 i 48 tjedana nakon kraja liječenja simeprevirom.

Djelotvornost u bolesnika s infekcijom HCV genotipom 4

U ispitivanju HPC3011 (RESTORE), bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni ili su doživjeli neuspjeh prethodne terapije s peg-IFN/RBV primali su simeprevir (150 mg jedanput dnevno) + peginterferon alfa-2a + ribavirin tijekom 12 tjedana, nakon čega je slijedilo 12 ili 36 dodatnih tjedana peginterferona alfa-2a + ribavirin (vidjeti tablice 17 i 18).

U tablici 23 prikazane su stope odgovora u bolesnika inficiranih HCV genotipom 4.

Tablica 23: Ishod liječenja u bolesnika inficiranih HCV genotipom 4 (ispitivanje HPC3011)

Ishod liječenja	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni N = 35 % (n/N)	Prethodni relaps N = 22 % (n/N)	Prethodni djelomični odgovor N = 10 % (n/N)	Prethodno bez odgovora N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Ishod za bolesnike bez SVR12				
Neuspjeh tijekom liječenja	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Virološki relaps ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Stope SVR12 za odabrane podskupine				
METAVIR skor za fibrozu				
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 genotip				
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 Stope virološkog relapsa izračunate su uz nazivnik koji predstavlja broj bolesnika s nedetektabilnom (ili nepotvrđenom detektabilnom) HCV RNK pri stvarnom kraju liječenja.

Osamdeset i devet posto (51/57) bolesnika liječenih simeprevirom koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnika s prethodnim relapsom bilo je pogodno za liječenje ukupnog trajanja od 24 tjedna; kod tih bolesnika stopa SVR12 bila je 94%. Osamdeset posto (28/35) bolesnika liječenih simeprevirom koji prethodno nisu bili liječeni, 90% (18/20) bolesnika s prethodnim relapsom, 40% (4/10) bolesnika s prethodnim djelomičnim odgovorom i 49% (19/39) bolesnika bez prethodnog odgovora imalo je nedetektabilnu HCV RNK u 4. tjednu. Kod tih bolesnika stope SVR12 bile su 96%, 94%, 100% odnosno 68%.

Stope virološkog proboja bile su 24% (11/45), 20% (5/25) i 11% (4/36) u bolesnika s genotipom 4a, 4d odnosno 4/drugo. Klinički značaj ove razlike u stopama virološkog proboja nije poznat.

Kliničko ispitivanje QT intervala

Učinak simeprevira od 150 mg jedanput na dan i 350 mg jedanput na dan tijekom 7 dana na QT interval bilo je procijenjeno u randomiziranom, dvostruko slijepom, s placebom i pozitivnom kontrolom kontroliranom (moksifloksacin 400 mg jedanput na dan), 4- smjernom ukriženom ispitivanju u 60 zdravih ispitanika. Nisu uočene značajne promjene QTc intervala bilo s preporučenom dozom od 150 mg jedanput na dan ili u supraterepijskoj dozi od 350 mg jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja simeprevira u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije od 3 godine do manje od 18 godina starosti u liječenju kroničnog virusnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva simeprevira bila su procijenjena u zdravih odraslih ispitanika i u odraslih bolesnika inficiranih HCV-om. Izloženost simepreviru u plazmi (AUC) u bolesnika inficiranih HCV-om bila je oko 2- do 3-puta viša u usporedbi s onom uočenom kod zdravih ispitanika. C_{max} i AUC simeprevira u plazmi bili su slični tijekom istovremene primjene simeprevira s peginterferonom alfa i ribavirinom u usporedbi sa primjenom samo simeprevira.

Apsorpcija

Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti simeprevira nakon jedne peroralne doze od 150 mg simeprevira u stanju sitosti je 62%. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) obično se postižu unutar 4 do 6 sati nakon doze.

In vitro eksperimenti s humanim Caco-2 stanicama ukazuju na to da je simeprevir supstrat P-gp-a.

