

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

OLYSIO 150 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur simeprevír natríum sem samsvarar 150 mg af simeprevíri (simeprevir).

Hjálparefni með þekktu verkun: Hvert hylki inniheldur 78,4 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Hvítt matarlímshylki sem er um það bil 22 mm langt, merkt „TMC435 150“ með svörtu bleki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

OLYSIO er ætlað, ásamt öðrum lyfjum, til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Við virkni lifrabólgu C veiru (HCV) af sérstakri arfgerð, sjá kafla 4.4 og 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við langvinnri lifrabólgu C á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með OLYSIO.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af OLYSIO er eitt 150 mg hylki einu sinni á sólarhring, með mat.

OLYSIO á að nota í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (sjá kafla 5.1). Þegar verið er að íhuga samsetta meðferð með OLYSIO ásamt peginterferon alfa og ríbavírini hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a skal athuga með prófunum hvort sjúklingar eru með veiru með NS3 Q80K fjölbreytni áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Lesið einnig samantekt á eiginleikum lyfjanna sem nota á í samsettri meðferð með OLYSIO.

Ráðlögð lyf til samhliða meðferðar og lengd samsettrar meðferðar með OLYSIO eru gefin upp í töflum 1 og 2.

**Tafla 1: Ráðlögð lengd samsettrar meðferðar með OLYSIO og sofosbuvíri hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 eða 4, með eða án ríbavírins**

Sjúklingaþýði	Meðferðarlengd
Sjúklingar ekki með skorpulífur	12 vikur OLYSIO + sofosbuvír

Sjúklingar með skorpulifur <sup>1</sup>	24 vikur OLYSIO + sofosbuvír eða 12 vikur OLYSIO + sofosbuvír + ríbavírinn <sup>2</sup>  12 vikur OLYSIO + sofosbuvír (án ríbavírinn) má hafa í huga fyrir sjúklinga sem álitid er að séu í lítilli hættu á að sjúkdómur versni klínískt og eiga kost á síðari endurmeðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1)
---	--

<sup>1</sup> Áður en meðferð með OLYSIO ásamt sofosbuvíri hefst hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a með skorpulifur má hugleiða að prófa fyrir Q80K fjölbreytni (sjá kafla 4.4).

<sup>2</sup> Sólarhringsskammtur ríbavírinn byggist á þyngd (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg) og er gefinn með inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat; sjá einnig samantekt á eiginleikum ríbavírinn.

**Tafla 2: Ráðlögð lengd samsettrar meðferðar með OLYSIO ásamt peginterferon alfa og ríbavírinni 1 hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 eða 4**

Sjúklingaþýði	Meðferðarlengd
Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður og sjúklingar sem hafa fengið bakslag eftir fyrri meðferð <sup>2</sup>	
með skorpulifur eða án, ekki sýktir af HIV samhliða	24 vikur <sup>3</sup>
án skorpulifrar, og einnig sýktir af HIV	Meðferð með OLYSIO verður að hefja í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni og veita í 12 vikur og í kjölfarið viðbótarmeðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni í 12 vikur.
með skorpulifur, og einnig sýktir af HIV	48 vikur <sup>3</sup>  Meðferð með OLYSIO verður að hefja í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni og veita í 12 vikur og í kjölfarið viðbótarmeðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni í 36 vikur.
Sjúklingar sem hafa ekki svarað fyrri meðferð (felur í sér sjúklinga sem svöruðu að hluta og sjúklinga sem svöruðu ekki) <sup>2</sup>	
með skorpulifur eða án, og einnig sýktir af HIV eða ekki sýktir af HIV	48 vikur <sup>3</sup>  Meðferð með OLYSIO verður að hefja í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni og veita í 12 vikur og í kjölfarið viðbótarmeðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni í 36 vikur.

<sup>1</sup> Þegar verið er að íhuga samsetta meðferð með OLYSIO ásamt peginterferon alfa og ríbavírinni hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a skal athuga með prófunum hvort sjúklingar eru með veiru með NS3 Q80K fjölbreytni áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

<sup>2</sup> Fyrri meðferð felur í sér meðferð með interferon (pegýleruðu eða ekki pegýleruðu), með eða án ríbavírinn (sjá kafla 5.1).

<sup>3</sup> Ráðlögð meðferðarlengd að því gefnu að sjúklingur uppfylli ekki reglu um stöðvun meðferðar (sjá töflu 3).

Vísað er í töflu 3 varðandi reglur um stöðvun meðferðar á grundvelli magns RNA lifrabólgu C veiru (HCV RNA) eftir 4, 12 og 24 vikur hjá sjúklingum á meðferð með OLYSIO, peginterferon alfa og ríbavírinni.

*Stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með ófullnægjandi veirufræðilega svörun OLYSIO í samsettri meðferð með sofosbuvíri*

Engar reglur um stöðvun meðferðar gegn veirusýkingum eiga við um samsetta meðferð með OLYSIO ásamt sofosbuvíri.

*OLYSIO í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni*

Ólíklegt er að sjúklingar með ófullnægjandi veirufræðilega svörun meðan á meðferð stendur nái viðvarandi veirufræðilegri svörun, þess vegna er ráðlagt að hætta meðferð hjá þessum sjúklingum.

HCV RNA mörk sem leiða til þess að meðferð er hætt (þ.e., reglur um hvenær hætta eigi meðferð) koma fram í töflu 3.

**Tafla 3: Reglur um stöðvun meðferðar hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með OLYSIO ásamt peginterferon alfa og ríbavírini með ófullnægjandi veirufræðilega svörun meðan á meðferð stendur**

HCV RNA	Aðgerð
Meðferðarvika 4: $\geq 25$ a.e./ml	Hættið meðferð með OLYSIO, peginterferon alfa og ríbavírini
Meðferðarvika 12: $\geq 25$ a.e./ml <sup>1</sup>	Hættið meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini (meðferð með OLYSIO er lokið eftir 12 vikur)
Meðferðarvika 24: $\geq 25$ a.e./ml <sup>1</sup>	Hættið meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini

<sup>1</sup> Ráðlagt er að endurmæla HCV RNA ef HCV RNA mælist  $\geq 25$  a.e./ml eftir að hafa verið ómælanlegt til að staðfesta HCV RNA magn áður en meðferð við lifrabólgu C veiru (HCV) er hætt.

#### *Aðlögun skammts eða hlé á meðferð með OLYSIO*

Til þess að koma í veg fyrir meðferðarbrest má hvorki minnka skammt OLYSIO né gera hlé á meðferðinni. Ef meðferð með OLYSIO er hætt vegna aukaverkana eða ófullnægjandi veirufræðilegrar svörunar meðan á meðferð stendur má ekki hefja á ný meðferð með OLYSIO.

#### *Aðlögun skammts eða hlé á meðferð með lyfjum sem notuð eru í samsettri meðferð með OLYSIO til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C*

Ef aukaverkanir sem koma fram, sem hugsanlega tengjast lyfjum sem notuð eru í samsettri meðferð með OLYSIO við langvinnri lifrabólgu C, kalla á skammtaaðlögun eða hlé á meðferð lyfsins/lyfjanna, er vísað í leiðbeiningar sem koma fram í viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfjanna.

Ef meðferð með lyfjum sem notuð eru í samsettri meðferð með OLYSIO til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C er af einhverjum ástæðum hætt varanlega verður einnig að hætta meðferð með OLYSIO. Þegar ríbavírini er bætt við samsetninguna OLYSIO og sofosbuvír, og nauðsynlegt reynist að hætta notkun ríbavírins, má halda meðferð með OLYSIO ásamt sofosbuvíri án ríbavírins áfram (sjá kafla 5.1).

#### *Ef skammtur gleymist*

Ef gleymist að taka skammt af OLYSIO og sjúklingurinn áttar sig á því innan 12 klst. frá venjulegum tökutíma skammts, á sjúklingurinn að taka OLYSIO-skammtinn sem gleymdist, með fæðu, eins fljótt og mögulegt er, og taka síðan næsta skammt af OLYSIO á venjulegum áætluðum tíma.

Ef OLYSIO skammtur gleymist og liðnar eru meira en 12 klst. frá venjulegum tökutíma, á sjúklingurinn að sleppa töku OLYSIO og halda meðferðinni áfram, með því að taka næsta skammt af OLYSIO með fæðu á venjulegum áætluðum tíma.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir (eldri en 65 ára)*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun OLYSIO hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun OLYSIO hjá sjúklingum sem eru eldri en 75 ára. Ekki er þörf á skammtaaðlögun OLYSIO hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun OLYSIO hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Aukin útsetning fyrir simeprevíri hefur sést hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. OLYSIO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru sýktir af HCV með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, þ.m.t. sjúklingar sem þurfa á blóðskilunarmeðferð að halda. Þar sem útsetning getur aukist hjá sjúklingum með sýkingu af völdum HCV með verulega skerta nýrnastarfsemi skal gæta varúðar þegar OLYSIO er ávísað handa þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Varðandi notkun lyfja hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er vísað í viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfjanna sem eru notuð í samsettri meðferð með OLYSIO.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun OLYSIO hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A).

