

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

OLYSIO 150 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg szimeprevirnek megfelelő szimeprevir-nátrium kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag: 78,4 mg laktóz kapszulánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Megközelítőleg 22 mm hosszú fehér zselatinkapszula, fekete jelölőfestékkel írt „TMC435 150” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az OLYSIO más gyógyszerekkel kombinációban felnőttek krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére javallott (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C vírus (HCV) genotípus-specifikus aktivitást illetően lásd a 4.4 és 5.1 pontot.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az OLYSIO-kezelést a CHC fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

#### Adagolás

Az OLYSIO javasolt adagolása naponta egyszer 150 mg, étkezés közben bevéve.

Az OLYSIO-t a CHC kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 5.1 pont). Amennyiben HCV vírus 1a genotípusával fertőzött betegeknél megfontolásra kerül a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO-kezelés, a kezelés megkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy jelen van-e a betegben az NS3 Q80K polimorfizmussal rendelkező vírus (lásd 4.4 pont).

Kérjük, olvassa el az OLYSIO-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását is.

Az OLYSIO kombinációs terápia során ajánlott egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) és a kezelés időtartama az 1. és 2. táblázatban található.

**1. táblázat: A ribavirinnel vagy anélkül adott, szofoszbuvirral kombinált OLYSIO-kezelés javasolt időtartama az 1-es vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzött betegeknél**

Betegpopuláció	A kezelés időtartama
Betegek cirrhosis nélkül	12 hét OLYSIO + szofoszbuvir
Betegek cirrhosisal <sup>1</sup>	24 hét OLYSIO + szofoszbuvir vagy 12 hét OLYSIO + szofoszbuvir + ribavirin <sup>2</sup>  12 hét OLYSIO + szofoszbuvir (ribavirin nélkül) mérlegelhető azoknál a betegeknél, akiket a betegség klinikai progressziója szempontjából alacsony kockázatúnak tartanak, és akiknél vannak későbbi ismételt kezelési opciók (lásd 4.4 és 5.1 pont)

<sup>1</sup> A cirrhotikus, 1a genotípusú HCV-fertőzött betegeknél a Q80K polimorfizmus jelenlétének vizsgálata mérlegelhető a szofoszbuvirral kombinált OLYSIO-kezelés elkezdése előtt (lásd 4.4 pont).

<sup>2</sup> A ribavirin napi adagja a testtömegén alapul (< 75 kg = 1000 mg és ≥ 75 kg = 1200 mg), és szájon át, két részre osztott adagban kerül beadásra, étellel együtt; olvassa el a ribavirin Alkalmazási előírását is.

**2. táblázat: A ribavirinnel és peginterferon alfával<sup>1</sup> kombinált OLYSIO-kezelés javasolt időtartama az 1-es vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzött betegeknél**

Betegpopuláció	A kezelés időtartama
Korábban még nem kezelt és korábban relapszusba került betegek <sup>2</sup>	
cirrhosisal vagy anélkül, akiknek nincs egyidejű HIV-fertőzésük	24 hét <sup>3</sup>
cirrhosis nélkül, akiknek egyidejű HIV-fertőzésük van	Az OLYSIO-kezelést peginterferon alfával + ribavirinnel kombinálva kell elkezdni, és 12 héten keresztül kell adni, amit a peginterferon alfa + ribavirin egy további, 12 hetes adása követ.
cirrhosisal, akiknek egyidejű HIV-fertőzésük van	48 hét <sup>3</sup>  Az OLYSIO-kezelést peginterferon alfával + ribavirinnel kombinálva kell elkezdni, és 12 héten keresztül kell adni, amit a peginterferon alfa + ribavirin egy további, 36 hetes adása követ.
Korábban kezelésre nem reagáló betegek, (beleértve a részlegesen reagálókat és a null-reszpondereket is) <sup>2</sup>	
cirrhosisal vagy anélkül, HIV-társfertőzéssel vagy anélkül	48 hét <sup>3</sup>  Az OLYSIO-kezelést peginterferon alfával + ribavirinnel kombinálva kell elkezdni, és 12 héten keresztül kell adni, amit a peginterferon alfa + ribavirin egy további, 36 hetes adása követ.

<sup>1</sup> A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO-kezelés 1a genotípusú HCV-fertőzött betegeknél történő alkalmazásának mérlegelésekor a kezelés elkezdése előtt az NS3 Q80K polimorfizmus vizsgálatot el kell végezni (lásd 4.4 pont).

<sup>2</sup> Interferonnal (pegilált vagy nem pegilált) és ribavirinnel vagy anélkül végzett korábbi kezelés után (lásd 5.1 pont).

<sup>3</sup> A kezelés javasolt időtartama: azzal a feltétellel, hogy a beteg nem felel meg a kezelés leállítási szabályainak (lásd 3. táblázat).

Az OLYSIO, peginterferon alfa és ribavirin kezelés leállításának a 4., 12. és 24. héten mért HCV-RNS-szinten alapuló szabályait lásd a 3. táblázatban.

*A kezelés abbahagyása olyan betegeknél, akiknél a kezelés alatt nem volt adekvát virológiai válasz Szofoszbuvirral kombinált OLYSIO*

Az OLYSIO és szofoszbuvir kombinációra vonatkozó, a virológiai kezelés leállítására érvényes szabályt nem állapítottak meg.

### *Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO*

Nem valószínű, hogy azok a betegek, akiknél a kezelés alatt nem volt adekvát virológiai válasz, tartós virológiai választ (sustained virologic response - SVR) fognak elérni, ezért ezeknél a betegeknél javasolt a kezelés abbahagyása. A 3. táblázat ismerteti azokat a HCV-RNS határértékeket, amelyek a kezelés abbahagyásához vezetnek (azaz a kezelés leállításának szabályai).

### **3. táblázat: A kezelés leállításának szabályai peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO-t kapó olyan betegeknél, akiknél a kezelés alatt nem volt adekvát virológiai válasz**

HCV-RNS	Teendő
4. kezelési hét: $\geq 25$ NE/ml	Hagyja abba az OLYSIO-t, peginterferon alfát és ribavirint
12. kezelési hét: $\geq 25$ NE/ml <sup>1</sup>	Hagyja abba a peginterferon alfát és ribavirint (az OLYSIO-kezelés a 12. héten befejeződik)
24. kezelési hét: $\geq 25$ NE/ml <sup>1</sup>	Hagyja abba a peginterferon alfát és ribavirint

<sup>1</sup> A HCV-kezelés abbahagyása előtt a HCV-RNS ismételt vizsgálata javasolt  $\geq 25$  NE/ml HCV-RNS esetén korábban nem kimutatható HCV-RNS után a HCV-RNS-szint igazolása érdekében.

#### *Az OLYSIO-kezelés dózisének módosítása vagy a kezelés felfüggesztése*

A terápiás sikertelenség megelőzése érdekében az OLYSIO adagját tilos csökkenteni vagy az adagolást felfüggeszteni. Ha az OLYSIO-kezelést mellékhatások vagy a kezelés alatti elégtelen virológiai válasz miatt abbahagyják, akkor az OLYSIO-kezelést tilos újra elkezdni.

#### *Az OLYSIO-val kombinált CHC kezelésére szolgáló gyógyszerek dózisének módosítása vagy a kezelés felfüggesztése*

Ha az OLYSIO-val kombinált CHC kezelésre szolgáló gyógyszerekkel potenciálisan összefüggésbe hozható mellékhatások miatt a gyógyszerek adagjának módosítása vagy a kezelés felfüggesztése válik szükségessé, további információért olvassa el az érintett gyógyszer alkalmazási előírását.

Ha az OLYSIO-val kombinált CHC kezelésre szolgáló többi gyógyszer alkalmazását bármilyen okból végleg abbahagyják, akkor az OLYSIO alkalmazása is abba kell hagyni. Ha az OLYSIO és szofosbuvir kombinált kezeléshez ribavirint adnak, és a ribavirin kezelést abba kell hagyni, az OLYSIO- és szofosbuvir-kezelés ribavirin nélkül folytatható (lásd 5.1 pont).

#### *Kihagyott adag*

Ha egy adag OLYSIO kimarad, és ezt a beteg a szokásos bevételi időponthoz képest 12 órán belül észleli, a kihagyott OLYSIO adagot a beteg a lehető leghamarabb, étellel együtt vegye be, majd a következő OLYSIO adagot a szokásos, tervezett időben vegye be.

Amennyiben egy OLYSIO adagot a szokásos adagolási időponthoz képest 12 órán túl nem vettek be, a kihagyott adagot a beteg már ne vegye be, a tervezett következő időpontban vegye be az OLYSIO adagot étellel együtt.

#### Speciális betegpopulációk

##### *Idősek (65 éves kor felett)*

Az OLYSIO biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban 65 évnél idősebb betegeknél korlátozott mennyiségű adatok állnak rendelkezésre. Az OLYSIO biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban 75 évnél idősebb betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok. Idős betegeknél nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása (lásd 5.2 pont).

##### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása. Súlyos vesekárosodásban szenvedő egyéneknél emelkedett szimeprevir-expozíciót figyeltek meg. Az OLYSIO biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan HCV fertőzésben szenvedő betegnél, akik súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek, ide értve a hemodialízisre szoruló betegeket is. Fokozott elővigyázatosságra van szükség az OLYSIO felírásakor azon HCV fertőzésben

szenvedő betegnél, akik súlyos vesekárosodásban szenvednek, mivel az expozíció emelkedhet (lásd 5.2 pont).

Kérjük, a vesekárosodásban szenvedő betegek esetén az alkalmazásra vonatkozóan olvassa el az OLYSIO-val kombináltan alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását.

#### *Májkárosodás*

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A) nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása. Az OLYSIO nem javasolt közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Rassz*

A rassz miatt nem szükséges dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az OLYSIO biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### *HCV/1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) társfertőzés*

HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeknél nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Szofoszbuvirral kombinált OLYSIO: A HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeket ugyanannyi ideig kell kezelni, mint a csak HCV-fertőzött betegeket.

Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO: a HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeket, ugyanannyi ideig kell kezelni, mint a társfertőzés nélküli HCV fertőzésben szenvedőket, kivéve azokat a társfertőzésben szenvedő betegeket, akiknek cirrhosisuk van, és akiknek a 12 hetes OLYSIO, peginterferon alfa és ribavirin kezelés befejezését követően 36 hetes peginterferon alfa és ribavirin kezelést kell kapniuk (a kezelés teljes időtartama 48 hét).

Kérjük, az antiretrovirális szerekkel történő releváns kölcsönhatásokkal kapcsolatban olvassa el a 4.4 és 4.5 pontot.

#### Az alkalmazás módja

Az OLYSIO-t szájon át, naponta egyszer, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). A kapszulát egészben kell lenyelni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános

Az OLYSIO hatásosságát nem vizsgálták 2-es, 3-as, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg esetén, ezért ilyen betegeknél az OLYSIO nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

A OLYSIO-t tilos monoterápiaként alkalmazni, hanem egyéb, a CHC kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt, kombinációban kell rendelni.

Tanulmányozza az OLYSIO-kezelés megkezdése előtt az egyidejűleg felírt gyógyszerek alkalmazási előírását. Ezekre a gyógyszerekre vonatkozó különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések érvényesek az OLYSIO-val kombinált alkalmazáskor is.

Nincsenek klinikai adatok az olyan betegek OLYSIO-val történő ismételt kezelésével kapcsolatban, akiknél egy HCV NS3-4A proteáz inhibitor-alapú kezelés sikertelen volt (lásd 5.1 és 5.3 pont).

### Hepatitis dekompensáció és májelégtelenség

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált, valamint a szofosbuvirral kombinált OLYSIO-val kezelt betegeknél a forgalomba hozatal követően hepatitis dekompensációt és májelégtelenséget, köztük fatális eseteket is jelentettek. Bár az oki összefüggést a háttérben meghúzódó, előrehaladott májbetegség miatt nehéz megállapítani, a potenciális kockázat nem zárható ki.

Ezért azoknál a betegeknél, akiknél nagy a hepatitis dekompensáció vagy májelégtelenség kockázata, az OLYSIO kombinált kezelés alatt, és ahogy az klinikailag indokolt, a májfunkciós vizsgálatokat monitorozni kell.

### Májkárosodás

Az OLYSIO nem javasolt közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegek esetén (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### Súlyos bradycardia és szívblokk

Bradycardia eseteket figyeltek meg, amikor az OLYSIO-t szofosbuvirral kombinációban és amiodaronnal egyidejűleg alkalmazták. A mechanizmust nem állapították meg.

Az esetek potenciálisan életveszélyesek, ezért az amiodaron csak akkor alkalmazható az OLYSIO-t szofosbuvirral kombinált kezelésben kapó betegeknél, amikor más alternatív antiarrhythmias kezelések a beteg nem tolerál, vagy azok kontraindikáltak.

Amennyiben az amiodaron egyidejű alkalmazását szükségesnek tartják, a betegek szoros monitorozása javasolt a szofosbuvirral kombinált OLYSIO-kezelés elkezdésekor. Azokat a betegeket, akiket a bradyarrhythmia szempontjából magas kockázatúként azonosítottak, 48 órán keresztül megfelelő klinikai környezetben folyamatosan monitorozni kell.

Az amiodaron hosszú eliminációs felezési ideje miatt megfelelő monitorozást kell végezni azoknál a betegeknél is, akik az amiodaront az elmúlt néhány hónapban hagyták abba, és szofosbuvirral kombinált OLYSIO-kezelést fognak elkezdni.

Minden olyan beteget, aki szofosbuvirral kombinált OLYSIO-kezelést kap amiodaronnal egyidejűleg, olyan egyéb gyógyszerekkel együtt, vagy olyanok nélkül, amelyek csökkentik a szívverésszámot, figyelmeztetni kell még a bradycardia és a szívblokk tüneteire, és azt kell tanácsolni nekik, hogy sürgősen kérjenek orvosi segítséget, ha azokat észlelik.

### Az NS3 Q80K polimorfizmus kezelés előtti vizsgálata az 1a genotípusú HCV-fertőzött betegeknél Szofosbuvirral kombinált OLYSIO

A cirrhotikus, 1a genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél az NS3 Q80K polimorfizmus jelenlétének vizsgálata mérlegelhető a szofosbuvirral kombinált OLYSIO-kezelés elkezdése előtt (lásd 5.1 pont).

A nem cirrhotikus, 1a genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél a javasolt 12 hetes terápiás időtartamban adott, szofosbuvirral kombinált szimeprevir hatásosságát nem befolyásolta az NS3 Q80K polimorfizmus jelenléte (lásd 5.1 pont).

### A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott szimeprevir hatásossága lényegesen csökkent a kiinduláskor NS3 Q80K polimorfizmusú 1a genotípusú hepatitis C-ben szenvedő betegeknél azokhoz az 1a genotípusú hepatitis C-ben szenvedő betegekhez képest, akiknek nem volt Q80K polimorfizmusa (lásd 5.1 pont). Kifejezetten ajánlott elvégezni a Q80K polimorfizmus vizsgálatot az 1a genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél, amennyiben felmerül az OLYSIO-val kombinált peginterferon alfa és ribavirin kombinált kezelés alkalmazása. A Q80K polimorfizmusú 1a genotípusú HCV-vel fertőzött betegek esetén, illetve ha a vizsgálat nem hozzáférhető, alternatív kezelési lehetőséget kell megfontolni.

### Egyidejű alkalmazás egyéb, közvetlenül ható, HCV antivirális szerekkel

Az OLYSIO kizárólag akkor alkalmazható együtt egyéb, közvetlenül ható antivirális gyógyszerekkel, amennyiben a rendelkezésre álló adatok alapján az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat. Nincsenek olyan adatok, amelyek alátámasztják az OLYSIO és a telaprevir vagy boceprevir egyidejű alkalmazását. A várható keresztrezisztencia okán ezeknek a HCV proteáz-gátlóknak az együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

### Az OLYSIO alkalmazása peginterferon alfa-2b-vel kombinálva

Klinikai vizsgálatokban a peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kombinált szimeprevir kezelésre randomizált betegek számszerűen alacsonyabb SVR12-t értek el, továbbá gyakoribb volt a vírusáttörés és a virális relapszus azokhoz a betegekhez képest, akik peginterferon alfa-2a-vel és ribavirinnel kombinált szimeprevirt kaptak (lásd 5.1 pont).

### Terhesség és fogamzásgátlás

Terhes nőknél illetve fogamzóképes korban levő nőknél az OLYSIO-t kizárólag akkor lehet alkalmazni, amennyiben a lehetséges előnyök indokolják a kockázatot. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Az OLYSIO-val kombinált kezelés során az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó, a terhességgel és a fogamzásgátlási követelményekkel kapcsolatos ellenjavallatok és figyelmeztetések ugyancsak érvényesek.

A ribavirin születési rendellenességeket és/vagy az expozíciónak kitett magzat halálát okozhatja. Ezért a terhesség elkerülése érdekében a nőbetegeknél és a férfi betegek nőpartnereinél rendkívüli elővigyázatosság szükséges (lásd 4.6 pont).