Učinak hrane na apsorpciju

U usporedbi s uzimanjem bez hrane, primjena simeprevira s hranom zdravim je ispitanicima povisila AUC za 61% nakon doručka s visokim udjelom masti i kalorija (928 kcal) i za 69% nakon doručka s normalom količinom kalorija (533 kcal), te je odgodila apsorpciju za 1 sat odnosno za 1,5 sati.

Simeprevir se mora uzeti s hranom (vidjeti dio 4.2). Vrsta hrane ne utječe na izloženost simepreviru.

Distribucija

Simeprevir se opsežno veže na proteine plazme (> 99,9%), primarno na albumin te u manjoj mjeri na alfa-1-kiseli glikoprotein. Vežanje na proteine plazme nije značajno promijenjeno u bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem.

Biotransformacija

Simeprevir se biotransformira u jetri. *In vitro* eksperimenti s mikrosomima ljudske jetre ukazuju na to da simeprevir primarno prolazi oksidativni metabolizam putem jetrenog CYP3A4 sustava.

Umiješanost CYP2C8 i CYP2C19 ne može se isključiti. Umjereni ili jaki inhibitori CYP3A4 značajno povisuju izloženost simepreviru u plazmi, a umjereni ili jaki induktori CYP3A4 značajno smanjuju izloženost simepreviru u plazmi. Simeprevir ne inducira CYP1A2 ili CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir nije klinički značajan inhibitor enzimske aktivnosti katepsina A.

In vitro eksperimenti pokazuju da je simeprevir supstrat za lijekove prijenosnika P-glikoproteina (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 i OATP2B1. Simeprevir inhibira prijenosnike za unos OATP1B1/3 i NTCP te prijenosnike efluksa P-gp/MDR1, MRP2, BCRP i BSEP. OATP1B1/3 i MRP2 su uključeni u transport bilirubina u i iz hepatocita. Simeprevir ne inhibira OCT2 *in vitro*.

Nakon jedne peroralne primjene 200 mg ^{14}C -simeprevira zdravim ispitanicima, većina radioaktivnosti u plazmi (do 98%) brojala se kao nepromijenjen lijek, a mali dio radioaktivnosti u plazmi bio je povezan s metabolitima (nijedan nije bio metabolit u većini). Metaboliti identificirani u fecesu bili su formirani putem oksidacije napola makrociklički, a napola aromatički ili oboje te O-demetilacijom nakon koje je slijedila oksidacija.

Eliminacija

Eliminacija simeprevira događa se putem ekskrecije žuči. Bubrežni klirens ne igra značajnu ulogu u njegovoj eliminaciji. Nakon peroralne primjene jedne doze 200 mg ^{14}C -simeprevira zdravim ispitanicima, prosječno je 91% od ukupne radioaktivnosti otkriveno u fecesu. Manje od 1% primijenjene doze bilo je otkriveno u mokraći. Nepromijenjeni simeprevir u fecesu ubrojan je kao prosjek 31% primijenjene doze.

Terminalno poluvrijeme eliminacije simeprevira bilo je 10 do 13 sati u zdravih ispitanika i 41 sat u HCV-om inficiranih bolesnika koji su primili 200 mg simeprevira.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} u plazmi i područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) povisili su se više od proporcionalno dozi nakon višestrukih doza između 75 mg i 200 mg jedanput na dan, s kumulacijom koja se javila nakon ponovljenog doziranja. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je dostignuto nakon 7 dana nakon doziranja jedanput na dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi iznad 65 godina)

Podaci o primjeni simeprevira u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Dob (18-73 godina) nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku simeprevira, temeljeno na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi (n = 21, dob iznad 65 godina) bolesnika inficiranih HCV-om koji su liječeni simeprevirom. Nije potrebna prilagodba doze za simeprevir u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Eliminacija simeprevira bubregom je zanemariva. Stoga se ne očekuje da će oštećenje bubrega imati klinički značajan učinak na izloženost simepreviru.

U usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (klasifikacija pomoću eGFR formule Modifikacije prehrane kod bubrežnih bolesti (od engl. *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]); eGFR \geq 80 ml/min), srednja vrijednost AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže simeprevira bila je za 1,62 puta viša (interval pouzdanosti 90%: 0,73-3,6) u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR ispod 30 ml/min). Budući da izloženost može biti povećana u bolesnika inficiranih HCV-om s teškim oštećenjem bubrega, preporučuje se oprez kada se simeprevir propisuje tim bolesnicima (vidjeti dio 4.2).

Budući da se simeprevir u visokoj mjeri veže na proteine plazme, nije vjerojatno da će se značajno uklanjati dijalizom.

Pogledajte odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se uzimaju u kombinaciji sa simeprevirom vezano uz njihovu primjenu u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Simeprevir se primarno metabolizira putem jetre.

Izloženost simepreviru u plazmi HCV-om inficiranih bolesnika bila je oko 2- do 3-puta viša u usporedbi s onom uočenom u zdravih ispitanika.

U usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, srednja vrijednost AUC-a simeprevira u stanju dinamičke ravnoteže bila je 2,4-puta viša u bolesnika koji nisu inficirani HCV-om s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) i 5,2-puta viša u bolesnika koji nisu inficirani HCV-om sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Prilagodba doze simeprevira nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem jetre. Sigurnost i djelotvornost simeprevira nisu bile ustanovljene u bolesnika inficiranih HCV-om s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C). Lijek OLYSIO se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pogledajte odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se uzimaju u kombinaciji sa simeprevirom vezano uz njihovu primjenu u bolesnika s oštećenjem jetre.

Spol

Nije potrebna prilagodba doze temeljena na spolu. Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku simeprevira temeljeno na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi HCV-om inficiranih bolesnika liječenih simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Tjelesna težina

Nije potrebna prilagodba doze temeljena na tjelesnoj težini ili indeksu tjelesne težine. Ove karakteristike nisu imale klinički značajan učinak na farmakokinetiku simeprevira temeljeno na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi HCV-om inficiranih bolesnika liječenih simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Rasa

Populacijska farmakokinetika procjenjuje izloženost simeprevira što je usporedivo među bolesnicima bijele i crne/afro-američke rase inficiranim HCV-om liječenih simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

U ispitivanju faze 3 provedenom u Kini i Južnoj Koreji, srednja izloženost simepreviru u plazmi bolesnika azijskog porijekla zaraženih HCV-om bila je 2,1 puta viša u usporedbi s bolesnicima koji nisu azijskog porijekla zaraženih HCV-om iz objedinjenih globalnih ispitivanja faze 3.

Nije potrebna prilagodba doze temeljena na rasi.

Bolesnici s koinfekcijom HIVom-1

Farmakokinetički parametri simeprevira bili su usporedivi među bolesnicima s HCV infekcijom genotipom 1 sa ili bez HIV-1 koinfekcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika simeprevira u djece starosti ispod 18 godina nije bila ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U glodavaca, simeprevir je izazvao toksične učinke na jetri, pankreasu i probavnom sustavu. Doziranje u životinja rezultiralo je sličnim (u pasa) ili nižim (u štakora) izloženostima u odnosu na one uočene u ljudi pri preporučenoj dozi od 150 mg jedanput na dan. U pasa, simeprevir je bio povezan s reverzibilnom multifokalnom hepatocelularnom nekrozom s povezanim povišenjima ALT, AST, alkalne fosfataze i/ili bilirubina. Ovaj učinak bio je uočen pri višim sistemskim izloženostima (11-puta) nego u onih kod ljudi pri preporučenoj dozi od 150 mg jedanput na dan.