Notkun OLYSIO er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Kynþáttur*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kynþátta (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun OLYSIO hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### *Samhliða sýking af völdum HCV og HIV-1*

Ekki er þörf á á skammtaaðlögun OLYSIO hjá sjúklingum sem eru bæði með sýkingu af völdum HCV og HIV-1 (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

OLYSIO í samsettri meðferð með sofosbuvíri: Sjúklingar sem eru bæði með sýkingu af völdum HCV og HIV-1 eiga að fá meðferð í jafnlangan tíma og sjúklingar sem eru einungis með sýkingu af völdum HCV.

OLYSIO í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini: Sjúklingar sem eru bæði með sýkingu af völdum HCV og HIV-1 eiga að fá meðferð í jafnlangan tíma og sjúklingar sem eru einungis með sýkingu af völdum HCV, nema að sjúklingar sem eru með báðar sýkingar og skorpulífur eiga að fá 36 vikna meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini, eftir að hafa klárað 12 vikna meðferð með OLYSIO, peginterferon alfa og ríbavírini (heildarmeðferðartími 48 vikur).

Sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi mikilvægar milliverkanir við andretróveirulyf.

### Lyfjagjöf

OLYSIO á að taka inn einu sinni á sólarhring með mat (sjá kafla 5.2). Hylkið á að gleypa í heilu lagi.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Almennt

Verkun OLYSIO hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með HCV arfgerðir, 2, 3, 5 eða 6, því skal ekki nota OLYSIO hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

OLYSIO má ekki nota sem einlyfjameðferð og því verður að ávísa ásamt öðrum lyfjum við langvinnri lifrabólgu C.

Lesið samantekt á eiginleikum lyfjanna sem ávísað er samhliða áður en meðferð með OLYSIO hefst. Varnaðarorð og varúðarreglur varðandi þessi lyf eiga einnig við um notkun þeirra í samsettri meðferð með OLYSIO.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun OLYSIO við endurmeðferð sjúklinga þar sem meðferð sem grundvallast á HCV NS3-4A próteasahemli hefur brugðist (sjá kafla 5.1 og 5.3).

### Skert lifrarstarfsemi og lifrabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá skertri lifrarstarfsemi og lifrabilun, þ.m.t. banvænum tilfellum, hjá sjúklingum sem fengu OLYSIO í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini

og í samsettri meðferð með sofosbuvíri. Þó að erfitt sé að staðfesta orsakasamhengi vegna fyrirliggjandi langt genginna lifrarsjúkdóma er ekki hægt að útiloka hugsanlega áhættu. Því skal fylgjast með lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og eins og klínískt þörf er á meðan á samsettri meðferð með OLYSIO stendur hjá sjúklingum sem eru í hættu á að lifrarstarfsemi skerðist eða að fá lifrabílu.

#### Skert lifrarstarfsemi

Notkun OLYSIO er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

#### Alvarlegur hægsláttur og gáttasleglarof

Hægsláttur hefur komið fram þegar OLYSIO er notað í samsettri meðferð með sofosbuvíri og samhliða amíódaróni. Verkonarháttur hefur ekki verið skýrður.

Tilfelli eru hugsanlega lífshættuleg, því skal einungis nota amíódarón hjá sjúklingum sem nota OLYSIO í samsettri meðferð með sofosbuvíri þegar aðrar meðferðir við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða má ekki nota.

Ef samsett meðferð með amíódaróni er talin nauðsynleg, er mælt með að fylgst sé náið með sjúklingum við upphaf samsettrar meðferðar með OLYSIO og sofosbuvíri. Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá hægslátt stöðugt í 48 klst. við viðeigandi klínískar aðstæður. Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig fylgjast með sjúklingum sem hafa hætt meðferð með amíódaróni á síðustu mánuðum og eiga að hefja samsetta meðferð með OLYSIO og sofosbuvíri. Alla sjúklinga sem fá samsetta meðferð með OLYSIO og sofosbuvíri ásamt amíódaróni með eða án annarra lyfja sem hægja á hjartslætti skal vara við einkennum hægsláttar og gáttasleglarofs og ráðleggja að leita samstundis til læknis finni þeir fyrir slíkum einkennum.

#### Prófað fyrir NS3 Q80K fjölbreytni fyrir meðferð hjá sjúklingum með sýkingu af völdum HCV af arfgerð 1a

##### *OLYSIO í samsettri meðferð með sofosbuvíri*

Hjá sjúklingum með sýkingu af völdum HCV af arfgerð 1a og skorpulifur, skal hafa í huga að prófa fyrir NS3 Q80K fjölbreytni áður en meðferð með OLYSIO ásamt sofosbuvíri hefst (sjá kafla 5.1). Hjá sjúklingum með sýkingu af völdum HCV af arfgerð 1a án skorpulifrar, hafði tilvist NS3 Q80K fjölbreytninnar ekki áhrif á virkni símeprévís eftir samsetta ráðlagða 12 vikna meðferð með sofosbuvíri (sjá kafla 5.1).