### Fotoszenzitivitás

Fotoszenzitivitási reakciókat figyeltek meg az OLYSIO-val kombinált kezelés mellett (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell a fotoszenzitivitási reakciók kockázatáról, valamint az OLYSIO-kezelés ideje alatt alkalmazott megfelelő napsugárzás elleni védelem fontosságáról. Az OLYSIO-kezelés alatt a túlzott napozás és a szolárium használata kerülendő. Az OLYSIO abbahagyását meg kell fontolni, ha fotoszenzitivitási reakciók jelennek meg, és a reakciók megszűnéséig a betegeket folyamatosan ellenőrizni kell.

### Bőrkiütés

Az OLYSIO kombinált kezeléssel összefüggésben bőrkiütéseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés jelentkezik, monitorozni kell a bőrkiütés lehetséges progresszióját, beleértve a nyálkahártyán megjelenő, illetve szisztémás tüneteket is. Súlyos bőrkiütés megjelenésekor az OLYSIO-t és az egyidejűleg alkalmazott CHC kezelésére szolgáló gyógyszereket abba kell hagyni, és a beteget a tünetek megszűnéséig ellenőrizni kell.

### Laboratóriumi vizsgálatok az OLYSIO, peginterferon alfa és ribavirin kezelés ideje alatt

A HCV-RNS-szintet a 4. és a 12. héten, valamint ahogy az klinikailag indokolt, monitorozni kell (lásd még a terápiás időtartamra vonatkozó irányelvek és a kezelés leállításának szabályai, 4.2 pont). A HCV-RNS-szint kezelés alatti, szenzitív, kvantitatív HCV-RNS vizsgálat alkalmazásával történő monitorozása javasolt.

Kérjük, olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin alkalmazási előírásában a kezelés előtti, a kezelés alatti és a kezelés utáni laboratóriumi vizsgálati követelményeket, beleértve a hematológiai, biokémiai (köztük a májenzimek és bilirubin), valamint a terhességi vizsgálati követelményeket.

### Kölcsönhatás gyógyszerekkel

Nem javasolt az OLYSIO egyidejű alkalmazása olyan hatóanyagokkal, amelyek közepes mértékben vagy erősen indukálják vagy gátolják a citokróm P450 3A-t (CYP3A4), mivel ez lényegesen alacsonyabb, illetve magasabb szimeprevir-expozícióhoz vezethet.

Kérjük, a gyógyszerkölcsönhatásokra vonatkozó információkért olvassa el a 4.5 pontot.

### Hepatitis B vírus (HBV) társfertőzés

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

### Szervátültetett betegek

Nem javasolt az OLYSIO és ciklosporin egyidejű alkalmazása, mivel ez a szimeprevir jelentősen magasabb expozíciójához vezet (lásd 4.5 pont).

### Az OLYSIO kapszula segédanyaga

Az OLYSIO kapszula laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### A szimeprevir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

A szimeprevir biotranszformációjában elsődlegesen érintett enzim a CYP3A4 (lásd 5.2 pont), és a CYP3A útján más gyógyszerek klinikailag jelentős hatásokat gyakorolhatnak a szimeprevir farmakokinetikájára. Az OLYSIO közepesen erős vagy erős hatású CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a szimeprevir plazma-expozícióját, miközben a közepesen erős vagy erős hatású CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása jelentősen csökkentheti a szimeprevir plazma-expozícióját, és a hatásosság megszűnéséhez vezethet (lásd 4. táblázat). Ezért nem javasolt az OLYSIO egyidejű alkalmazása olyan hatóanyagokkal, amelyek közepes mértékben vagy erősen gátolják vagy indukálják a CYP3A4-t.

A máj szimeprevir felvétele az OATP1B1/3 által mediált folyamat. Az OATP1B1/3 inhibitorok, mint például eltrombopag vagy gemfibrozil a szimeprevir plazmakoncentráció emelkedését eredményezhetik.

### Gyógyszerek melyeket befolyásol a szimeprevir alkalmazása

A szimeprevir kismértékben gátolja a CYP1A2-aktivitást és az intestinalis CYP3A4-aktivitást, miközben nem befolyásolja a hepatikus CYP3A4-aktivitást. Az OLYSIO egyidejű adása olyan gyógyszerekkel, amelyeket elsősorban a CYP3A4 metabolizál, az ilyen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti (lásd 4. táblázat). A szimeprevir *in vivo* nem befolyásolja a CYP2C9-et, a CYP2C19-et vagy a CYP2D6-ot.

A szimeprevir gátolja az OATP1B1/3-, a P-gp- és a BCRP-transzportereket. Az OLYSIO egyidejű adása olyan gyógyszerekkel, amelyek az OATP1B1/3-, a P-gp- és a BCRP-transzport szubsztrátjai, az ilyen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti (lásd 4. táblázat).

### K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel az OLYSIO-kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

### Interakciós táblázat

A szimeprevir és kiválasztott gyógyszerek közötti megállapított és elméleti kölcsönhatásokat a 4. táblázat sorolja fel (legkisebb négyzetes becslés átlagos arányai 90%-os konfidencia intervallumok (90%-os CI) mellett kerülnek bemutatásra, az emelkedést a „↑”, a csökkenést a „↓”, míg azt, hogy nincs változás, a „↔” mutatja). Az interakciós vizsgálatokat, egyéb jelzés hiányában, egészséges felnőttekkel, az ajánlott, napi egyszeri 150 mg szimeprevir dózissal végezték.

#### **4. táblázat: Interakciók más gyógyszerekkel és adagolási ajánlások**

<b>Gyógyszerek terápiás területek szerint</b>	<b>A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások, legkisebb négyzetes becslés átlagos arányai (90%-os CI)</b>	<b>Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások</b>
<b>ANALEPTIKUMOK</b>		
Koffein 150 mg	koffein AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ koffein C <sub>max</sub> 1,12 (1,06-1,19) ↔ koffein C <sub>min</sub> nem vizsgálták	Az adag módosítása nem szükséges.



<b>ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</b>		
Digoxin 0,25 mg	digoxin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxin C <sub>max</sub> 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxin C <sub>min</sub> nem vizsgálták  (P-gp transzporter gátlása)	A digoxin szérumkoncentrációt monitorozni kell, az értékek ismeretében a digoxin dózis titrálásával érik el a kívánt klinikai hatást.
Amiodaron	Nem vizsgálták. Az amiodaron koncentrációk enyhe emelkedése várható, amikor az amiodaront orálisan adják.  (intestinalis CYP3A4 enzim gátlás)  A CYP3A4 amiodaron által történő gátlása miatt a szimeprevir-koncentrációk enyhe emelkedése fordulhat elő.	<u>Szofoszbuvirt nem tartalmazó terápiás rend</u> Elővigyázatosság indokolt és amikor orálisan adják, akkor az amiodaron terápiás gyógyszermonitorozása és/vagy klinikai monitorozás (EKG, stb.) javasolt.  <u>Szofoszbuvirt tartalmazó terápiás rend:</u> Kizárólag akkor alkalmazható, amikor más alternatíva nem áll rendelkezésre. Szoros monitorozás javasolt, ha ezt a gyógyszert szofoszbuvirral kombinált OLYSIO-val adják (lásd 4.4 pont).
Dizopiramid Flekainid Mexiletin Propafenon Kinidin	Nem vizsgálták. Ezen antiarrhythmias szerek orális alkalmazásakor a koncentrációik mérsékelt emelkedése várható.  (intestinalis CYP3A4 enzim gátlás)	Ezen gyógyszerek orális alkalmazásakor elővigyázatosságra van szükség, a gyógyszerkoncentrációk ellenőrzése és/vagy klinikai monitorozás (EKG stb.) ajánlott.
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>		
Warfarin és más K-vitamin antagonisták	warfarin 10 mg: S-warfarin AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarin C <sub>max</sub> 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarin C <sub>min</sub> nem vizsgálták	Bár nem várható változás a warfarin farmakokinetikájában, az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonistá mellett. Erre az OLYSIO-kezelés alatt bekövetkező potenciális májfunkció-változás miatt van szükség.

<b>ANTIKONVULZÍV SZEREK</b>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős csökkenése várható. (erős CYP3A4 indukció)	Az OLYSIO és ezen gyógyszerek egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
<b>ANTIDEPRESSZÍVUMOK</b>		
Eszcitalopram naponta egyszer 10 mg	eszcitalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ eszcitalopram C <sub>max</sub> 1,03 (0,99-1,07) ↔ eszcitalopram C <sub>min</sub> 1,00 (0,95-1,05) ↔ szimeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ szimeprevir C <sub>max</sub> 0,80 (0,71-0,89) ↓ szimeprevir C <sub>min</sub> 0,68 (0,59-0,79) ↓	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>ANTIHIŠTAMINOK</b>		
Asztemizol Terfenadin	Nem vizsgálták. Az asztemizolnak és terfenadinnek szívritmuszavart okozó potenciálja van. Ezeknek az antihisztaminoknak a koncentrációja mérsékelten emelkedhet.  (intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és asztemizol vagy terfenadin egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<b>FERTŐZÉS ELLENES SZEREK</b>		
<b>Antibiotikumok – makrolidok (szisztémás alkalmazás)</b>		
Azitromicin	Nem vizsgálták. Az azitromicin elimináció folyamataira tekintettel a szimeprevir és azitromicin között interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
Eritromicin naponta háromszor 500 mg	eritromicin AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ eritromicin C <sub>max</sub> 1,59 (1,23-2,05) ↑ eritromicin C <sub>min</sub> 3,03 (2,54-3,73) ↑ szimeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ szimeprevir C <sub>max</sub> 4,53 (3,91-5,25) ↑ szimeprevir C <sub>min</sub> 12,74 (10,19-15,93) ↑  (az eritromicin és a szimeprevir gátolja a CYP3A4 enzimeket és P-gp transzportert)	Nem ajánlott az OLYSIO-t szisztémásan alkalmazott eritromicinnel egyidejűleg alkalmazni.
Klaritromicin Telitromicin	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció emelkedése várható.  (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Nem ajánlott az OLYSIO-t klaritromicinnel vagy telitromicinnel egyidejűleg alkalmazni.
<b>Antifungális szerek (szisztémás alkalmazás)</b>		
Itrakonazol Ketokonazol* Pozakonazol	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős emelkedése várható.  (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Nem ajánlott az OLYSIO-t szisztémásan alkalmazott itrakonazzal, ketokonazzal vagy pozakonazzal egyidejűleg alkalmazni.
Flukonazol Vorikonazol	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős emelkedése várható. (mérsékelttől közepesen erős fokú CYP3A4 enzim gátlás)	Nem ajánlott az OLYSIO-t szisztémásan alkalmazott flukonazzal vagy vorikonazzal egyidejűleg alkalmazni.
<b>Antimycobacteriális szerek</b>		
Bedakvilin	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.

Rifampicin <sup>1</sup> naponta egyszer 600 mg	rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicin C <sub>max</sub> 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicin C <sub>min</sub> nem vizsgálták 25-dezacetil-rifampicin AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacetil-rifampicin C <sub>max</sub> 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacetil-rifampicin C <sub>min</sub> nem vizsgálták szimeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ szimeprevir C <sub>max</sub> 1,31 (1,03-1,66) ↑ szimeprevir C <sub>min</sub> 0,08 (0,06-0,11) ↓  (CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és a rifampicin egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Rifabutin Rifapentin	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős csökkenése várható.  (CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és a rifabutin vagy rifapentin egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
<b>KÖHÖGÉSCSILLAPÍTÓK</b>		
Dextrometorfán (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C <sub>max</sub> 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C <sub>min</sub> nem vizsgálták dextrorfán AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrorfán C <sub>max</sub> 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrorfán C <sub>min</sub> nem vizsgálták	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK (orális alkalmazás)</b>		
Amlodipin Bepidil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nizoldipin Verapamil	Nem vizsgálták. Az orálisan alkalmazott kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációjának emelkedésére lehet számítani.  (intestinális CYP3A4 enzim és P-gp transzporter gátlás)  A szimeprevir plazmakoncentráció emelkedése fordulhat elő, mivel az amlodipin mérsékelt CYP3A4-gátló illetve a diltiazem és verapamil közepes mértékben gátolja a CYP3A4-et.	Óvatosság indokolt valamint a betegek klinikai monitorozása ajánlott, amikor ezeket a kalcium-csatorna blokkolókat orálisan adják.
<b>GLÜKOKORTIKOIDOK</b>		
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció csökkenése várható.  (közepes fokú CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és a szisztémásan alkalmazott dexametazon egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Budezonid Flutikazon Metilprednizolon Prednizon	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.

<b>GASTROINTESTINÁLIS GYÓGYSZEREK</b>		
<b>Antacidumok</b>		
Alumínium vagy Magnézium hidroxid Kalcium-karbonát	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>H<sup>2</sup>-receptor antagonisták</b>		
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>Propulsív szerek</b>		
Ciszaprid	Nem vizsgálták. A ciszapridnak szívritmuszavart okozó potenciálja van. A ciszaprid plazmakoncentráció emelkedése lehetséges.  (intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a ciszaprid egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<b>Protonpumpa gátlók</b>		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C <sub>max</sub> 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C <sub>min</sub> nem vizsgálták	Az adag módosítása nem szükséges.
Dexlanzaprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>HCV ELLENES SZEREK</b>		
<b>Antivirális szerek</b>		
Daklatazvir naponta egyszer 60 mg	daklatazvir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklatazvir C <sub>max</sub> 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklatazvir C <sub>min</sub> 2,68 (2,42-2,98) ↑ szimeprevir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ szimeprevir C <sub>max</sub> 1,39 (1,27-1,52) ↑ szimeprevir C <sub>min</sub> 1,49 (1,33-1,67) ↑	Nem szükséges a daklatazvir vagy az OLYSIO adagjának módosítása.
Ledipasvir <sup>2</sup> naponta egyszer 90 mg	ledipasvir AUC 1,75 (1,56-1,96) ↑ ledipasvir C <sub>max</sub> 1,64 (1,45-1,86) ↑ ledipasvir C <sub>min</sub> 1,74 (1,55-1,97) ↑ szimeprevir AUC 3,05 (2,43-3,84) ↑ szimeprevir C <sub>max</sub> 2,34 (1,95-2,81) ↑ szimeprevir C <sub>min</sub> 4,69 (3,40-6,47) ↑	Az OLYSIO ledipasvir-tartalmú készítménnyel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt.
Szofosbuvir <sup>3</sup> naponta egyszer 400 mg	szofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ szofosbuvir C <sub>max</sub> 1,91 (1,26-2,90) ↑ szofosbuvir C <sub>min</sub> nem vizsgálták GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C <sub>max</sub> 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> nem vizsgálták szimeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ szimeprevir C <sub>max</sub> 0,96 (0,71-1,30) ↔ szimeprevir C <sub>min</sub> nem vizsgálták	A farmakokinetikai alvizsgálatban megfigyelt emelkedett szofosbuvir-expozíciót nem találták klinikailag jelentősnek.
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>		
Máriatövis ( <i>Silybum marianum</i> )	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció emelkedése várható.  (CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a máriatövis egyidejű alkalmazása nem ajánlott.

Lyukaslevelű orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős csökkenése várható.  (CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és a lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó készítmények egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
<b>HIV ELLENES SZEREK</b>		
<b>Antiretrovirális szerek – CCR5 antagonisták</b>		
Maravirok	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszer-közötti interakció nem várható.	Az OLYSIO és a maravirok egyidejű alkalmazásakor egyik gyógyszer esetében sem szükséges az adag módosítása.
<b>Antiretrovirális szerek – integráz gátlók</b>		
Raltegravir naponta kétszer 400 mg	raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravir C <sub>max</sub> 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravir C <sub>min</sub> 1,14 (0,97-1,36) ↑ szimeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ szimeprevir C <sub>max</sub> 0,93 (0,85-1,02) ↔ szimeprevir C <sub>min</sub> 0,86 (0,75-0,98) ↓	Az adag módosítása nem szükséges.
Dolutegravir	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszer-kölcsönhatások nem várhatók.	A dózis módosítása nem szükséges.
<b>Antiretrovirális szerek – nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)</b>		
Efavirenz naponta egyszer 600 mg	efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirenz C <sub>max</sub> 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirenz C <sub>min</sub> 0,87 (0,81-0,93) ↔ szimeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ szimeprevir C <sub>max</sub> 0,49 (0,44-0,54) ↓ szimeprevir C <sub>min</sub> 0,09 (0,08-0,12) ↓  (CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és az efavirenz egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Rilpivirin naponta egyszer 25 mg	rilpivirin AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> 1,25 (1,16-1,35) ↑ szimeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ szimeprevir C <sub>max</sub> 1,10 (0,97-1,26) ↑ szimeprevir C <sub>min</sub> 0,96 (0,83-1,11) ↔	Az adag módosítása nem szükséges.
Egyéb NNRTI-k (Delavirdin, Etravirin, Nevirapin)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció módosulása várható.  (CYP3A4 enzim indukció [etravirin vagy nevirapin] vagy gátlás [delavirdin])	Az OLYSIO és a delavirdin, etravirin vagy nevirapin egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<b>Antiretrovirális szerek – nukleozid vagy nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (N(t)RTI-k)</b>		
Tenofovir dizoproxil fumarát naponta egyszer 300 mg	tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovir C <sub>max</sub> 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovir C <sub>min</sub> 1,24 (1,15-1,33) ↑ szimeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ szimeprevir C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,99) ↓ szimeprevir C <sub>min</sub> 0,93 (0,78-1,11) ↓	Az adag módosítása nem szükséges.