Simeprevir je *in vitro* bio vrlo blago nadražujuć za oči. *In vitro*, simeprevir je inducirao fototoksični odgovor na BALB/c 3T3 fibroblaste nakon UVA izloženosti, u odsutnosti ili prisutnosti proteinskih suplemenata. Simeprevir nije bio iritans za kožu zeca i nije vjerojatno da će uzrokovati preosjetljivost kože.

Nije bilo štetnih učinaka simeprevira na vitalne funkcije (srčani, dišni i središnji živčani sustav) u ispitivanjima na životinjama.

Kancerogenost i mutagenost

Simeprevir nije bio genotoksičan u serijama *in vitro* i *in vivo* ispitivanja. Ispitivanja kancerogenosti sa simeprevirom nisu bila provedena.

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja provedena na štakorima nisu otkrila značajne nalaze vezano uz plodnost, embrio-fetalni razvoj ili pre- i post-natalni razvoj pri bilo kojoj ispitivanoj dozi (odgovara sistemskoj izloženosti u štakora sličnoj ili nižoj od one koja je uočena u ljudi pri preporučenoj dozi od 150 mg jedanput na dan). Kod miševa, bili su prijavljena prekobrojna rebra i zakašnjele osifikacije pri 4-puta većim izloženostima u odnosu na one uočene u ljudi pri preporučenoj dozi od 150 mg jedanput na dan.

U skotnih štakorica, koncentracije simeprevira u placenti, fetalnoj jetri i fetusu bile su niže u usporedbi s onima uočenima u krvi. Kada je primijenjen štakoricama koje doje, simeprevir je detektiran u plazmi dojenih štakora vjerojatno radi ekskrecije simeprevira putem mlijeka.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Simeprevir je klasificiran kao PBT (postojana, bioakumulativna i toksična) tvar (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

Crna tinta za označivanje

šelak (E904)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtjeva čuvanje na posebnoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni polivinilklorid/polietilen/polivinilideneklorid (PVC/PE/PVDC) aluminijski blisteri kroz koje se može protisnuti kapsula, sa 7 kapsula.

Veličine pakiranja od 7 ili 28 kapsula.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se procijenilo ponovno pojavljivanje hepatocelularnog karcinoma povezanog s primjenom lijeka Olysio, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja sigurnosti, koristeći podatke koji proizlaze iz kohorte dobro definirane skupine bolesnika, na temelju dogovorenog protokola. Završno izvješće studija podnosi se do:	Q2 2021

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

OLYSIO 150 mg tvrde kapsule
simeprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži simeprevirnatrij što odgovara 150 mg simeprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta



Pritisnite rub džepića

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinjavanje: Pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

olysio 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

OLYSIO 150 mg kapsule
simeprevir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

OLYSIO 150 mg tvrde kapsule simeprevir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je OLYSIO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati OLYSIO
3. Kako uzimati OLYSIO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati OLYSIO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je OLYSIO i za što se koristi

Što je OLYSIO

- OLYSIO sadrži djelatnu tvar "simeprevir". Ona djeluje protiv virusa koji je uzročnik infekcije hepatitisom C, a koji se zove "virus hepatitisa C" (HCV).
- OLYSIO se ne smije uzimati samostalno. OLYSIO se uvijek mora uzimati kao dio režima liječenja s drugim lijekovima za liječenje kronične infekcije hepatitisom C. Stoga je važno da prije početka liječenja lijekom OLYSIO, također pročitate upute o lijeku koje su priložene uz te druge lijekove. U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s bilo kojim od navedenih lijekova, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Za što se OLYSIO koristi

- OLYSIO se koristi s drugim lijekovima za liječenje kronične (dugotrajne) infekcije hepatitisom C u odraslih.

Kako OLYSIO djeluje

OLYSIO pomaže u borbi protiv infekcije hepatitisom C, sprečavanjem umnožavanja HCV-a. Kada se uzima zajedno s drugim lijekovima za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C, OLYSIO pomaže odstranjenju HCV-a iz Vašeg tijela.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati OLYSIO

Nemojte uzimati OLYSIO ako ste alergični na simileprevir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Nemojte uzimati OLYSIO ako se navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete OLYSIO.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o Vašem cjelokupnom medicinskom stanju prije nego što uzmete OLYSIO, naročito ako:

- imate hepatitis C koji nije "genotipa 1" ili "genotipa 4";
- ste ikada uzimali bilo kakve lijekove za liječenje hepatitisa C;
- dodatno uz hepatitis C imate bilo koji drugi problem s jetrom;
- imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti;
- ste bili podvrgnuti ili idete na transplantaciju (presađivanje) organa.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete OLYSIO.

Kada uzimate kombinirano liječenje lijekom OLYSIO, recite svom liječniku ako imate sljedeće simptome, jer oni mogu biti znak pogoršanja problema s jetrom:

- ako primijetite da su vam požutjeli koža ili oči
- ako vam je mokraća tamnije boje od uobičajene
- ako primijetite oticanje u području trbuha.

Navedeno je od posebnog značaja ako je praćeno bilo kojim od sljedećih simptoma:

- ako osjećate mučninu, povraćanje ili gubitak apetita
- smetenost.

Kombinirano liječenje lijekom OLYSIO sa sofosbuvikom može rezultirati usporavanjem frekvencije srca (pulsa) zajedno s drugim simptomima kada se uzima s amiodaronom, lijekom koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca.

- Recite svom liječniku ukoliko je primjenjivo nešto od sljedećeg:
 - trenutno uzimate, ili ste u zadnjih nekoliko mjeseci uzimali, lijek amiodaron (Vaš liječnik može razmotriti alternativno liječenje ukoliko ste uzimali ovaj lijek)
 - uzimate druge lijekove za liječenje nepravilnih otkucaja srca ili visokog krvnog tlaka.
- Odmah recite svom liječniku ukoliko uzimate lijek OLYSIO sa sofosbuvikom i bilo kojim lijekom za probleme sa srcem, te ukoliko tijekom liječenja osjetite:
 - nedostatak zraka
 - ošamućenost
 - osjećaj lupanja srca
 - nesvjesticu.

Osjetljivost na sunčevu svjetlost

Tijekom uzimanja lijeka OLYSIO možete biti više osjetljivi na sunce (fotoosjetljivost) (za informacije o nuspojavama pogledajte dio 4).

Tijekom liječenja lijekom OLYSIO, koristite prikladnu zaštitu od sunca (poput šešira za zaštitu od sunca, sunčanih naočala i zaštitne kreme za sunčanje). Naročito izbjegavajte intenzivno ili dugotrajno izlaganje sunčevoj svjetlosti (uključujući solarije).

Ako Vam se tijekom liječenja razvije reakcija fotoosjetljivosti, odmah se obratite svom liječniku.

Osip

Tijekom liječenja lijekom OLYSIO može Vam se pojaviti osip. Osip može postati težak.

Ako Vam se tijekom liječenja razvije osip, odmah se obratite svom liječniku.

Krvne pretrage

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije nego što započnete s liječenjem i redovito tijekom liječenja. Krvne pretrage pomažu Vašem liječniku

- provjeriti je li liječenje za Vas učinkovito
- provjeriti funkciju Vaše jetre.

Djeca i adolescenti

OLYSIO ne smiju uzimati djeca i adolescenti (u dobi manjoj od 18 godina) jer nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i OLYSIO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Zbog toga što OLYSIO i drugi lijekovi mogu imati interakciju jedni s drugima.