Egyéb NRTI-k (Abakavir, Didanozin, Emtricitabine, Lamivudin, Sztavudin, Zidovudin)	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>Antiretrovirális szerek – proteáz gátlók (PI-k)</b>		
Darunavir/ritonavir <sup>4</sup> naponta egyszer 800/100 mg	darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir C <sub>max</sub> 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir C <sub>min</sub> 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavir C <sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavir C <sub>min</sub> 1,44 (1,30-1,61) ↑ szimeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* szimeprevir C <sub>max</sub> 1,79 (1,55-2,06) ↑* szimeprevir C <sub>min</sub> 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * darunavir/ritonavir + 50 mg szimeprevir összevetve önmagában adott 150 mg szimeprevirrel.  (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Ritonavir <sup>1</sup> naponta kétszer 100 mg	szimeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ szimeprevir C <sub>max</sub> 4,70 (3,84-5,76) ↑ szimeprevir C <sub>min</sub> 14,35 (10,29-20,01) ↑  (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a ritonavir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Egyéb, ritonavirrel támogatott vagy hatás fokozás nélkül alkalmazott HIV PI-k (Atazanavir, (Foz)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Szakvinavir, Tipranavir)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció módosulása várható.  (CYP3A4 enzim indukció vagy gátlás)	Az OLYSIO és ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott bármelyik HIV PI egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Kobicisztát-tartalmú gyógyszerek	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős emelkedése várható.  (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és kobicisztát-tartalmú gyógyszerek egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<b>HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK</b>		
Rozuvasztatin 10 mg	rozuvasztatin AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rozuvasztatin C <sub>max</sub> 3,17 (2,57-3,91) ↑ rozuvasztatin C <sub>min</sub> nem vizsgálták  (OATP1B1/3, BCRP transzporter gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.

Pitavasztatin Pravasztatin	Nem vizsgálták. A pitavasztatin és pravasztatin plazmakoncentrációk emelkedése várható.  (OATP1B1/3 transzporter gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a pitavasztatin és pravasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Atorvasztatin 40 mg	atorvasztatin AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvasztatin C <sub>max</sub> 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvasztatin C <sub>min</sub> nem vizsgálták 2-OH-atorvasztatin AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvasztatin C <sub>max</sub> 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvasztatin C <sub>min</sub> nem vizsgálták  (OATP1B1 transzporter és/vagy CYP3A4 enzim gátlás)  A szimeprevir koncentrációk emelkedése fordulhat elő az atorvasztatin OATP1B1 gátlása miatt.	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor az atorvasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ szimvasztatin C <sub>max</sub> 1,46 (1,17-1,82) ↑ szimvasztatin C <sub>min</sub> nem vizsgálták szimvasztatin-sav AUC 1,88 (1,53-2,17) ↑ szimvasztatin-sav C <sub>max</sub> 3,03 (2,49-3,69) ↑ szimvasztatin-sav C <sub>min</sub> nem vizsgálták  (OATP1B1 transzporter és/vagy CYP3A4 enzim gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a szimvasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Lovasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin plazmakoncentrációk emelkedése várható.  (OATP1B1 transzporter és/vagy CYP3A4 enzim gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a lovasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Fluvasztatin	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
Etinilösztadiol és noretindron naponta egyszer 0,035 mg / naponta egyszer 1 mg	etinilösztadiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinilösztadiol C <sub>max</sub> 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinilösztadiol C <sub>min</sub> 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindron C <sub>max</sub> 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindron C <sub>min</sub> 1,24 (1,13-1,35) ↑	Az adag módosítása nem szükséges.

<b>IMMUNSZUPRESSZÍV KÉSZÍTMÉNYEK</b>		
Ciklosporin 100 mg  betegre szabott adagolás <sup>5</sup>	ciklosporin AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciklosporin C <sub>max</sub> 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciklosporin C <sub>min</sub> nem vizsgálták szimeprevir AUC 5,68 (3,58-9,00) ↑ <sup>6</sup> szimeprevir C <sub>max</sub> 4,53 (3,05-6,74) ↑ <sup>6</sup> szimeprevir C <sub>min</sub> nem vizsgálták <sup>6</sup>  (az OATP1B1/3, P-gp és CYP3A ciklosporin általi gátlása)	Az OLYSIO és ciklosporin egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Takrolimusz 2 mg  betegre szabott adagolás <sup>5</sup>	takrolimusz AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimusz C <sub>max</sub> 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimusz C <sub>min</sub> nem vizsgálták szimeprevir AUC 1,90 (1,37-2,63) ↑ <sup>7</sup> szimeprevir C <sub>max</sub> 1,85 (1,40-2,46) ↑ <sup>7</sup> szimeprevir C <sub>min</sub> nem vizsgálták <sup>6</sup>  (az OATP1B1 takrolimusz általi gátlása).	A takrolimusz OLYSIO-val történő egyidejű alkalmazásakor egyik gyógyszer adagjának módosítása sem szükséges. Ajánlott a vér takrolimusz-koncentrációk monitorozása.
Szirolimusz	Nem vizsgálták. A szirolimusz plazmakoncentráció mérsékelt emelkedése vagy csökkenése előfordulhat.	Ajánlott a vér szirolimusz-koncentrációk monitorozása.
<b>NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK</b>		
Metadon <sup>8</sup> naponta egyszer 30-150 mg, egyénre szabott adagolás	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadon C <sub>max</sub> 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadon C <sub>min</sub> 1,02 (0,93-1,12) ↔	Az adag módosítása nem szükséges.
Buprenorfin Naloxon	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
<b>5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIESZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)</b>		
Szildenafilil Tadalafil Vardenafil	Nem vizsgálták. A PDE-5 gátlók plazmakoncentrációjának mérsékelt fokú emelkedése várható.  (intestinális CYP3A4 enzim gátlás)  A szimeprevir koncentrációk mérsékelt fokú emelkedése fordulhat elő a sildenafilil okozta mérsékelt fokú OATP1B1 gátlás miatt.	Az adag módosítása nem szükséges amikor az OLYSIO-val egyidejűleg a sildenafililt, vardenafilil vagy tadalafilil erektilis diszfunkció kezelésére szolgáló adagban alkalmazzák.  A PDE-5 gátló adagjának módosítására lehet szükség, amikor OLYSIO-val egyidejűleg a sildenafililt vagy tadalafilil krónikusan, a pulmonalis arteriás hipertensio kezelésére szolgáló adagban alkalmazzák. A PDE-5 gátló-kezelést a legalacsonyabb adagban kell elkezdni, szoros klinikai monitorozás mellett szükség szerint az adag emelhető.



<b>SZEDATÍVUMOK/ANXIOLYTICUMOK</b>		
Midazolám szájón át alkalmazott: 0,075 mg/kg intravénásan alkalmazott: 0,025 mg/kg	szájón át alkalmazott: midazolám AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolám C <sub>max</sub> 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolám C <sub>min</sub> nem vizsgálták  intravénásan alkalmazott: midazolám AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolám C <sub>max</sub> 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolám C <sub>min</sub> nem vizsgálták  (mérsékelt fokú intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Az intravénásan alkalmazott midazolám plazmakoncentrációjára nincs hatással, mivel a szimeprevir a hepatikus CYP3A4-et nem gátolja. Elővigyázatosságra van szükség amikor az OLYSIO-val egyidejűleg szájón át alkalmazzák ezt a szűk terápiás indexű gyógyszert.
Triazolam (orális)	Nem vizsgálták. A triazolám plazmakoncentráció mérsékelt fokú emelkedése várható.  (intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Elővigyázatosság a van szükség amikor az OLYSIO-val egyidejűleg szájón át alkalmazzák ezt a szűk terápiás indexű gyógyszert.
<b>STIMULÁNSOK</b>		
Metilfenidát	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható	Az adag módosítása nem szükséges.

Minden egyes farmakokinetikai paraméterre vonatkozó nyíl iránya (↑ = növekedés, ↓ = csökkenés, ↔ = változás nélkül) a geometriai átlagarány 90%-os megbízhatósági intervallumán alapul, és (↔) ha 78)-125%-os tartományba (↓), ha az alá és (↑), ha fölé esik.

- 1 Ezt az interakciós vizsgálatot a szimeprevir olyan adagjával végezték, amely magasabb az ajánlott adagnál, hogy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerre kifejtett hatást mérjék. Az adagolásra vonatkozó ajánlás a naponta egyszeri 150 mg szimeprevir adagra vonatkozik.
  - 2 A szimeprevir és a készítmény közötti interakciót egy fázis II farmakokinetikai vizsgálatban, 20 HCV fertőzött betegnél értékelték.
  - 3 Az összehasonlítás korábbi adatok kontrollként való felhasználásán alapul. A szimeprevir és a gyógyszer közötti kölcsönhatást egy fázis II vizsgálat 22, HCV fertőzött betegének farmakokinetikai alvizsgálata alapján értékelték.
  - 4 Ebben az interakciós vizsgálatban a szimeprevir dózisa 50 mg volt, amikor egyidejűleg adták darunavirral/ritonavirral összevetve az önmagában alkalmazott 150 mg dózist kapó kezelési csoporttal.
  - 5 Betegre szabott adagolás a helyi klinikai gyakorlat szerint, a kezelőorvos megfontolása alapján.
  - 6 Az összehasonlítás historikus kontrollokon alapul. Az adatok 9, HCV fertőzött, májtranszpaltált betegen végzett fázis II klinikai vizsgálatból származnak.
  - 7 Az összehasonlítás historikus kontrollokon alapul. Az adatok 11, HCV fertőzött, májtranszpaltált betegen végzett fázis II klinikai vizsgálatból származnak.
  - 8 A szimeprevir és a gyógyszer közötti interakciót ópiátfüggő, stabil metadon szubsztitúciós kezelést kapó betegeken értékelték.
- \* Ketokonazol: további ATC besorolása függőben.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

Nincsenek a szimeprevirrel terhes nőknél végzett megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok. Állatkísérletek a reprodukcióra gyakorolt hatásokat mutattak (lásd 5.3 pont). Terhesség alatt és fogamzóképes korban lévő nőknél az OLYSIO csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök indokolják a kockázatot. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Mivel a CHC kezelésére az OLYSIO-t egyidejűleg peginterferon alfavával és ribavirinnel kell alkalmazni, az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó ellenjavallatok és figyelmeztetések az OLYSIO kombinált kezelésre is érvényesek (lásd 4.3 pont).

A ribavirin-expozíciónak kitett összes állatfajnál jelentős teratogén és/vagy embriocid hatásokat igazoltak. A terhesség elkerülése érdekében a nőbetegeknél és a férfi betegek nőpartnereinél rendkívüli elővigyázatosság szükséges. A fogamzóképes nőbetegeknek, valamint a férfi betegeknek és

azok fogamzóképes korban lévő nőpartnereinek ribavirin-kezelés alatt és a ribavirin-kezelés befejezése után a ribavirin alkalmazási előírásában meghatározott ideig hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szimeprevir vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Amikor szoptató patkányoknak adták, akkor valószínűleg a szimeprevir anyatejbe történő kiválasztódása miatt a szimeprevirt kimutatták a szoptatott patkányok plazmájában (lásd 5.3 pont). Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az OLYSIO alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

#### Termékenység

A szimeprevir humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs adat. Az állatkísérletekben nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az OLYSIO nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A CHC kezelésére alkalmazott, egyéb gyógyszerekkel kombinált OLYSIO-kezelés befolyásolhatja a betegek gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Kérjük, olvassa el az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásában a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt potenciális hatásait.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A szimeprevir teljes biztonságossági profilja 580, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, olyan betegek adatain alapul, akik szofoszbuvirral kombinált szimeprevirt kaptak ribavirinnel vagy anélkül (a HPC2002 fázis II klinikai vizsgálat, valamint a HPC3017 és HPC3018 fázis III klinikai vizsgálatok összesített adatai), valamint 1486, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, olyan betegek adatain, akik peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirt (vagy placebót) kaptak (a C205 és C206 fázis II klinikai vizsgálatok, valamint a C208, C216 és HPC3007 fázis III klinikai vizsgálatok összesített adatai).

A szimeprevir biztonságossági profilja hasonló a 4-es genotípusú HCV fertőzésben és az 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegekénél, amikor azt szofoszbuvirral kombinációban vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adják.

#### *Szofoszbuvirral kombinált szimeprevir*

A szofoszbuvirral kombinált szimeprevir biztonságossági profilja a cirrhotikus és a nem cirrhotikus, 1-es genotípusú HCV-fertőzött betegekénél a HPC2002 fázis II vizsgálat, valamint a HPC3017 és HPC3018, fázis III vizsgálatok összesített adatain alapulnak, amelyekbe 472 olyan beteget vontak be, akik a szimeprevirt szofoszbuvirral együtt, ribavirin nélkül kapták (sorrendben 155, 286 és 31 beteg kapott 8, 12 vagy 24 hetes kezelést), valamint 108 olyan beteget, akik a szimeprevirt szofoszbuvirral és ribavirinnel kapták (12 vagy 24 hetes kezelést kaptak, egyaránt 54-54 beteg).

A jelentett mellékhatások többségének a súlyossága 1. fokozatú volt. 2. és 3. fokozatú mellékhatásokat a 12 hétig szofoszbuvirral kombinált szimeprevirt kapó betegek sorrendben 3,5%-ánál (n = 10) és 0,3%-ánál (n = 1) jelentettek. 4. fokozatú mellékhatásokat nem jelentettek. A 24 hétig szofoszbuvirral kombinált szimeprevirt kapó betegekénél 2. vagy 3. fokozatú mellékhatásokról nem számoltak be. Egy betegnél (3,2%) észleltek egy 4. fokozatú mellékhatást („emelkedett bilirubinszint a vérben”). Súlyos mellékhatásokat nem jelentettek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (előfordulási gyakoriság  $\geq 5\%$  a 12 vagy 24 hetes kezelést követően) a bőrkiütés, a pruritus, a székrekedés és a fotoszenzitivitási reakció volt (lásd 4.4 pont).

A 12 hetes terápiás csoportból egy beteg (0,3%), és a 24 hetes terápiás csoportból egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést mellékhatások miatt.

#### *Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir*

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott szimeprevir biztonságossági profilja az 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél a fázis II és fázis III C205-ös, C206-os, C208-as, C216-os és HPC3007-es vizsgálatok összesített adatain alapul, akik közül 924 beteg kapott 12 hétig naponta egyszer 150 mg szimeprevirt, és 540 beteg kapott placebo peginterferon alfával és ribavirinnel.

Az összesített fázis III vizsgálati adatok közül a 12 hetes szimeprevir-kezelés alatt jelentett mellékhatások többségének súlyossága 1-2. fokozatú volt. Olyan mellékhatásokat, amelyek 3. vagy 4. súlyossági fokúak voltak a szimeprevirt peginterferon alfával és ribavirinnel kapó betegek 3,1%-ánál jelentettek, *versus* a placebóval peginterferon alfával és ribavirinnel kapó betegek 0,5%-ával. Súlyos mellékhatásokat a szimeprevirrel kezelt betegek 0,3%-ánál (2, hospitalizálást igénylő fotoszenzitivitási eset), míg a placebo peginterferon alfával és ribavirinnel kapó betegek közül egyénél sem jelentettek.

A kezelés első 12 hete alatt a leggyakrabban jelentett mellékhatás (előfordulási gyakoriság  $\geq 5\%$ ) a hányinger, bőrkiütés, viszketés, dyspnoe, a vér bilirubinszint emelkedése és a fotoszenzitivitási reakció volt (lásd 4.4 pont).

A szimeprevir mellékhatások miatti abbahagyása a szimeprevirt peginterferon alfával és ribavirinnel kapó betegek 0,9%-ánál fordult elő.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A szofosbuvirral vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir 1-es genotípusú HCV-fertőzött felnőtt betegeknél jelentett mellékhatásai az 5. táblázatban vannak felsorolva. A mellékhatások szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

**5. táblázat: A szofosbuvirral kombinált szimeprevir vagy a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir esetén azonosított mellékhatások<sup>1</sup>**

SOC Gyakorisági kategória	szimeprevir + szofosbuvir		szimeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781
	12 hét N = 236	24 hét N = 31	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>			
nagyon gyakori			dyspnoe*
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>			
nagyon gyakori			hányinger,
gyakori	székrekedés,	székrekedés,	székrekedés,
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>			
gyakori	emelkedett bilirubinszint a vérben*	emelkedett bilirubinszint a vérben*	emelkedett bilirubinszint a vérben*
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>			
nagyon gyakori		bőrkiütés*	bőrkiütés*, pruritus*
gyakori	bőrkiütés*, pruritus*, fotoszenzitivitási reakció*	pruritus*, fotoszenzitivitási reakció*	fotoszenzitivitási reakció*

<sup>1</sup> Szofosbuvirral kombinált szimeprevir: összesített HPC2002-es, HPC3017-es és HPC3018-as vizsgálat (12 hetes) vagy HPC2002-es vizsgálat (24 hetes); peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir: összesített C208, C216 és HPC3007 fázis III vizsgálatok (első 12 hetes kezelés).

\* További részletekért lásd az alábbi pontot.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### *Bőrkiütés és viszketés*

A szimeprevirrel kezelt betegeknél a bőrkiütéssel és pruritusjal járó események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. fokozatú vagy 2. fokozatú).