Naročito recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- digoksin, dizopiramid, flekainid, meksiletin, propafenon ili kinidin (kada se uzimaju kroz usta) ili amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca
- klaritromicin, eritromicin (kada se uzima kroz usta ili primjenjuje injekcijom) ili telitromicin za liječenje bakterijskih infekcija
- varfarin i drugi slični lijekovi pod nazivom antagonisti vitamina K koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ili fenitoin za sprječavanje napadaja
- astemizol ili terfenadin za liječenje alergija
- itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol ili vorikonazol (kada se uzimaju kroz usta ili se primjenjuju injekcijom) za liječenje gljivičnih infekcija
- rifabutin, rifampicin ili rifapentin za liječenje infekcija poput tuberkuloze
- amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nizoldipin ili verapamil (kada se uzimaju kroz usta) za sniženje krvnog tlaka
- deksametazon (ako se primjenjuje injekcijom ili uzima kroz usta) za liječenje astme ili upala i autoimunih bolesti
- cisaprid za liječenje želučanih problema
- sikavica (biljni lijek) za probleme s jetrom
- gospina trava (*Hypericum perforatum*, biljni lijek) za tjeskobu ili depresiju
- ledipasvir za liječenje infekcije hepatitisom C
- kobicistat za povišenje razine nekih lijekova za liječenje HIV infekcije
- atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, sakvinavir ili tipranavir za liječenje HIV infekcije
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin ili simvastatin za snižavanje razine kolesterola
- ciklosporin, sirolimus ili takrolimus za snižavanje imunološkog odgovora ili za sprječavanje neuspjeha kod transplantacije organa
- sildenafil ili tadalafil za liječenje 'plućne arterijske hipertenzije'
- midazolam ili triazolam (kada se uzimaju kroz usta) za pomoć pri spavanju ili protiv tjeskobe

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete OLYSIO.

Dodatno, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji lijek za liječenje nepravilnih otkucaja srca ili visokog krvnog tlaka.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnice ne smiju uzimati OLYSIO osim ako im to nije izričito odredio liječnik.

Kada se OLYSIO uzima s ribavirinom, molimo pročitajte uputu o lijeku za ribavirin radi informacija vezanih uz trudnoću. Ribavirin može utjecati na Vaše nerođeno dijete.

- Ako ste žena, **ne smijete zatrudniti tijekom liječenja i nekoliko mjeseci nakon toga.**
- Ako ste muškarac, Vaša partnerica **ne smije zatrudniti tijekom Vašeg liječenja i nekoliko mjeseci nakon toga.**

Ukoliko dođe do trudnoće tijekom ovog razdoblja, morate se odmah obratiti svom liječniku.

Kontracepcija

Žene moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom OLYSIO. Kada se OLYSIO uzima s ribavirinom, pročitajte uputu o lijeku za ribavirin za informacije vezane uz zahtjeve za kontracepciju. Vi i Vaš partner morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i nekoliko mjeseci nakon toga.

Dojenje

Ako dojite, obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka OLYSIO. To je važno zato što nije poznato može li simeprevir prijeći u majčino mlijeko. Liječnik će Vam savjetovati prekid dojenja ili prekid uzimanja lijeka OLYSIO tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kombinirano liječenje lijekom OLYSIO s drugim lijekovima za liječenje kronične infekcije hepatitisom C može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako osjećate nesvjesticu ili imate probleme s vidom. Pročitajte upute o lijeku za te druge lijekove vezano uz informacije o upravljanju vozilima i strojevima.

OLYSIO sadrži laktozu

OLYSIO sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati OLYSIO

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

OLYSIO morate uzeti kao dio režima liječenja s drugim lijekovima za liječenje kronične infekcije hepatitisom C. Liječenje lijekom OLYSIO traje ili 12 ili 24 tjedna, ali druge lijekove ćete možda morati uzimati duže, ovisno o uputama Vašeg liječnika. Pročitajte upute o lijeku za te lijekove vezano uz doziranje i uputstva o tome 'kako uzimati' te lijekove.