Szofoszbuvirral kombinált szimeprevir: A 12 hetes kezelést kapó betegek sorrendben 8,0% és 8,4%-ánál számoltak be bőrkiütésről és pruritusról, szemben a 24 hetes kezelést kapó betegek 12,9%-ával, illetve 3,2%-ával (minden fokozat). 3. fokozatú bőrkiütésről egy betegnél számoltak be (0,3%, 12 hetes kezelési csoport), ami a kezelés abbahagyásához vezetett. Egyetlen betegnél sem tapasztaltak 4. fokozatú bőrkiütést. Egyetlen betegnél sem tapasztaltak 3. vagy 4. fokozatú pruritust, egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést pruritus miatt.

A HPC2002-es vizsgálatban bőrkiütésről (csoportosított szakkifejezés) a 12 hétig ribavirin nélküli szimeprevirt és szofoszbuvirt kapó betegek 10,7%-ánál, míg a ribavirinnel együtt 12 hétig szimeprevirt és szofoszbuvirt kapó betegek 20,4%-ánál számoltak be.

Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir: A 12 hetes szimeprevir-kezelés alatt bőrkiütést és viszketést a szimeprevirrel kezelt betegek 21,8%-ánál, illetve 21,9%-ánál jelentettek, összevetve a placebo-kezelést kapó betegeknél jelentett 16,6%-kal és 14,6%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). Harmadik fokozatú bőrkiütés vagy viszketés a szimeprevirrel kezelt betegek 0,5%-ánál, illetve 0,1%-ánál fordult elő. Bőrkiütés vagy viszketés miatt a szimeprevir abbahagyása a szimeprevirrel kezelt betegek 0,8%-ánál, illetve 0,1%-ánál fordult elő szemben a placebo-kezelést kapó betegeknél megfigyelt, sorrendben 0,3%-kal és 0%-kal.

### *Emelkedett bilirubinszint a vérben*

A szimeprevirrel kezelt betegeknél a direkt és az indirekt bilirubin emelkedéséről számoltak be, és ez többnyire enyhe vagy közepesen súlyos volt. A bilirubinszint emelkedések rendszerint nem voltak összefüggésben a hepaticus transzaminázok emelkedésével, és a bilirubinszintek a kezelés befejezése után normalizálódtak.

Szofoszbuvirral kombinált szimeprevir: A 12 hetes kezelést kapó betegek 1,0%-ánál számoltak be a vér bilirubinszintjének emelkedéséről, szemben a 24 hetes kezelést kapó betegek 3,2%-ával (minden fokozat). A vér bilirubinszintjének 2. fokozatú emelkedéséről egy (0,3%), 12 hetes kezelést kapó betegnél számoltak be. 3. fokozatú eseményekről nem számoltak be. Egy (0,3%), 24 hetes kezelést kapó betegnél tapasztalták a vér bilirubinszintjének 4. fokozatú emelkedését. Egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést a vér bilirubinszintjének emelkedése miatt.

A HPC2002-es vizsgálatban emelkedett bilirubinszintről a 12 hétig szimeprevirt és szofoszbuvirt ribavirin nélkül kapó betegek 0%-ánál, míg a ribavirinnel együtt 12 hétig szimeprevirt és szofoszbuvirt kapó betegek 9,3%-ánál számoltak be.

Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir: A 12 hetes szimeprevir-kezelés alatt, a szimeprevirrel kezelt betegek 7,4%-ánál jelentettek emelkedett bilirubinszintet a vérben, összehasonlítva a placebo-kezelést kapó betegeknél jelentett 2,8%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). A szimeprevirrel kezelt betegek sorrendben 2%-ánál, illetve 0,3%-ánál számoltak be 3. fokozatú vagy 4. fokozatú emelkedett bilirubinszintről a vérben (összesített fázis III). A szimeprevir-kezelés abbahagyására ritkán került sor (0,1%; n = 1) a vérben emelkedett bilirubinszint miatt.

### *Fotoszenzitivitási reakciók*

Szofoszbuvirral kombinált szimeprevir: A 12 hetes szimeprevir-kezelést kapó betegek 3,1%-ánál számoltak be fotoszenzitivitási reakciókról, szemben a 24 hetes kezelést kapó betegek 6,5%-ával (minden fokozat). A legtöbb fotoszenzitivitási reakció enyhe súlyosságú volt (1. fokozatú). 2. fokozatú fotoszenzitivitási reakciókról két (0,7%), 12 hetes kezelést kapó betegnél számoltak be. Nem számoltak be 3. vagy 4. fokozatú fotoszenzitivitási reakciókról, és egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést fotoszenzitivitási reakciók miatt.

A HPC2002-es vizsgálatban fotoszenzitivitási reakciókról (csoportosított szak kifejezés) a 12 hétig szimeprevirt és szofoszbuvirt ribavirin nélkül kapó betegek 7,1%-ánál, míg a ribavirinnel együtt 12 hétig szimeprevirt és szofoszbuvirt kapó betegek 5,6%-ánál számoltak be.

Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir: A 12 hetes szimeprevir-kezelés alatt fotoszenzitivitási reakciót a szimeprevirrel kezelt betegek 4,7%-nál jelentettek, összevetve a placebo-kezelést kapó betegekénél jelentett 0,8%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). A szimeprevirrel kezelt betegekénél a fotoszenzitivitási reakciók többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak voltak (1. vagy 2. fokozatú); a szimeprevirrel kezelt betegek 0,3%-a tapasztalt súlyos, hospitalizálást igénylő reakciókat (lásd 4.4 pont).

#### *Dyspnoe*

Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir: A szimeprevir-kezelés első 12 hete alatt dyspnoét a szimeprevirrel kezelt betegek 11,8%-ánál jelentettek, összevetve a placebo-kezelést kapó betegekénél jelentett 7,6%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). Kizárólag 1-es és 2-es fokozatú eseteket jelentettek, olyan eset nem fordult elő, amikor abba kellett hagyni bármelyik vizsgált gyógyszer alkalmazását. Dyspnoét a szimeprevirrel kezelt, 45 évesnél idősebb betegek 16,4%-ánál jelentettek, összevetve a placebo-kezelést kapó betegekénél jelentett 9,1%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III).

#### *Szívritmuszavarok*

Bradycardia eseteket figyeltek meg, amikor az OLYSIO-t szofoszbuvirral kombinációban és amiodaronnal egyidejűleg alkalmazták (lásd 4.4 és 4.5 pont).

#### Laboratóriumi eltérések

##### *Szofoszbuvirral kombinált szimeprevir*

Az amiláz- és a lipázszint kezelés következtében kialakuló laboratóriumi eltéréseit észlelték a szofoszbuvirral kombinált szimeprevirrel kezelt betegekénél (6. táblázat). Az amiláz- és a lipázszint emelkedések átmeneti jellegűek, és többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Az amiláz- és lipázszint emelkedések nem jártak pancreatitisszel.

**6. táblázat: A 12 vagy 24 hetes, szofoszbuvirral kombinált szimeprevir kezelést kapó betegekénél az amiláz- és a lipázszint kezelés következtében kialakuló laboratóriumi eltérései (12 hetes: összesített HPC2002-es, HPC3017-es és HPC3018-as vizsgálatok; 24 hetes: HPC2002-es vizsgálat)**

Laboratóriumi paraméterek	WHO toxicitási tartomány <sup>1</sup>	12 hét szimeprevir + szofoszbuvir N = 286 n (%)	24 hét szimeprevir + szofoszbuvir N = 31 n (%)
<b>Vérkémia</b>			
<b>Amiláz</b>			
1. fokozat	≥ 1,1 - ≤ 1,5 x ULN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
2. fokozat	> 1,5 - ≤ 2,0 x ULN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
3. fokozat	> 2,0 - ≤ 5,0 x ULN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
<b>Lipáz</b>			
1. fokozat	≥ 1,1 - ≤ 1,5 x ULN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
2. fokozat	> 1,5 - ≤ 3,0 x ULN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
3. fokozat	> 3,0 - ≤ 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
4. fokozat	> 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> WHO legnagyobb toxicitási fokozat 1 - 4.

ULN (Upper Limit of Normal): a normálérték felső határa

#### *Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir*

A két kezelési csoport között nem volt különbség a haemoglobinszint, neutrofil- vagy thrombocytaszám tekintetében. Azokat, a kezelés következtében kialakuló laboratóriumi eltéréseket,

amelyeket magasabb előfordulási gyakorisággal észleltek a szimeprevirrel kezelt betegeknel, mint a placeboval, peginterferon alfával és ribavirinnel kezelt betegeknel, a 7. táblázat tartalmazza.

**7. táblázat: A kezelés következtében kialakuló laboratóriumi eltérések, melyeket magasabb előfordulási gyakorisággal észleltek a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirt kapó betegeknel (C208-as, C216-os és HPC3007-es összesített fázis III vizsgálatok; a kezeléseket első 12 hete)**

Laboratóriumi paraméterek	WHO toxicitási tartomány <sup>1</sup>	szimeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)
Kémiai paraméterek		
Alkalikus foszfatáz		
1. fokozat	≥ 1,25 - ≤ 2,50 x ULN	26 (3,3%)
2. fokozat	> 2,50 - ≤ 5,00 x ULN	1 (0,1%)
Hiperbilirubinémia		
1. fokozat	≥ 1,1 - ≤ 1,5 x ULN	208 (26,7%)
2. fokozat	> 1,5 - ≤ 2,5 x ULN	143 (18,3%)
3. fokozat	> 2,5 - ≤ 5,0 x ULN	32 (4,1%)
4. fokozat	> 5,0 x ULN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> WHO legnagyobb toxicitási fokozat 1-4.

ULN (Upper Limit of Normal): a normálérték felső határa

#### Egyéb speciális populációk

##### *HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek*

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir biztonságossági profilja a HIV-1 társfertőzésben szenvedő, illetve a társfertőzésben nem szenvedő, 1-es genotípusú HCV fertőzött betegeknel hasonló.

##### *Ázsiai betegek*

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált 150 mg OLYSIO biztonságossági profilja egy ázsiai betegekkel Kínában és Dél-Koreában végzett fázis III vizsgálatban hasonló a világszintű klinikai vizsgálatok összesített fázis III populációjában nem ázsiai betegeknel észlelthez, kivéve a magasabb gyakoriságot az „emelkedett bilirubinszint a vérben” eseménynél (lásd 8. táblázat).

**8. táblázat: „Emelkedett bilirubinszint a vérben” eseményeket észleltek a fázis III HPC3005-ös vizsgálat ázsiai betegeinél, szemben az összesített C208-, C216- és HPC3007 fázis III vizsgálatokkal, amelyekben peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir- vagy placebo-kezelést kaptak (a kezelés első 12 hete)**

Emelkedett bilirubinszint a vérben	Fázis III vizsgálat ázsiai betegeknel		Összesített fázis III vizsgálatok	
	szimeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	szimeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
Minden fokozat	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
3. fokozat	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
4. fokozat	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
A kezelés ezekkel összefüggő abbahagyása	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

A peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adott szimeprevir alkalmazása alatt a direkt és indirekt bilirubin szintjének emelkedése rendszerint nem járt a hepatikus transzaminázok szintjének emelkedésével, és a kezelés befejezése után normalizálódott.

### *Májkárosodás*

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél jelentősen emelkedett a szimeprevir-expozíció (lásd 5.2 pont). Az emelkedett szimeprevir-expozícióval együtt az emelkedett bilirubinszint nagyobb gyakoriságának tendenciáját figyelték meg. A bilirubinszintnek ez az emelkedése nem járt együtt májműködéssel összefüggő bármely nemkívánatos biztonságossági hatással. Ugyanakkor a forgalomba hozatalt követően az OLYSIO kombinált kezelés alatti hepatikus dekompenzációról és májelégtelenségről szóló beszámolók érkeztek (lásd 4.4 pont). A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirt kapó, előrehaladott májfibrosisú betegeknél az anaemiát nagyobb gyakorisággal jelentették.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A szimeprevir túlادagolásával szerzett humán tapasztalat korlátozott. Az egyszeri, legfeljebb 600 mg-os adagot vagy 5 napig naponta egyszer, legfeljebb 400 mg-os adagot kapó egészséges felnőtt alanyoknál és a 4 hétig naponta egyszer 200 mg-os adagot kapó, HCV-fertőzött felnőtt betegeknél megfigyelt mellékhatások konzisztensek voltak a javasolt adaggal végzett klinikai vizsgálatokban megfigyeltekkel (lásd 4.8 pont).

Az OLYSIO túlادagolásának nincs specifikus antidotuma. Az OLYSIO túlادagolása esetén a szokásos szupportív intézkedések alkalmazása javasolt és a beteg klinikai státuszának megfigyelése.

A szimeprevir fehérjekötődése nagymértékű, ezért nem valószínű, hogy a dialízis a szimeprevir jelentős eltávolítását eredményezné (lásd 5.2 pont).

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztemásan alkalmazott antivirális szerek, közvetlen hatású antivirális szerek, ATC kód: J05AE 04.

#### Hatásmechanizmus

A szimeprevir a HCV NS3/4A szerin-proteáz specifikus inhibitora, ami a vírusreplikációhoz elengedhetetlenül szükséges. Egy biokémiai vizsgálatban a szimeprevir sorrendben 0,5 nM-os és 1,4 nM-os medián  $K_i$  értékekkel gátolta a rekombináns 1a és az 1b genotípusú HCV NS3/4A proteázok proteolitikus aktivitását.

#### Antivirális aktivitás *in vitro*

A szimeprevir 1b genotípusú HCV replikon elleni medián  $EC_{50}$ - és  $EC_{90}$ -értéke sorrendben 9,4 nM (7,05 ng/ml) és 19 nM (14,25 ng/ml) volt. Proteáz-inhibitorral korábban nem kezelt, 1a genotípusú és 1b genotípusú HCV betegekből származó, NS3 szekvenciákat hordozó, kiméra replikonok a szimeprevir  $EC_{50}$ -értékének 1,4-szeres (N = 78) és 0,4-szeres (N = 59) medián változását (FC – fold change) mutatták az 1b genotípusú referencia-replikonnal összehasonlítva. A kezelés kezdetekor Q80K polimorfizmussal rendelkező 1a és 1b genotípusú izolátumok a szimeprevir  $EC_{50}$  sorrendben 11-szeres (N = 33) és 8,4-szeres (N = 2) medián értékű változását eredményezte. A 2-es genotípusú és a 3-as genotípusú vizsgált kiindulási izolátumok elleni szimeprevir FC-értékek sorrendben 25-szörös (N = 4) és 1014-szeres (N = 2) volt. A 4a genotípusú, a 4d genotípusú és a 4egyéb genotípusú kiindulási izolátumok elleni szimeprevir medián érték sorrendben 0,5-szeres (N = 38), 0,4-szeres (N = 24) és 0,8-szeres (N = 29) volt. 50%-os humán szérumban jelenléte a szimeprevir replikon aktivitást

2,4-szeresével csökkentette. A szimeprevir interferonnal, ribavirinnel, NS5A- vagy NS5B inhibitorokkal történő *in vitro* kombinációja additív vagy szinergista hatásokat eredményezett.

#### Antivirális aktivitás *in vivo*

A szimeprevir rövid távú monoterápiájának adatai a C201-es (1-es genotípus) és C202-es (2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus), 7 napig naponta egyszer 200 mg OLYSIO-t kapó betegekkel végzett vizsgálatokból a 9. táblázatban vannak bemutatva.

**9. táblázat: A 200 mg szimeprevir monoterápia antivirális aktivitása (C201-es és C202-es vizsgálatok)**

Genotípus	A HCV RNS átlagos (SE) változása a 7/8 napon (log <sub>10</sub> NE/ml)
1-es genotípus (N = 9)	-4,18 (0,158)
2-es genotípus (N = 6)	-2,73 (0,71)
3-es genotípus (N = 8)	-0,04 (0,23)
4-es genotípus (N = 8)	-3,52 (0,43)
5-es genotípus (N = 7)	-2,19 (0,39)
6-es genotípus (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Rezisztencia

##### *Rezisztencia sejtenyészetekben*

A szimeprevir elleni rezisztenciát 1a és 1b genotípusú HCV replikonok tartalmazó sejteken jellemezték. A szimeprevir-kiválasztott 1-es genotípusú replikonok 96%-a az NS3 proteáz 43, 80, 155, 156 és/vagy 168 pozícióban egy vagy több aminosav-szubsztitúciót hordozott, és a leggyakrabban (78%) az NS3 D168 pozícióban lévő szubsztitúciót figyelték meg. Ezen kívül a szimeprevir rezisztenciát 1a és 1b genotípusú HCV replikon vizsgálatokkal értékelték, a klinikai vizsgálatokból származó, lokalizáció irányította NS3 szekvenciákat hordozó mutáns és kiméra replikonok alkalmazásával. Az NS3 43, 80, 122, 155, 156 és 168 pozícióban lévő aminosav szubsztitúciók csökkentették az *in vitro* szimeprevir aktivitást. Az olyan szubsztitúciók, mint a D168V vagy A és R155K rendszerint a szimeprevirre való érzékenység nagymértékű csökkenésével jártak *in vitro* (EC<sub>50</sub> > 50-szeres változás), miközben az egyéb szubsztitúciók, mint például a Q80K vagy R, S122R és D168E *in vitro* alacsony szintű rezisztenciát mutattak (EC<sub>50</sub> 2-szeres és 50-szeres változás között). Más szubsztitúciók, mint például a Q80G vagy L, S122G, N vagy T nem csökkentette a szimeprevir aktivitást (EC<sub>50</sub> ≤ 2-szeres változás). Az NS3 80, 122, 155 és/vagy 168 pozícióban történő aminosav szubsztitúciók, ha egyedül fordultak elő, *in vitro* alacsony szintű szimeprevir rezisztenciával társultak, és a szimeprevir aktivitást több mint 50-szeresével csökkentették, ha kombinációban jelentkeztek.

##### *Rezisztencia klinikai vizsgálatokban*

Azoknak a peginterferon alfavál és ribavirinnel kombinációban adott 150 mg szimeprevirrel kezelt betegek összesített analizisében, akik a kontrollos fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban (C205-ös, C206-os, C208-as, C216-os, HPC3007-es vizsgálat) nem érték el SVR-t, az NS3 80, 122, 155 és/vagy 168 pozíciókban jelentkező aminosav szubsztitúciót észleltek a 197 beteg közül 180-nál (91%). A D168V és R155K szubsztitúciók önmagukban vagy ezekben a pozíciókban más mutációkkal kombinációban fordultak elő a leggyakrabban (10. táblázat). Ezeknek az előforduló szubsztitúcióknak a legtöbbjéről kimutatták, hogy sejtenyészet replikon vizsgálatban csökkentik a szimeprevir HCV-ellenes aktivitását.

SVR-t el nem érő betegeknél a szimeprevir-kezelés hatására kialakuló aminosav-szubsztitúció 1-es genotípusú HCV altípus-specifikus mintázatát figyelték meg. Az 1a genotípusú HCV-fertőzött betegeknél elsősorban önmagában R155K vagy az NS3 80, 122 és/vagy 168 pozíciókban kialakult aminosav-szubsztitúciókkal kombinációban lévő szubsztitúciók fordultak elő, miközben az 1b genotípusú HCV-fertőzött betegeknél a leggyakrabban előforduló szubsztitúció a D168V volt (10. táblázat). Azoknál az 1a genotípusú HCV-fertőzött betegeknél, akiknél a kiindulási aminosav-szubsztitúció a Q80K volt, a kezelés sikertelenségekor leggyakrabban megfigyelt, kialakuló szubsztitúció az R155K volt.



**10. táblázat: Az összesített fázis II és fázis III vizsgálatokban a kezelés hatására kialakuló aminosav-szubsztitúció: olyan betegek, akik peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott 150 mg szimeprevir mellett nem értek el SVR-t**

Az NS3-on kialakuló aminosav-szubsztitúció	Minden HCV genotípus N = 197 % (n)	1a genotípus <sup>1</sup> N = 116 % (n)	1b genotípus N = 81 % (n)
Az NS3 43, 80, 122, 155, 156 vagy 168 pozícióban kialakuló bármilyen szubsztitúció <sup>2</sup>	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X + D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q, D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Kevesebb, mint 10%	Kevesebb, mint 10%	Kevesebb, mint 10%

<sup>1</sup> Tartalmazhat néhány nem 1a/1b genotípusú HCV-fertőzött beteget.

<sup>2</sup> Önmagában vagy más szubsztitúciókkal kombinációban (beleértve a keverékeket is).

<sup>3</sup> Csak az NS3 80, 122, 155 és/vagy 168 pozícióinak egyikén vagy többjén felmerülő egyéb szubsztitúciókkal kombinációban észlelt szubsztitúciók.

<sup>4</sup> Az ezekkel a kombinációkkal bíró betegek az adott individuális szubsztitúciót leíró más sorokban is szerepelnek. Az X több aminosavat jelent. Egyéb kettes vagy hármast mutációkat is megfigyeltek, alacsonyabb gyakorisággal.

<sup>5</sup> Két betegnél egyszeri I170T szubsztitúció fordult elő.

Megjegyzés: a kezelés sikertelenségének időpontjában *in vivo* csökkent szimeprevir aktivitással járó, NS3 43 és 156 pozícióban kialakult szubsztitúciókat nem figyeltek meg.

A 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegekkel végzett HPC3011-es vizsgálatban 32 betegből 28 olyan betegnek (88%), aki nem ért el SVR-t, volt NS3 80, 122, 155, 156 és/vagy 168 pozícióban kialakuló aminosav szubsztitúciója (szubsztitúciók főleg a 168-as pozícióban; 32 betegből 24-nél [75%]), hasonlóan az 1-es genotípussal fertőzött betegeknek megfigyelt aminosav szubsztitúciók kialakulásához.

A 12 vagy 24 hétig szofosbuvirral kombinált szimeprevirrel (ribavirinnel vagy anélkül) kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, olyan betegek többsége, akik a tartós virológiai választ virológiai okok miatt nem érték el, és a rendelkezésre álló szekvenálási adatok szerint a 168-as pozícióban és/vagy az R155K pozícióban kialakult NS3 aminosav szubsztitúciójuk volt, az alábbi vizsgálatokban vett részt: 6 beteg közül 5 a HPC2002-es vizsgálatban, 3 beteg közül 1 a HPC3017-es vizsgálatban, és 13 beteg közül 11 a HPC3018-as vizsgálatban. A kialakult NS3 aminosav szubsztitúció hasonló volt az azoknál a betegeknek megfigyelthez, akik a peginterferon alfával és a ribavirinnel kombinált szimeprevir-kezelést követően nem érték el tartós virológiai választ.

Szofosbuvir-rezisztenciával járó, kialakult NS5B aminosav szubsztitúciót nem észleltek olyan betegeknek, akik a 12 vagy 24 hetes, szofosbuvirral kombinált szimeprevir- (ribavirinnel vagy anélkül) kezelést követően nem érték el tartós virológiai választ.

#### *Rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók perzisztálása*

A szimeprevir-rezisztens NS3 aminosav-szubsztitúciók perzisztálását a terápiás sikertelenséget követően értékelték.

A kontrollós, fázis II és fázis III vizsgálatokban a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott 150 mg szimeprevirrel kezelt betegek összesített analizisében a kezelés következtében kialakuló szimeprevir-rezisztencia variánsok 180 beteg közül 90-nél (50%) a 28 hetes medián követési idő

(tartomány 0-70 hét) után nem voltak tovább kimutathatók a vizsgálat végén. Negyvennyolc beteg közül 32-nél (67%) az egyszeri D168V, és 66 beteg közül 34-nél (52%) az egyszeri R155K szubsztitúció esetén a megfelelő, a kezelés következtében kialakuló variáns nem volt tovább kimutatható a vizsgálat végén.

Egy korábbi fázis II vagy fázis III vizsgálatban szimeprevirrel kombinációban adott peginterferon alfavál és ribavirinnel SVR-t el nem érő betegekkel végzett három éves követéses vizsgálatból származó adatok azt mutatták, hogy ezeknek a betegeknek a 86%-ánál (37/43) a korábbi vizsgálatban a sikertelenség idején kialakuló mutációk a 180 hetes medián időtartamú (tartomány 47-230 hét) követést követően nem voltak többé kimutathatók (HPC3002-vizsgálat).

A szimeprevir-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kialakulásának és perzisztálásának hosszú távú klinikai hatása nem ismert.

#### *A kiindulási HCV polimorfizmusnak a terápiás válaszra gyakorolt hatása*

Elemzéseket végeztek a természetesen kialakuló, kiindulási NS3/4A aminosav-szubsztitúciók (polimorfizmusok) és a kezelés kimenetele közötti összefüggések feltárására.

Az *in vitro* csökkent szimeprevir-aktivitással járó, 43-as, 80-as, 122-es, 155-ös, 156-os és/vagy 168-as NS3 pozíciókban a kiindulási polimorfizmusok rendszerint nem voltak gyakoriak (1,3%) az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegekénél (n = 2007; a peginterferon alfavál és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel végzett, összesített fázis II és fázis III vizsgálatok), kivéve az 1a-genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegekénél a Q80K szubsztitúciót, amit az 1a-genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek 30%-ánál, és az 1b-genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek 0,5%-ánál észleltek. Európában a prevalencia alacsonyabb volt, az 1a-genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegekénél 19% (73/377), és az 1b-genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegekénél 0,3% (3/877) volt.

A 4-es genotípussal fertőzött betegekénél Q80K polimorfizmust nem észleltek.

A Q80K jelenléte a vizsgálat megkezdésekor alacsonyabb SVR arányokkal járt a peginterferon alfavál és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, 1a genotípusú HCV betegekénél (19., 21., 22. táblázat).

#### Kereszt-rezisztencia

Azoknál a szimeprevirrel kezelt betegekénél, akik a klinikai vizsgálatokban nem értek el SVR-t (pl. R155K), a kezelés hatására kialakuló NS3 aminosav-szubsztitúciók némelyikéről kimutatták, hogy csökkenti a telaprevir, a boceprevir és más, NS3/4A proteáz inhibitorok HCV-ellenes aktivitását. Az SVR-t el nem elérő betegekénél a korábbi szimeprevir-expozíciónak a későbbi HCV NS3/4A proteáz inhibitor-alapú kezelés rendeltettségére gyakorolt hatását nem igazolták. Nincsenek a szimeprevir hatásosságára vonatkozó klinikai adatok olyan betegekről, akiknek az anamnézisében NS3/4A proteáz inhibitor telaprevir- vagy boceprevir-expozíció szerepel.

A különböző hatásmechanizmusú, direkt hatású antivirális szerek között kereszt-rezisztencia nem várható. A vizsgált szimeprevir-rezisztens variánsok érzékenyek maradtak a tipikus HCV nukleozid- és nem nukleozid polimeráz inhibitorokra és az NS5A-inhibitorokra. Az NS5A inhibitorokkal (L31F/V, Y93C/H), nukleozid polimeráz inhibitorokkal (S282T) és nem nukleozid polimeráz inhibitorokkal (C316N, M414I/L, P495A) szembeni csökkent érzékenységet felelős aminosav-szubsztitúciókat hordozó variánsok *in vitro* érzékenyek maradtak a szimeprevirre.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az összes vizsgálatban az elsődleges végpont a tartós virológiai válasz (SVR) volt, ami a definíciója szerint a kezelés tervezett befejezése utáni (C206-os, C208-as, C212-es, C216-os, HPC2002-es, HPC3007-es és HPC3011-es vizsgálat) vagy a kezelés tényleges befejezése utáni (HPC2014-es, HPC3017-es, HPC3018-as és HPC3021-es vizsgálat) (25 NE/ml-es LLOQ és 15 NE/ml-es kimutathatósági határ, kivéve a HPC2014-es és a HPC3021-es vizsgálatot, ahol az LLOQ és a kimutathatósági határ is egyaránt 15 NE/ml volt) 12. héten (SVR12) vagy 24. héten (SVR24) a mennyiségi kimutathatósági alsó határa alatti (LLOQ) vagy nem kimutatható HCV-RNS volt.

A betegeknek kompenzált májbetegségük volt (beleértve a cirrhosist is), a HCV RNS-ük legalább 10 000 NE/ml volt, és a máj kórszöveti vizsgálati eredménye, ha volt ilyen, krónikus hepatitis C-nek felelt meg.

#### Szofoszbuvirral kombinált szimeprevir

Az interferon-mentes kezelési rend (szofoszbuvir, naponta egyszer 400 mg) részeként adott szimeprevir (naponta egyszer 150 mg) hatásosságát 1-es vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, olyan betegeknél értékelték, akiket korábban még nem kezeltek, vagy akik korábban már részesültek kezelésben (egy korábbi interferon-alapú kezelést követően) (11. táblázat).

**11. táblázat: A szimeprevir + szofoszbuvirral folytatott vizsgálatok: populáció és a vizsgálat tervezetének összefoglalása**

Vizsgálat <sup>1</sup>	Populáció	A bevont betegek száma	A vizsgálat tervezetének összefoglalása
HPC3017 (OPTIMIST-1; fázis III)	1-es genotípus, korábban még nem kezelt vagy korábban már kezelt <sup>2</sup> , cirrhosis nélkül	310	8 vagy 12 hét SMV + szofoszbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; fázis III)	1-es genotípus, korábban még nem kezelt vagy korábban már kezelt <sup>2</sup> , kompenzált cirrhosisal	103	12 hét SMV + szofoszbuvir
HPC2002 (COSMOS; fázis II)	1-es genotípusú, korábban még nem kezelt vagy null-reszponderek <sup>3</sup> , kompenzált cirrhosisal vagy cirrhosis nélkül	167	12 vagy 24 hét SMV + szofoszbuvir, ribavirinnel vagy anélkül <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; fázis II)	4-es genotípus, korábban még nem kezelt vagy korábban már kezelt <sup>2</sup> , kompenzált cirrhosisal vagy cirrhosis nélkül	163	betegek cirrhosis nélkül: 8 vagy 12 hét SMV + szofoszbuvir betegek cirrhosisal 12 hét SMV + szofoszbuvir
HPC3021 (PLUTO; fázis III)	4-es genotípus, korábban még nem kezelt vagy korábban már kezelt <sup>2</sup> , kompenzált cirrhosisal vagy cirrhosis nélkül	40	12 hét SMV + szofoszbuvir

SMV = szimeprevir.

<sup>1</sup> Nyílt elrendezésű, randomizált kivéve a HPC3018-es és HPC3021-es vizsgálatokat, amelyek egykarosak voltak, és a HPC2014-es vizsgálatot, ami részben volt randomizált.

<sup>2</sup> Beleértve a korábbi, ribavirinnel vagy anélkül adott interferon-kezelésre (pegilált vagy nem pegilált) relapszálókat, részlegesen reagálókat vagy null-reszpondereket is.

<sup>3</sup> A korábbi, peginterferon alával és ribavirinnel végzett kezelésre.

<sup>4</sup> Testtömegén alapuló, napi kétszeri ribavirin adagolás, a ribavirin Alkalmazási előírása szerint.

#### *Hatásosság a 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél*

##### OPTIMIST-1 és OPTIMIST-2

A HPC3017-es (OPTIMIST-1) és HPC3018-as (OPTIMIST-2) vizsgálatokban a betegek 8 hétig (csak a HPC3017) vagy 12 hétig (HPC3017 és HPC3018) kaptak szimeprevirt + szofoszbuvirt (lásd 11. táblázat). A HPC3017-es vizsgálatba cirrhosis nélküli betegeket vontak be. A HPC3018-as vizsgálatba cirrhosisos betegeket vontak be (12. táblázat).

**12. táblázat: Demográfiai és kiindulási jellemzők (HPC3017- és HPC3018-as vizsgálat)**

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Életkor (évek)		
Medián (tartomány) % 65 éves kor felett	56 (19-70) 6%	58 (29-69) 6%

Férfi nem	55%	81%
Rasz		
Fehérbőrű	80%	81%
Fekete bőrű/Afro-amerikai	18%	19%
Hispán	16%	16%
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Medián kiindulási HCV-RNS-szint (log <sub>10</sub> NE/ml)	6,8	6,8
Cirrhosis jelenléte		
nincs cirrhosis	100%	0%
van cirrhosis	0%	100%
Korábbi kezelési előzmény		
korábban még nem kezelt	70%	49%
kezelésben már részesült <sup>1</sup>	30%	51%
IL28B genotípus		
CC	27%	28%
nem CC	73%	72%
HCV geno/altípus és Q80K polimorfizmus megléte a vizsgálat megkezdésekor a HCV 1a genotípus esetén		
HCV 1a genotípus	75%	70%
Q80K-val	41%	47%
HCV 1b genotípus	25%	30%

<sup>1</sup> Beleértve a korábbi, ribavirinnel vagy anélkül adott interferon-kezelésre (pegilált vagy nem pegilált) relapszálókat, részlegesen reagálókat vagy null-reszpondereket, valamint az interferon-intoleráns betegeket is.

A 8 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó, cirrhosis nélküli betegeknél a teljes SVR12 arány 83% volt (128/155). Az összes, SVR12-t nem elérő betegnél virális relapszus alakult ki (17%; 27/155). A 12 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó, cirrhosisos és cirrhosis nélküli betegek válaszadási arányait a 13. táblázat mutatja.

**13. táblázat: A kezelés kimenetele az 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, 12 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó betegeknél (HPC3017- es és HPC3018-as vizsgálat)**

A kezelés kimenetele	Cirrhosis nélküli betegek N = 155 % (n/N)	Betegek cirrhosisal N = 103 % (n/N)
<b>SVR12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknél</b>		
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Virális relapszus <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>SVR12 arányok kiválasztott alcsoportoknál</b>		
Korábbi kezelési előzmény		
korábban még nem kezelt	97% (112/115)	88% (44/50)
kezelésben már részesült <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno/altípus és Q80K polimorfizmus megléte a vizsgálat megkezdésekor a HCV 1a genotípus esetén		
1a genotípus	97% (112/116)	83% (60/72)
Q80K-val	96% (44/46)	74% (25/34)
Q80K nélkül	97% (68/70)	92% (35/38)
1b genotípus	97% (38/39)	84% (26/31)

- <sup>1</sup> Superior versus historikus kontroll arány (a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált, direkt hatású vírusellenes szerekkel végzett engedélyezett kezelések historikus SVR arányai).
- <sup>2</sup> A 3. kezelés közbeni sikertelenséget mutató beteg közül 2 betegnél tapasztaltak virális áttörést, és egy beteg hagyta abba idő előtt a kezelést egy nemkívánatos esemény miatt.
- <sup>3</sup> A virális relapszus-arányait úgy számították, hogy a kezelés befejezéskor nem kimutatható (vagy nem bizonyítottan kimutatható) HCV-RNS-ű betegek kerültek a nevezőbe.
- <sup>4</sup> Beleértve a korábbi, ribavirinnel vagy anélkül adott interferon-kezelésre (pegilált vagy nem pegilált) relapszálókat, részlegesen reagálókat vagy null-reszpondereket.