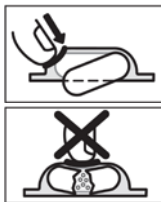
Kako uzimati lijek

- Preporučena doza lijeka OLYSIO je jedna kapsula (150 miligrama) jedanput na dan.
- Dani u tjednu otisnuti su na traci blistera - što će Vam pomoći da se podsjetite uzeti kapsulu.
- Pokušajte uzeti OLYSIO svaki dan u isto vrijeme.
- Uvijek uzimajte OLYSIO s hranom. Vrsta hrane nije važna.
- Ovaj lijek uzmite kroz usta.
- Kapsulu progutajte cijelu.

Kako ukloniti kapsulu

Kako biste istisnuli kapsulu kroz foliju, pritisnite jedan ili drugi **rub** džepića, kao što je prikazano.

Nemojte pritiskati kapsulu preko središnjeg dijela džepića. To može oštetiti ili razlomiti kapsulu.



Ako je ovojnica kapsule bila razlomljena ili otvorena, može se izgubiti nešto lijeka i trebate uzeti novu kapsulu. Ako je ovojnica kapsule udubljena ili savijena – bez da se razlomila ili otvorila- kapsula se još može uzeti.

Ako uzmete više lijeka OLYSIO nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka OLYSIO nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti OLYSIO

- Ukoliko do slijedeće doze ima više od 12 sati, uzmite zaboravljenu dozu što je prije moguće s hranom. Nakon toga nastavite uzimati OLYSIO u uobičajeno predviđeno vrijeme.

- Ukoliko do slijedeće doze ima manje od 12 sati, preskočite zaboravljenu dozu. Nakon toga uzmite slijedeću dozu lijeka OLYSIO u uobičajeno predviđeno vrijeme.
 - Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni što treba učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Nemojte prestati uzimati OLYSIO

Nemojte prestati uzimati OLYSIO osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ukoliko ga prestanete uzimati, lijek Vam možda neće djelovati kako bi trebao.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, OLYSIO može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu se javiti uz **OLYSIO** kada se uzima **u kombinaciji sa sofosbuvvirom**:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- svrbež kože
 - kožni osip*
 - zatvor
 - osjetljivost na sunčevu svjetlost (fotoosjetljivost)
 - povišene razine "bilirubina" u Vašoj krvi (bilirubin je pigment kojeg stvara jetra).
- * Kožni osip se može javiti u više od 1 na 10 osoba (vrlo često) kada se OLYSIO primjenjuje u kombinaciji sa sofosbuvvirom kroz 24 tjedna.

Sljedeće nuspojave mogu se javiti uz **OLYSIO** kada se uzima **u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom**:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba:

- mučnina
- svrbež kože
- kožni osip
- nedostatak zraka.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- povišene razine "bilirubina" u Vašoj krvi (bilirubin je pigment kojeg stvara jetra)*
 - osjetljivost na sunčevu svjetlost (fotoosjetljivost)
 - zatvor.
- * U kliničkom ispitivanju na bolesnicima azijskog porijekla iz Kine i Južne Koreje, prijavljene su povišene razine "bilirubina" u krvi u više od 1 na 10 ljudi (vrlo često).

U uputama o lijeku za druge lijekove koje koristite za liječenje infekcije hepatitisom C pročitajte o nuspojavama prijavljenim s tim lijekovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati OLYSIO

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister pakiranju iza oznake Rok valjanosti odnosno EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što OLYSIO sadrži

- Djelatna tvar je simeprevir. Jedna kapsula sadrži simeprevirnatrij što odgovara 150 miligrama simeprevira.
- Drugi sastojci su natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat, silicijev dioksid, koloidni bezvodni; karmelozanatrij, umrežena; laktoza hidrat, želatina, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crni (E172) i šelak (E904).

Kako OLYSIO izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule su bijele, s otisnutim "TMC435 150" crnom tintom.

OLYSIO se isporučuje u blisterima kroz koje se može protisnuti kapsula, s po 7 kapsula. Dani u tjednu otisnuti su na blisteru.

OLYSIO je dostupan u pakiranjima koja sadrže 7 kapsula (1 blister) ili 28 kapsula (4 blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

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

Ísland

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.