## COSMOS

A HPC2002-es vizsgálatban (COSMOS) az F0-F2 METAVIR fibrosis pontszámú korábbi null-reszponderek, vagy a korábban még nem kezelt és F3-F4 METAVIR fibrosis pontszámú korábbi null-reszponderek és kompenzált májbetegségben szenvedők 12 vagy 24 hétig kaptak szimeprevirt + szofoszbuvirt, ribavirinnel vagy anélkül (lásd 11. táblázat). A 167 bevont beteg medián életkora 57 év volt (tartomány: 27-70 év; 5%-uk volt 65 évnél idősebb); 64%-uk volt férfi; 81%-uk volt fehér bőrű, 19%-uk fekete bőrű vagy afro-amerikai, és 21%-uk hispán; 37%-uknál volt a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; a medián kiindulási HCV-RNS-szint 6,7 log<sub>10</sub> NE/ml volt; 75%-uknak nem volt cirrhosisa (METAVIR fibrosis pontszám: F0-3), és 25%-uknak volt cirrhosisa (METAVIR fibrosis pontszám: F4); 78%-uknak volt HCV 1a genotípusa, amelyből 45%-uk hordozott Q80K-t a vizsgálata megkezdésekor, és 22%-uknak volt HCV 1b genotípusa; 86%-uknak volt nem CC *IL28B* allélie (GT vagy TT); 76%-uk volt korábbi null-reszponder a peginterferon alfára és a ribavirinre, és 24%-uk korábban még nem kapott kezelést.

A 14. táblázat mutatja a 12 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt ribavirinnel vagy anélkül kapó, cirrhosis nélküli betegek (METAVIR fibrosis pontszám: F0-3) válaszadási arányait: a kezelés 24 hétre történő kiterjesztése a 12 hetes kezeléshez viszonyítva nem emelte a válaszadási arányokat. A ribavirin alkalmazásának és a korábbi kezelési státusznak (korábban még nem kezelt és korábbi null-reszponderek) nem volt a kezelés kimenetelére gyakorolt hatása. A teljes SVR12 arányok hasonlóak voltak a szimeprevirt + szofoszbuvirt ribavirinnel vagy anélkül kapó betegeknek. A 12 vagy 24 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó, cirrhosisos betegek (METAVIR fibrosis pontszám: F4) válaszadási arányait a 15. táblázat mutatja.

**14. táblázat: A kezelés kimenetele a cirrhosis nélküli, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, 12 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt ribavirinnel vagy anélkül szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó betegeknek (HPC2002-es vizsgálat)**

A kezelés kimenetele	szimeprevir + szofoszbuvir N = 21 % (n/N)	szimeprevir + szofoszbuvir + ribavirin N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknek</b>		
Kezelés közbeni sikertelenség	0% (0/21)	0% (0/43)
Virális relapszus <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> A virális relapszus-arányait úgy számították, hogy a kezelés befejezéskor nem kimutatható HCV-RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV-RNS méréssel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe.

**15. táblázat: A kezelés kimenetele a cirrhosisos, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, 12 vagy 24 hétig ribavirinnel vagy anélkül szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó betegeknek (HPC2002-es vizsgálat)**

A kezelés kimenetele	12 hét		24 hét	
	szimeprevir + szofoszbuvir N = 7 % (n/N)	szimeprevir + szofoszbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	szimeprevir + szofoszbuvir N = 10 % (n/N)	szimeprevir + szofoszbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)

<b>A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegekénél</b>				
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Viralis relapsus <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Az egyetlen, kezelés közbeni sikertelenséget mutató beteg abbahagyta a kezelést egy nemkívánatos esemény miatt.

<sup>2</sup> A virális relapszus-arányait úgy számították, hogy a kezelés befejezéskor nem kimutatható HCV-RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV-RNS méréssel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe.

#### *Hatásosság a 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő felnőtteknél*

A HPC2014-es vizsgálatban (OSIRIS) a betegek 8 hétig (betegek cirrhosis nélkül) vagy 12 hétig (a cirrhosisos vagy cirrhosis nélküli betegek) kaptak szimeprevirt + szofoszbuvirt (lásd 11. táblázat). A 63 bevont beteg medián életkora 51 év volt (tartomány: 24-68 év; 2%-uk volt 65 évnél idősebb); 54%-uk volt férfi; 81%-uk volt fehér bőrű, 19%-uk fekete bőrű vagy afro-amerikai, és 21%-uk hispán; 43%-uknál volt a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; a medián kiindulási HCV-RNS-szint 6,01 log<sub>10</sub> NE/ml volt; 37%-uknak volt cirrhosisa; 30%-uknak volt 4a genotípusú HCV fertőzése, és 56%-uknak volt 4c vagy 4d genotípusú HCV fertőzése; 79%-uknak volt nem CC *IL28B* allélje (CT vagy TT); 52%-uk korábban még nem kapott kezelést, és 48%-uk kapott már korábban kezelést.

A HPC3021-es vizsgálatban (PLUTO) a betegek 12 hétig kaptak szimeprevirt + szofoszbuvirt (lásd 11. táblázat). A 40 bevont beteg medián életkora 51 év volt (tartomány: 29-69 év; 5%-uk volt 65 évnél idősebb); 73%-uk volt férfi; 81%-uk volt fehér bőrű, 19%-uk fekete bőrű vagy afro-amerikai, és 21%-uk hispán; 18%-uknál volt a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; a medián kiindulási HCV-RNS-szint 6,35 log<sub>10</sub> NE/ml volt; 18%-uknak volt cirrhosisa; 25%-uknak volt 4a genotípusú HCV fertőzése, és 73%-uknak volt 4d genotípusú HCV fertőzése; 85%-uknak volt nem CC *IL28B* allélje (CT vagy TT); 33%-uk korábban még nem kapott kezelést, és 68%-uk kapott már korábban kezelést.

A 8 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó, cirrhosis nélküli betegekénél a teljes SVR12 arány 75% volt (15/20). Az összes, SVR12-t nem elérő betegnél virális relapszus alakult ki (25%; 5/20). A 12 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó, összes cirrhosisos és cirrhosis nélküli beteg SVR12-t ért el (16. táblázat).

**16. táblázat: A kezelés kimenetele az 4-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, 12 hétig szimeprevirt + szofoszbuvirt kapó betegekénél (HPC2014-es és HPC3021-es vizsgálat)**

A kezelés kimenetele	HPC2014-es vizsgálat N = 43 % (n/N)	HPC3021-es vizsgálat N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
nincs cirrhosis	100% (20/20)	100% (33/33)
van cirrhosis	100% (23/23)	100% (7/7)

#### *Peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir*

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir hatásosságát olyan HIV-1 tartsó fertőzésben szenvedő vagy anélküli, 1-es vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegekénél értékelték, akiket korábban még nem kezeltek, vagy akik korábban már részesültek kezelésben (korábbi interferon-alapú kezelést követően) (17. és 18. táblázat).

**17. táblázat: A szimeprevir + peginterferon alfa + ribavirinnel folytatott vizsgálatok: populáció és a vizsgálati terv összefoglalása**

Vizsgálat <sup>1</sup>	Populáció	Bevont betegek száma	Vizsgálati terv összefoglalása
C208 - C216 (QUEST-1 és QUEST-2; fázis III)	1-es genotípusú, korábban még nem kezelt betegek, kompenzált cirrhosissal vagy cirrhosis nélkül	785	12 hetes SMV + peg-IFN-alfa + RBV, amit 12 hetes vagy 36 hetes peg-IFN-alfa + RBV követett <sup>3</sup> ; kontroll-csoport: 48 hetes placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; fázis III)	1-es genotípusú, korábban relapszuson átesett betegek <sup>2</sup> , kompenzált cirrhosissal vagy cirrhosis nélkül	393	
C206 (ASPIRE; fázis II)	1-es genotípusú, korábban már kezelt <sup>4</sup> betegek, kompenzált cirrhosissal vagy cirrhosis nélkül	462	12, 24 vagy 48 hetes SMV, 48/1 hetes peg-IFN-alfa + RBV-nel kombinálva; kontroll-csoport: 48 hetes placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (fázis III)	1-es genotípus, korábban még nem kezelt vagy korábban már kezelt <sup>4</sup> , HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek, kompenzált cirrhosissal vagy cirrhosis nélkül	106	korábban még nem kezelt vagy korábban relapszuson átesett betegek cirrhosis nélkül: 12 hetes SMV + peg-IFN-alfa + RBV, amit 12 hetes vagy 36 hetes peg-IFN-alfa + RBV követett <sup>3</sup> ; korábbi non-reszponder (részlegesen reagálók és null-reszponderek), betegek cirrhosis nélkül, és minden korábban még nem kezelt és korábban kezelésben már részesült cirrhosisos beteg: 12 hetes SMV + peg-IFN-alfa + RBV, amit 36 hetes peg-IFN-alfa + RBV követett;
HPC3011 (RESTORE; fázis III)	4-es genotípus, korábban még nem kezelt vagy korábban már kezelt <sup>4</sup> , kompenzált cirrhosissal vagy cirrhosis nélkül	107	korábban még nem kezelt vagy korábban relapszuson átesett betegek: 12 hetes SMV + peg-IFN-alfa + RBV, amit 12 hetes vagy 36 hetes peg-IFN-alfa + RBV követett <sup>3</sup> ; Korábban kezelésre nem reagáló betegek, (részlegesen reagálók és null-reszponderek): 12 hetes SMV + peg-IFN-alfa + RBV, amit 36 hetes peg-IFN-alfa + RBV követett;

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (testtömegén alapuló, napi kétszeri ribavirin adagolás, a ribavirin All alkalmazási előírása szerint); SMV = szimeprevir.

<sup>1</sup> Kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, kivéve a C212-es és a HPC3011-es vizsgálatokat, amelyek nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatok voltak.

<sup>2</sup> Relapszók a korábbi, interferon-alapú kezelés után.

<sup>3</sup> A peg-IFN-alfa és RBV kezelés teljes terápiás időtartamát a válaszreakció határozta meg. A HCV-kezelés tervezett teljes időtartama 24 hét volt, ha az alábbi, kezelés közbeni, protokoll-definiált, kezelésre adott válaszreakciótól függő kezelés kritériumai teljesültek: HCV-RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható a 4. héten, ÉS nem kimutatható HCV-RNS a 12. héten. A HCV kezelés esetén a kezelés leállításának szabályait annak biztosítása érdekében alkalmazták, hogy a kezelés alatt inadekvát virológiai választ mutató betegeknél alkalmas időben abbahagyják a kezelést.

<sup>4</sup> Beleértve a korábbi, ribavirinnel adott peginterferon-kezelésre relapszolókat, részlegesen reagálókat vagy null-reszpondereket is.

**18. táblázat: A szimeprevir + peginterferon alfa + ribavirinnel folytatott vizsgálatok: demográfiai és kiindulási jellemzők**

	<b>Összesített C208 és C216 N = 785</b>	<b>HPC3007 N = 393</b>	<b>C206 N = 462</b>	<b>C212<sup>1</sup> N = 106</b>	<b>HPC3011 N = 107</b>
<b>Életkor (évek)</b>					
Medián (tartomány)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% 65 éves kor felett	2%	3%	3%	2%	5%
<b>Férfi nem</b>	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Rassz</b>					
Fehérbőrű	91%	94%	93%	82%	72%
Fekete bőrű/Afroamerikai	7%	3%	5%	14%	28%
Ázsiai	1%	2%	2%	1%	-
Hispán	17%	7%	-	6%	5%
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Kiindulási HCV-RNS-szint > 800 000 NE/ml	78%	84%	86%	86%	60%
<b>METAVIR fibrosis pontszám</b>					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>IL28B genotípus</b>					
CC	29%	24%	13%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>HCV geno/altípus és Q80K polimorfizmus megléte a vizsgálat megkezdésekor a HCV 1a genotípus esetén</b>					
HCV 1a genotípus	48%	42%	41%	82%	-
Q80K-val	34%	31%	27%	34%	-
HCV 1b genotípus	51%	58%	58%	17%	-
HCV 4a -4d genotípus	-	-	-	-	42% - 24%
<b>Korábbi kezelési előzmény</b>					
korábban még nem kezelt	100%	-	-	50%	33%
kezelésben már részesült <sup>2</sup>	-	-	-	-	-
korábbi relapszáló	-	100%	40%	14%	21%
korábban részleges választ adó	-	-	35%	9%	9%
korábbi null-reszponder	-	-	25%	26%	37%

<sup>1</sup> HCV/HIV-1 fertőzésben szenvedő betegek.

<sup>2</sup> Korábban peginterferon alfával és ribavirinnel végzett kezelt betegek.

*Hatásosság a korábban még nem kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél*

A C208-as (QUEST-1) és C216-os (QUEST-2) vizsgálatokban a korábban még nem kezelt betegek szimeprevirt (naponta egyszer 150 mg) + peginterferon alfát + ribavirint kaptak 12 hétig, amit további 12 vagy 36 hétig peginterferon alfa + ribavirin adása követett (lásd 17. és 18. táblázat). A C208-as vizsgálatban minden beteg peginterferon alfa-2a-t kapott. A C216-os vizsgálatban a betegek 69%-a kapott peginterferon alfa-2a-t, és 31%-a kapott peginterferon alfa-2b-t.

A 19. táblázat az 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, korábban még nem kezelt betegek válaszadási arányait mutatja.



**19. táblázat: A kezelés kimenetele a korábban nem kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél**

A kezelés kimenetele	szimeprevir + peginterferon + ribavirin N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin N = 264 % (n/N)
<b>Teljes SVR12</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknél</b>		
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség	8% (42/521)	33% (87/264)
Virális relapszus <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>SVR12 arányok kiválasztott alcsoportoknál</b>		
<b>METAVIR fibrosis pontszám</b>		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<b>IL28B genotípus</b>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
<b>HCV geno/altípus és Q80K polimorfizmus megléte a HCV 1a genotípus esetén</b>		
1a genotípus	75% (191/254)	47% (62/131)
Q80K-val	58% (49/84)	52% (23/44)
Q80K nélkül	84% (138/165)	43% (36/83)
1b genotípus	85% (228/267)	53% (70/133)

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

<sup>2</sup> A virális relapszus-arányait úgy számították, hogy a kezelés teljes befejezéskor nem kimutatható HCV RNS-ű betegek kerültek a nevezőbe. Beleértve 4 szimeprevirrel kezelt olyan beteget is, akiknél az SVR12 után tapasztaltak relapszust.

A szimeprevirrel kezelt betegek 88%-a (459/521) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra; ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 88% volt. A szimeprevirrel kezelt betegek 79%-ának (404/509) volt nem kimutatható HCV RNS-e a 4. héten; ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 90% volt. A szimeprevirrel kezelt betegek aránya, akiknél a 4. héten a HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható volt 14% volt (70/509); 67%-uk ért el SVR12-t.

A C208-as és C216-os vizsgálatok összesített analizisében a szimeprevirrel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusú, 1a-genotípusú HCV-fertőzött betegek 69%-a (58/84) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra. Ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 78% volt. A szimeprevirrel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusú, 1a-genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek 65%-ának (53/81) volt nem kimutatható HCV-RNS-e a 4. héten. Ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 79% volt.

Az SVR12 arányok statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a szimeprevirt peginterferon alfa-2a-val vagy peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kapó betegeknél (sorrendben 88% és 78%), mint a placebót peginterferon alfa-2a-val vagy peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kapó betegeknél (sorrendben 62% és 42%) (C216-os vizsgálat).

*Hatásosság a korábban már kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél*

A HPC3007- (PROMISE) vizsgálatban a korábbi interferon alapú kezelés után relapszáló betegek szimeprevirt (naponta egyszer 150 mg) + peginterferon alfa 2a-t + ribavirint kaptak 12 hétig, amit további 12 vagy 36 hétig peginterferon alfa-2a + ribavirin adása követett (lásd 17. és 18. táblázat).

A C206-os (ASPIRE) vizsgálatban a korábbi peg-IFN/RBV kezelésre nem reagáló betegek 12, 24 vagy 48 hétig szimeprevirt (naponta egyszer 100 mg vagy 150 mg) kaptak 48 hetes peginterferon alfa-2a + ribavirin-kezeléssel kombinálva (lásd 17. és 18. táblázat).

A 20. táblázat a korábban már kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél mutatja a válaszadási arányokat. A 21. táblázat a HPC3007-es vizsgálat kiválasztott alcsoportjainál mutatja a tartós virológia válaszarányokat.

**20. táblázat: A kezelés kimenetele a korábban már kezelt<sup>1</sup>, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél (HPC3007-es és C206-os vizsgálat)**

A kezelés kimenetele	HPC3007-es vizsgálat		C206-os vizsgálat	
	szimeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg szimeprevir 12 hétig % (n/N)	placebo % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
Korábban relapszuson átesett betegek	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Korábban részleges választ adó betegek	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Korábbi null-reszponderek	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>A kezelés kimenetele az SVR nélküli betegeknél</b>				
<b>Kezelés közbeni sikertelenség</b>				
Korábban relapszuson átesett betegek	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Korábban részleges választ adó betegek	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Korábbi null-reszponderek	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
<b>Viralis relapsus<sup>4</sup></b>				
Korábban relapszuson átesett betegek	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Korábban részleges választ adó betegek	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Korábbi null-reszponderek	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

<sup>1</sup> Korábban peginterferon alával és ribavirinnel kezelt betegek.

<sup>2</sup> SVR: SVR12 a HPC3007-es vizsgálat és SVR24 a C206-os vizsgálat esetén.

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

<sup>4</sup> A virális relapszus-arányait úgy számították, hogy a kezelés befejezéskor nem kimutatható HCV-RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV-RNS-méréssel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe. HPC3007-es vizsgálat: beleértve 5, szimeprevirrel kezelt olyan beteget is, akiknél az SVR12 után tapasztaltak relapszust.

**21. táblázat: SVR12 arányok kiválasztott alcsoportoknál (HPC3007-es vizsgálat)**

Alcsoport	szimeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
<b>META VIR fibrosis pontszám</b>		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
<b>IL28B genotípus</b>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
<b>HCV geno/altípus és Q80K polimorfizmus megléte a HCV 1a genotípus esetén</b>		
1a genotípus	70% (78/111)	28% (15/54)
Q80K-val	47% (14/30)	30% (6/20)

Q80K nélkül	79% (62/79)	26% (9/34)
1b genotípus	86% (128/149)	43% (34/79)

A HPC3007-es vizsgálatban a szimeprevirrel kezelt betegek 93%-a (241/260) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra, ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 83% volt. A szimeprevirrel kezelt betegek 77%-ának (200/259) volt nem kimutatható HCV RNS-e a 4. héten; ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 87% volt. A szimeprevirrel kezelt betegek aránya, akiknél a 4. héten a HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható volt 18% volt (47/259); 60%-uk ért el SVR12-öt.

A HPC3007-es vizsgálatban a szimeprevirrel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusú, 1a-genotípusú HCV-fertőzött betegek 80%-a (24/30) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra. Ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 58% volt. A szimeprevirrel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusú, 1a-s genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek 45%-ának (13/29) volt nem kimutatható HCV-RNS-e a 4. héten. Ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 77% volt.

*Hatásosság az 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeknél*

A C212-es vizsgálatban azok a HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek, akik korábban még nem kaptak kezelést vagy nem reagáltak a korábbi peg-IFN/RBV-kezelésre, szimeprevirt (naponta egyszer 150 mg) + peginterferon alfa 2a-t + ribavirint kaptak 12 hétig, amit további 12 vagy 36 hétig peginterferon alfa-2a + ribavirin adása követett (lásd 17. és 18. táblázat). A betegek 88%-a (n = 93) kapott HIV-ellenes kezelést, leggyakrabban 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor + raltegravirt. A medián kiindulási CD4+ sejtszám a nagyon aktív antiretrovirális kezelést (HAART) kapó betegeknél  $561 \times 10^6$  sejt/ml (tartomány: 275-1407  $\times 10^6$  sejt/ml) volt.

A 22. táblázat az 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek válaszadási arányait mutatja.

**22. táblázat: A kezelés kimenetele az 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeknél (C212-es vizsgálat)**

A kezelés kimenetele	Korábban nem kezelt betegek N = 53 % (n/N)	Korábban visszaeső betegek N = 15 % (n/N)	Korábban részleges választ adó betegek N = 10 % (n/N)	Korábbi null-responderek N = 28 % (n/N)
<b>SVR12</b>	79% (42/53) <sup>1</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>1</sup>
<b>A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknél</b>				
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Viralis relapszus	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
<b>SVR12 arányok kiválasztott alcsoportoknál</b>				
<b>METAVIK fibrosis pontszám</b>				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
<b>NS5B genotípus</b>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
<b>HCV geno/altípus és Q80K polimorfizmus megléte a HCV 1a genotípus esetén</b>				
1a genotípus	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
Q80K-val	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
Q80K nélkül	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
1b genotípus	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

<sup>1</sup> p < 0,001 korábbi peginterferon alfa és ribavirin kontrollhoz képest.

<sup>2</sup> A virális relapszus arányait úgy számították, hogy a kezelés tényleges befejezéskor nem kimutatható HCV RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV RNS méréssel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe. Beletartozik egy korábbi null-reszponder, aki SVR12 után visszaesett beteg, aki korábban HCV-fertőzésen esett át (filogenetikai elemzések alapján).

A szimeprevirrel kezelt, korábban nem kezelt és a korábban visszaeső, nem cirrhotikus betegek 89%-a (54/61) volt alkalmas egy 24 hetes terápiára, ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 87% volt. A szimeprevirrel kezelt, korábban nem kezelt betegek 71%-ánál (37/52), a korábban visszaeső betegek 93%-ánál (14/15), a korábban részleges választ adó betegek 80%-ánál (8/10) és a korábbi null-reszponderok 36%-ánál (10/28) volt nem kimutatható a HCV RNS a 4. héten. Ezeknél a betegeknél az SVR12 arányok sorrendben 89%, 93%, 75% és 90% voltak.

Két betegnél volt HIV virológiai sikertelenség, ami meghatározása szerint a HIV-1-RNS  $\geq 200$  kópia/ml a korábbi < 50 kópia/ml után. A kezelés sikertelensége a szimeprevir-kezelés befejezése utáni 36. és 48. héten jelentkezett.

*Hatásosság a 4-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél*

A HPC3011-es vizsgálatban (RESTORE) a betegek, akik korábban még nem kaptak kezelést vagy nem reagáltak a korábbi peg-IFN/RBV-kezelésre, szimeprevirt (naponta egyszer 150 mg) + peginterferon alfa 2a-t + ribavirint kaptak 12 hétig, amit további 12 vagy 36 hétig peginterferon alfa-2a + ribavirin adása követett (lásd 17. és 18. táblázat).

A 23. táblázat a 4-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegek válaszadási arányait mutatja.

**23. táblázat: A kezelés kimenetele a 4-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél (HPC3011-es vizsgálat)**

Kezelés kimenetele	Korábban nem kezelt betegek N = 35 % (n/N)	Korábban visszaeső betegek N = 22 % (n/N)	Korábban részleges választ adó betegek N = 10 % (n/N)	Korábbi null-reszponderok N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknél</b>				
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Virális relapszus <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>SVR12 arányok kiválasztott alcsoportoknál</b>				
<b>META VIR fibrosis pontszám</b>				
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)
<b>IL28B genotípus</b>				
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)

A virális relapszus arányait úgy számították, hogy a kezelés tényleges befejezéskor nem kimutatható (vagy nem igazoltan kimutatható) HCV RNS-ű betegek kerültek a nevezőbe.

A szimeprevirrel kezelt, korábban nem kezelt és a korábban visszaeső betegek 89%-a (51/57) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiára; ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 94% volt. A szimeprevirrel kezelt, korábban nem kezelt, korábban visszaeső, korábban részleges választ adó és korábban null-reszponder betegek sorrendben 80%-ánál (28/35), 90%-ánál (18/20), 40%-ánál (4/10) és 49%-ánál (19/39) volt nem kimutatható HCV RNS-e a 4. héten. Ezeknél a betegeknél az SVR12 arányok sorrendben 96%, 94%, 100% és 68% voltak.

A virális áttörés aránya sorrendben 24% (11/45), 20% (5/25) és 11% (4/36) volt a 4a, 4d és 4/egyéb genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknel. A virális áttörés arányában mutatkozó ilyen különbségek klinikai relevanciája nem ismert.

#### QT távolságot vizsgáló klinikai vizsgálat

A naponta egyszer 150 mg és a 7 napig naponta egyszer adott 350 mg szimeprevir QT távolságra való hatását egy randomizált, kettős-vak, placebo- és pozitív kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), 4 karos, kereszttezett vizsgálatban értékelték, 60 egészséges alany esetében. Nem figyeltek meg érdemi változást a QTc távolságban sem az ajánlott, naponta egyszer 150 mg-os adag sem pedig a naponta egyszer 350 mg terápiás dózis fölötti adag esetében.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén 3 éves kortól 18 évesnél fiatalabbakig egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a szimeprevir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően krónikus vírusos hepatitis C-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A szimeprevir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt alanyoknál és felnőtt, HCV-fertőzött betegeknel értékelték. A szimeprevir plazma-expozíciója (AUC) a HCV-fertőzött betegeknel megközelítőleg 2 - 3-szor magasabb volt, mint amit egészséges alanyoknál észleltek. A szimeprevir plazma  $C_{max}$ -a és AUC-je a szimeprevir, peginterferon alfa és ribavirin egyidejű alkalmazása alatt hasonló volt ahhoz, mint amikor a szimeprevirt önmagában adták.

#### Felszívódás

A szimeprevir átlagos abszolút biohasznosulása egyszeri orális 150 mg-os szimeprevir adag étkezést követő adása után 62%. A maximális plazmakoncentrációk ( $C_{max}$ ) típusosan 4-6 órával az adagolást követően alakultak ki.

*In vitro* humán Caco-2 sejteken végzett kísérletek arra utalnak, hogy a szimeprevir egy P-gp-szubsztrát.

#### A táplálék felszívódásra gyakorolt hatása

Az étel nélkül történő bevitelhez képest a szimeprevir egészséges alanyoknak, étellel együtt történő adása az AUC-t 61%-kal emelte egy magas zsírtartalmú, magas kalóriájú (928 kcal), és 69%-kal egy normál kalóriájú (533 kcal) reggeli után, és a felszívódást sorrendben 1 órával és 1,5 órával késleltette.

A szimeprevirt étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont). Az étel típusa nem befolyásolja a szimeprevir-expozícióját.

#### Eloszlás

A szimeprevir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99,9%), elsősorban az albuminhoz, és kisebb mértékben az alfa-1-savas glikoproteinekhez. A plazmafehérje kötődés nem változik jelentősen a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknel.

#### Biotranszformáció

A szimeprevir a májban metabolizálódik. A humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* kísérletek azt mutatták, hogy a szimeprevir elsősorban oxidatív metabolizmuson megy keresztül, a máj CYP3A4 rendszere által. A CYP2C8 és a CYP2C19 részvétele nem zárható ki. A CYP3A4 közepesen erős vagy erős inhibitorai jelentősen emelik a szimeprevir plazma-expozícióját, és a CYP3A4 közepesen erős vagy erős induktorai jelentősen csökkentik a szimeprevir plazma-expozícióját. A szimeprevir *in vitro* nem indukálja a CYP1A2-t vagy a CYP3A4-et. A szimeprevir a cathepsin A enzim aktivitásának klinikailag nem jelentős gátlója.

*In vitro* kísérletek azt mutatják, hogy a szimeprevir szubsztrátja a gyógyszer-transzporter P-glikoproteinek (P-gp), MRP2-nek, OATP1B1/3-nak és OATP2B1-nek. A szimeprevir gátolja az

OATP1B1 és NTCP felvevő-transzportereket és a P-gp/MDR1, MRP2, BCRP és BSEP efflux-transzportereket. Az OATP1B1/3 és MRP2 részt vesz a bilirubin hepatocytákba és az onnan kifelé irányuló transzportjában. A szimeprevir *in vitro* nem gátolja az OCT2-t.

200 mg <sup>14</sup>C-szimeprevir egyszeri, szájon át egészséges alanyoknak történő adagolását követően a plazmában lévő radioaktivitás többségét (akár 98%) a változatlan gyógyszer adta, és a plazmában lévő radioaktivitás kis része a metabolitokkal volt összefüggésben (egyik sem volt fontos metabolit). A székletben azonosított metabolitok a makrociklikus rész vagy az aromás rész vagy mindkettő oxidációja, majd az oxidációt követő O-demetiláció útján képződnek.

#### Elimináció

A szimeprevir eliminációja bilialis excretio útján történik. A renalis clearance nem játszik jelentős szerepet az eliminációban. 200 mg <sup>14</sup>C-szimeprevir egészséges alanyoknak szájon át történő egyszeri adását követően átlagosan a teljes radioaktivitás 91%-a volt visszanyerhető a székletből. Az alkalmazott dózis kevesebb, mint 1%-a volt visszanyerhető a vizeletből. A székletben változatlan formában lévő szimeprevir az alkalmazott dózis átlagosan 31%-át tette ki.

A szimeprevir terminális felezési ideje egészséges alanyoknál 10-13 óra, és a 200 mg szimeprevirt kapó, HCV fertőzött betegeknél 41 óra volt.

#### Linearitás/nem-linearitás

A plazma C<sub>max</sub> és plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) a naponta egyszer 75 mg és 200 mg közötti többszöri dózisok adása után a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekedett, és az ismételt adagolást követően akkumuláció alakult ki. A dinamikus egyensúlyi állapot napi egyszeri adagolás mellett 7 nap után került elérésre.

#### Speciális populációk

##### *Idősek (65 éves kor felett)*

A szimeprevir 65 évnél idősebb betegeknél történő használatára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak (18-73 év) (n = 21, 65 éves kor felett) a szimeprevirrel kezelt, HCV-fertőzött betegeknél nem volt klinikailag jelentős hatása a szimeprevir farmakokinetikájára. Idős betegeknél a szimeprevir adagjának módosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

##### *Vesekárosodás*

A szimeprevir renalis eliminációja elhanyagolható. Ezért nem várható, hogy a vesekárosodás klinikailag jelentős hatással legyen a szimeprevir-expozícióra.

Normális veseműködésű egészséges alanyokhoz viszonyítva (az étrend módosítása vesebetegségben - Modification of Diet in Renal Disease [MDRD], eGFR képlet alkalmazásával klasszifikálva, eGFR ≥ 80 ml/perc) a szimeprevir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je a súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál (eGFR 30 ml/perc alatt 1,62-szor magasabb volt (90%-os konfidencia intervallum: 0,73-3,6). Mivel a súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött betegeknél az expozíció megnövekedett lehet, óvatosság ajánlott a szimeprevir rendelésekor ezekben a betegeknél (lásd 4.2 pont).

Mivel a szimeprevir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis jelentős mértékben eltávolítaná.

Kérjük, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazásra vonatkozóan olvassa el a szimeprevirrel kombináltan használt gyógyszerek alkalmazási előírását.

##### *Májkárosodás*

A szimeprevir elsősorban a májban metabolizálódik.

A szimeprevir plazma-expozíciója HCV-fertőzött betegeknél megközelítőleg 2 - 3-szor magasabb volt, mint amit egészséges alanyoknál észleltek.

Normális májműködésű egészséges alanyokhoz viszonyítva a szimeprevir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je 2,4-szer magasabb volt a HCV-vel nem fertőzött, közepes fokú májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B) alanyoknál, és 5,2-szer magasabb volt a HCV-vel nem fertőzött, súlyosan májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C) alanyoknál.

Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a szimeprevir adagjának módosítására. A szimeprevir biztonságosságát és hatásosságát HCV-vel fertőzött, közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B vagy C) nem állapították meg. Az OLYSIO nem javasolt közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegek esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kérjük, a májkárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazásra vonatkozóan olvassa el a szimeprevirrel kombináltan használt gyógyszerek alkalmazási előírását.

#### *Nemek*

A nemi hovatartozás miatt nem szükséges dózismódosítás. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a nemi hovatartozásnak a peginterferon alfavál és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, HCV-fertőzött betegeknél nem volt klinikailag jelentős hatása a szimeprevir farmakokinetikájára.

#### *Testsúly*

A testsúly vagy a testtömeg-index alapján a dózis módosítása nem szükséges. A populációs farmakokinetikai analízis alapján ezeknek a jellemzőknek a peginterferon alfavál és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, HCV-fertőzött betegeknél nem volt klinikailag jelentős hatása a szimeprevir farmakokinetikájára.

#### *Rassz*

A szimeprevir-expozíciójára vonatkozó populációs farmakokinetikai becslések hasonlóak voltak a peginterferon alfavál és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt kaukázusi és a fekete bőrű/afro-amerikai HCV-fertőzött betegeknél.

Egy Kínában és Dél-Koreában végzett fázis III vizsgálatban a szimeprevir átlagos plazma-expozíciója az ázsiai, HCV-fertőzött betegeknél 2,1-szer magasabb volt, mint a nem ázsiai betegeknél a globális vizsgálatokból összesített fázis III vizsgálati populációban.

A rassz miatt nem szükséges dózismódosítás.

#### *HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek*

A szimeprevir farmakokinetikai paraméterei a HIV-1 társfertőzésben szenvedő, vagy abban nem szenvedő 1-es genotípusú HCV fertőzött betegek között hasonló volt.

#### *Gyermekek*

A szimeprevir farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Rágcsálóknál a szimeprevir toxikus hatásokat okozott a májban, hasnyálmirigyben és a gastrointestinalis rendszerben. Az állatoknál való adagolás hasonló (kutyák) vagy alacsonyabb (patkányok) expozíciókat eredményezett mint amit embereknél figyeltek meg az ajánlott, naponta egyszer 150 mg-os adag mellett. Kutyáknál a szimeprevir reverzibilis multifocalis hepatocellularis necrosissal járt, ami az ALT, AST, alkalikus foszfatáz és/vagy bilirubin szintjének emelkedésével társult. Ezt a hatást az embereknél javasolt napi egyszeri 150 mg-os adagnál magasabb szisztémás expozíciók (11-szeres) mellett figyelték meg.

A szimeprevir *in vitro* nagyon enyhe szemirritációt okozott. *In vitro* a szimeprevir egy, a BALB/c 3T3 fibroblastokon UV-A expozíció után jelentkező, protein-pótlás hiányában és jelenlétében is fototoxikus válaszreakciót indukált. A szimeprevir nem irritálta a nyulak bőrét, és nem valószínű, hogy bőrirritációt okozna.

Állatkísérletekben a szimeprevirnek nem volt a vitális funkciókra (cardialis, légzőrendszeri és központi idegrendszeri) gyakorolt mellékhatása.

#### Karcinogenitás és mutagenitás

*In vitro* és *in vivo* kísérletsorozatokban a szimeprevir nem bizonyult genotoxikusnak. A szimeprevirrel karcinogenitási vizsgálatokat nem folytattak.

#### Reprodukciós toxicitás

A patkányokkal végzett vizsgálatok egyetlen vizsgált dózisban sem találtak sem a fertilitásra, sem az embrio-foetalis fejlődésre vagy a pre- és posztnatális fejlődésre gyakorolt jelentős eltérést (ami patkányoknál az embereknel a javasolt napi egyszeri 150 mg-os dózis mellett kialakult szisztémás expozícióhoz hasonló vagy alacsonyabb expozíciónak felel meg). Szám fölötti bordákat és késleltetett csontosodást jelentettek egereknél az embereknel javasolt, naponta egyszer 150 mg adag mellett kialakult expozíciónál 4-szer magasabb expozíciónál.

Vemhes patkányoknál a placenta, a magzati máj és a magzat szimeprevir-koncentrációja alacsonyabb volt, mint amit a vérben észleltek. Amikor szoptató patkányoknak adták, akkor valószínűleg a szimeprevir anyatejbe történő kiválasztódása miatt a szimeprevirt kimutatták a szoptott patkányok plazmájában.

#### A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

A szimeprevir PBT (perzisztáló, bioakkumulatív és toxikus) anyagként került besorolásra (lásd 6.6 pont).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszula tartalom

Nátrium-lauril-szulfát

Magnézium-sztearát

Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid,

Kroszkarmellóz-nátrium

Laktóz-monohidrát

#### Kapszula héj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

#### Fekete jelölőfesték

Sellak (E902)

Fekete vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.  
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.



## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

7 kapszulát tartalmazó, nem átlátszó, polivinilklorid/polietilén/polyvinilidénklorid (PVC/PE/PVDC) alumínium, átnyomható buborékcsomagolás szalagfólia.

7 vagy 28 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont). Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 14.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pont).

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciáliskötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A hepatocellularis carcinoma OLYSIO alkalmazásával összefüggő kiújulásának elemzése céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultjának - elfogadott protokoll alapján - prospektív biztonságossági vizsgálatot kell végeznie jól definiált betegcsoportból kiválasztott kohorsz adatainak felhasználásával, majd annak eredményeit be kell nyújtania. A végső vizsgálati jelentést kell benyújtani:	Q2 2021

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

OLYSIO 150 mg kemény kapszula  
szimeprevir

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg szimeprevirnek megfelelő szimeprevir-nátrium kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

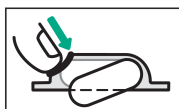
Laktóz monohidrátot tartalmaz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 kemény kapszula  
28 kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg-tájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás



A kapszulafészek egyik végét nyomja meg.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Megsemmisítés: Olvassa el a betegtájékoztatót!

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHEŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSKA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAJLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

olysic 1,50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

OLYSIO 150 mg kapszula  
szimeprevir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen-Cilag International NV.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H  
K  
Sze  
Cs  
P  
Szo  
V



**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### OLYSIO 150 mg kemény kapszula szimeprevir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az OLYSIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az OLYSIO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az OLYSIO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az OLYSIO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az OLYSIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer az OLYSIO?

- Az OLYSIO a szimeprevir nevű hatóanyagot tartalmazza. A szimeprevir a C típusú májgyulladást okozó hepatitisz C vírus (HCV) ellen hat.
- Az OLYSIO-t tilos önmagában szedni. Az OLYSIO-t mindig a krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésre szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni. Ezért nagyon fontos, hogy az OLYSIO szedése előtt olvassa el az OLYSIO-val együtt szedett gyógyszerek betegtájékoztatóját is. A gyógyszereivel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható OLYSIO?

Az OLYSIO-t más gyógyszerekkel együtt, felnőttek krónikus (hosszan tartó) hepatitisz C fertőzésének kezelésére adják.

##### Hogyan hat az OLYSIO?

Az OLYSIO a hepatitisz C fertőzés ellen hat, gátolja a HCV szaporodását. Amikor más gyógyszerekkel adják együtt a krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére, az OLYSIO segít a HCV-től megtisztítani az Ön szervezetét.

#### 2. Tudnivalók az OLYSIO szedése előtt

**Ne szedje az OLYSIO-t**, ha allergiás a szimeprevirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ne szedje az OLYSIO-t, amennyiben ez vonatkozik Önre. Ha bizonytalan abban, hogy ez vonatkozik-e Önre, az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével egészségi állapotáról, különösen, ha:

- hepatitisz C fertőzése nem 1-es vagy 4-es genotípusú,
- bármikor korábban szedett bármilyen gyógyszert a hepatitisz C kezelésére,
- a hepatitisz C-n kívül bármilyen más májbetegsége van,
- jelenleg vagy korábban fennálló Hepatitis B vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát,
- volt már szervátültetése vagy szervátültetésre vár.

Ha a fentiek bármelyike is vonatkozik Önre (vagy nem biztos abban, hogy vonatkozik-e Önre), akkor az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mondja el kezelőorvosának, ha a kombinált kezelésben adott OLYSIO szedésekor Önnél az alábbi tünetek jelentkeznek, mivel ezek májbetegségek súlyosbodásának jelei lehetnek:

- a bőr vagy a szemek besárgulását észleli,
- a vizelete sötétebb a normálnál,
- a has területének duzzanatát észleli.

Különösen fontos, ha az alábbi tünetek bármelyike kíséri ezeket:

- hányinger, hányás vagy étvágytalanság,
- zavartság.

A szofoszbuvirral kombinált OLYSIO-kezelés egyéb tünetek mellett a szívverésszám (pulzusszám) lassulását eredményezheti, amikor amiodaronnal együtt szedi, ami egy olyan gyógyszer, amit a szívritmuszavar kezelésére alkalmaznak.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak bármelyike igaz Önre:

- Ön aktuálisan amiodaronnak nevezett gyógyszert szed, vagy az elmúlt néhány hónapban szedett (kezelőorvosa másik kezelés alkalmazását mérlegelheti, ha ezt a gyógyszert szedte).
- ha a szívritmuszavarok vagy a magas vérnyomás kezelésére más gyógyszereket szed.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Ön szofoszbuvirral és bármilyen, szívbetegség kezelésre való gyógyszerrel együtt szedi az OLYSIO-t, és a kezelés alatt az alábbiakat tapasztalja:

- légszomj,
- szédülés,
- szívdobogásérzés,
- ájulás.

### Érzékenység a napfényre

Az OLYSIO szedése alatt fokozottan érzékeny lehet a napfényre (fotoszenzitivitás) (lásd 4. pont, a mellékhatásokra vonatkozó információk).

Az OLYSIO szedése a tíz megfelelő módon védekeznie kell a napfény ellen (pl. napsugárzástól védő kalap, napszemüveg és fényvédő krémek használatával). Különösképpen kerülnie kell az intenzív és hosszan tartó napsugárzást (beleértve a szoláriumot is). Amennyiben a kezelés alatt fényérékenység lép fel, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

### Bőrkiütés

Az OLYSIO kezelés során Önnél bőrkiütés jelentkezhet. A bőrkiütés súlyossá is válhat. Amennyiben Önnél a kezelés során bőrkiütés jelentkezik, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

### Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen.

Ezek a vérvizsgálatok segítik kezelőorvosát abban, hogy:

- ellenőrizze, hogy a kezelés hat-e Önnél.
- ellenőrizze az Ön májműködését.

### **Gyermekek és serdülők**

Az OLYSIO nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél (18 éves kor alatt), mert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

## Egyéb gyógyszerek és az OLYSIO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert az OLYSIO és az egyéb gyógyszerek hatással lehetnek egymásra.

Különösképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- digoxin, dizopiramid, flekainid, mexiletin, propafenon vagy kinidin (amikor szájon át alkalmazzák) vagy amiodaron, szívritmuszavar kezelésére
- klaritromicin, eritromicin (amikor szájon át alkalmazzák vagy injekcióként adják) vagy telitromicin, baktériumok által okozott fertőzések kezelésére
- warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin antagonistáknak nevezett gyógyszerek, amelyeket a vér hígítására alkalmaznak. A kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál vagy fenitoin, görcsrohamok megelőzésére
- asztemizol vagy terfenadin, allergiás tünetek kezelésére
- itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, pozakonazol vagy vorikonazol (amikor szájon át alkalmazzák vagy injekcióként adják), gombák által okozott fertőzések kezelésére
- rifabutin, rifampicin vagy rifapentin, olyan fertőzések, mint a tuberkulózis kezelésére
- amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nizoldipin vagy verapamil (szájon át szedett), vérnyomás csökkentésére
- dexametazon (amikor injekcióként adják vagy szájon át alkalmazzák), asztma vagy gyulladós és autoimmun betegségek kezelésére
- ciszaprid, gyomor eredetű panaszok kezelésére
- máriatövis (egy gyógynövény készítmény), májpanaszok kezelésére
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény), szorongás vagy depresszió kezelésére
- ledipasvir, hepatitisz C vírus okozta fertőzés kezelésére
- kobicisztát, a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek szintjének növelésére
- atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, etravirin, fozamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, szakvinavir vagy tipranavir, HIV-fertőzés kezelésére
- atorvasztatin, lovasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin vagy szimvasztatin, a vér koleszterinszintjének csökkentésére
- ciklosporin, sirolimusz vagy takrolimusz, immunválasz csökkentésére vagy szervátültetéssel járó problémák megelőzésére
- szildenafil vagy tadalafil, az úgy nevezett „pulmonális artériás hipertónia” kezelésére
- midazolám vagy triazolám (szájon át alkalmazott), alvás elősegítésére vagy szorongás kezelésére.

Ha a felsoroltak közül bármelyik is vonatkozik Önre (vagy bizonytalan abban, hogy vonatkozik-e Önre), az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Emellett mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen, a szívritmuszavar vagy a magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszert szed.

## Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

### Terhesség

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy terhességet tervez, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhes nők nem szedhetik az OLYSIO-t, kivéve, ha azt az orvos rendelte el.

Amikor az OLYSIO-t ribavirinnel együtt szedi, kérjük olvassa el a ribavirin betegájékoztató terhességre vonatkozó információit. A ribavirin károsíthatja a meg nem született gyermekét.

- ha Ön nőbeteg, **a kezelés alatt és a kezelést követő több hónapon át tilos teherbe esnie.**
- ha Ön férfi beteg, **az Ön nő partnerének a kezelés alatt és a kezelést követő több hónapon át tilos teherbe esnie.**

Ha ebben az időszakban terhesség lép fel, haladéktalanul tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

### Fogamzásgátlás

A nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az OLYSIO-kezelés alatt. Amikor az OLYSIO-t ribavirinnel együtt szedi, kérjük, olvassa el a ribavirin betegájékoztató fogamzásgátlásra vonatkozó információit. Önnek és partnerének hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés során és azt követően több hónapon át.

### Szoptatás

Az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával ha Ön szoptat. Ez azért fontos, mert nem ismert, hogy a szimeprevir bejut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa elfogja mondani, hogy az OLYSIO szedését vagy a szoptatást kell-e abbahagynia.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az OLYSIO és a krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek egyidejű szedése hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ha ájulásérzése van vagy látásával van probléma, akkor ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket. Olvassa el ezeknek az egyéb gyógyszerek betegájékoztatójában található, a gépjárművezetésre és gépek kezelésre vonatkozó információkat is.

### **Az OLYSIO laktózt tartalmaz**

Az OLYSIO laktózt tartalmaz (egy cukorfajta). Amennyiben bizonyos cukorra érzékeny, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert beszéljen kezelőorvosával.

## **3. Hogyan kell szedni az OLYSIO-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Az OLYSIO-t egyéb krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt, egy kezeléssorozat részeként kell alkalmazni. Az OLYSIO-kezelés vagy 12 vagy 24 hétig tart, de a kezelőorvos utasítása alapján szüksége lehet arra, hogy egyéb gyógyszereit ennél hosszabb ideig is szedje. Olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a betegájékoztatójában található adagolásra vonatkozó információkat valamint a „hogyan kell szedni” fejezeteket.

### **Hogyan kell szednie?**

- Az OLYSIO ajánlott adagja naponta egyszer egy kapszula (150 mg).
- A hét napjai a buboréksomagolásra vannak nyomtatva, ez segít emlékeztetni Önt a kapszula bevételére.
- Mindennap azonos napszakban próbálja bevenni az OLYSIO-t.
- Az OLYSIO-t mindig étkezés közben vegye be. Az étel típusa nem lényeges.
- Ezt a gyógyszert szájon át vegye be.
- A kapszulát egészben nyelje le.

### **Hogyan kell kivenni a kapszulát?**

A kapszula fólián keresztül történő kivételéhez a kapszulafészek egyik végét nyomja meg, ahogy az ábra mutatja.



Ne a kapszulafészek közepén nyomja meg a kapszulát! Ez megsértheti vagy kettétörheti a kapszulát.



Ha a kapszulahéj törött vagy szétnyílt, a gyógyszer egy része elveszhet, és Önnek egy új kapszulát kell kivennie. Ha a kapszulahéj behorpadt vagy meghajlott – törés vagy szétnyílás nélkül – a kapszula még használható.

### **Ha az előírtnál több OLYSIO-t vett be**

Amennyiben az előírtnál több OLYSIO-t vett be, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Ha elfelejtette bevenni az OLYSIO-t**

- Ha több mint 12 óra van még hátra a következő adag bevételeig, akkor a kihagyott adagot haladéktalanul vegye be étellel együtt. Ezt követően folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontban.
- Ha kevesebb, mint 12 óra van még hátra a következő adag bevételeig, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot. Ezt követően folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontban.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bizonytalan abban, hogy mit kell tennie, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Ne hagyja abba az OLYSIO szedését**

Ne hagyja abba az OLYSIO szedését, kivéve ha azt az orvos rendelte el. Ha abbahagyja a szedést, nem biztos, hogy a gyógyszere megfelelően hat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások következhetnek be az **OLYSIO-val** összefüggésben, amikor azt **szofoszbuvirral kombinálva** alkalmazzák:

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- bőrviszketés,
- bőrkiütés\*
- székrekedés,
- napsugárzással szembeni érzékenység (fotoszenzitivitás)
- emelkedett bilirubinszint a vérben (a bilirubin egy, a máj által termelt festékanyag).

\* A bőrkiütés 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet (nagyon gyakori), amikor az OLYSIO-t szofoszbuvirral kombinálva 24 hétig alkalmazzák.

Az alábbi mellékhatások jelentkezhetnek az **OLYSIO-val** összefüggésben, amikor **peginterferon alfával és ribavirinrel együtt** alkalmazzák:

**Nagyon gyakori:** 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhet:

- émelygés (hányinger),
- bőrviszketés,
- bőrkiütés,
- kapkodó légzés.

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet:

- „bilirubin” szintjének emelkedése a vérben (a bilirubin egy májban termelődő festékanyag)\*,
- érzékenység a napfényre (fotoszenzitivitás),
- székrekedés.

\* Egy Kínából és Dél-Koreából származó ázsiai betegekkel végzett klinikai vizsgálatban 10 beteg közül több mint 1 betegnél (nagyon gyakori) a vér emelkedett „bilirubinszintjéről” számoltak be.

Olvassa el a hepatitis C kezelésre szedett egyéb gyógyszerek betegtájékoztatójában található mellékhatásokra vonatkozó információkat.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az OLYSIO-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (Felhasználhat:/EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az OLYSIO?**

- A készítmény hatóanyaga a szimeprevir. 150 mg szimeprevirnek megfelelő szimeprevir-nátrium kapszulánként.
- Egyéb összetevők: nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát, vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, zselatin, titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és sellak (E904).

### **Milyen az OLYSIO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A kemény kapszula fehér, fekete jelölőfestékkel írt „TMC435 150” jelzéssel.

Az OLYSIO 7 kapszulát tartalmazó, átnyomható buborékcsoomagolás szalagfóliában kerül forgalomba. A hét napjait a buborékfóliára nyomtatták.

Az OLYSIO 7 kapszulát (1 buborékcsoomagolás) vagy 28 kapszulát (4 darab buborékcsoomagolás) tartalmazó kiszerelésben áll rendelkezésre. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

### **A gyártó:**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 721 1111

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 200

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.