##### *OLYSIO í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini*

Verkun símeprévír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini er töluvert minni hjá sjúklingum sýktum af lifrabólgu C af arfgerð 1a sem eru með NS3 Q80K fjölbreytileika við grunnlínu samanborið við sjúklinga með lifrabólgu C af arfgerð 1a án Q80K fjölbreytni (sjá kafla 5.1). Eindregið er ráðlagt að prófa fyrir Q80K fjölbreytni hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a þegar verið er að íhuga meðferð með OLYSIO í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini. Íhuga skal annan meðferðarkost hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a sem eru með Q80K fjölbreytni eða í tilvikum þar sem próf eru ekki aðgengileg.

#### Samhliða meðferð með öðrum andveirulyfjum með beina verkun gegn HCV

OLYSIO á einungis að gefa samhliða öðrum andveirulyfjum með beina verkun ef ávinningur vegur þyngra en áhætta samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum. Engar upplýsingar liggja fyrir sem styðja meðferð með OLYSIO samhliða telaprevíri eða boceprevíri. Búið er við að þessir HCV-próteasahemlar séu með krossónæmi og er ekki mælt með samhliðameðferð (sjá einnig kafla 4.5).

#### OLYSIO í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Í klínískum rannsóknum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 12 vikum eftir áætluð meðferðarlok lægra og veirugegnumbrot og veirubakslag kom einnig oftar fram hjá sjúklingum sem var slembiraðað og fengu símeprévír í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b og ríbavírini samanborið við sjúklinga sem fengu símeprévír í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2a og ríbavírini (sjá kafla 5.1).

### Meðganga og getnaðarvarnir

OLYSIO má einungis nota á meðgöngu eða hjá konum með barn á brjósti ef hugsanlegur ávinningur réttlætir áhættuna. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

Frábendingar og viðvaranir með tilliti til meðgöngu og getnaðarvarna sem eiga við um lyfin sem gefin eru samhliða eiga einnig við um notkun þeirra í samsettri meðferð með OLYSIO.

Ríbavírinn getur valdið fæðingargöllum og/eða dauða fósturs sem verður fyrir útsetningu. Þess vegna verður að gæta ítrustu varúðar til að fyrirbyggja þungun hjá kvenkyns sjúklingum og konum sem eiga kynmök við karlkyns sjúklinga (sjá kafla 4.6).

### Ljósnaemi

Ljósnaemisviðbrögð hafa komið fram við notkun OLYSIO í samsettri meðferð (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á ljósnaemisviðbrögðum og mikilvægi þess að gera viðeigandi ráðstafanir til sólarvarnar meðan á meðferð með OLYSIO stendur. Forðast ber óhóflega dvöl í sól og notkun sólarlampa meðan á meðferð með OLYSIO stendur. Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram á að íhuga að stöðva meðferð og fylgjast skal með sjúklingnum þangað til þau hafa gengið til baka.

### Útbrot

Útbrot hafa komið fram af völdum samsettrar meðferðar með OLYSIO (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með væg til miðlungs alvarleg útbrot með tilliti til versunar útbrotanna, þ.m.t. einkenni í slímhúð eða útbreidd einkenni. Ef til alvarlegra útbrot kemur á að hætta meðferð með OLYSIO og öðrum lyfjum við HCV sem gefin eru samhliða og fylgjast með sjúklingunum þangað til einkennin hafa gengið til baka.

### Rannsóknir á rannsóknarstofu meðan á meðferð með OLYSIO, peginterferon alfa og ríbavírini stendur

Mæla á magn HCV RNA eftir 4 og 12 vikur og eftir því sem er klínískt viðeigandi (sjá einnig leiðbeiningar um meðferðarlengd og reglur um stöðvun meðferðar í kafla 4.2). Ráðlagt er að nota næmt próf við mat á magni HCV RNA við eftirlit með magni HCV RNA á meðferðartíma.

Vísað er í samantekt á eiginleikum peginterferon alfa og ríbavírins varðandi rannsóknarstofurannsóknir sem þörf er á áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur, þ.m.t. blóðmeinafræðilegar og lífefnafræðilegar rannsóknir (þ.m.t. lifrarendím og bilirúbín), og þungunarpróf sem krafist er.

### Milliverkanir við lyf

Ekki er mælt með gjöf OLYSIO samhliða efnum sem hafa miðlungsöflug eða öflug virkjandi eða hamlandi áhrif á cytókróm P450 3A (CYP3A4) þar sem það getur leitt til marktækt minni eða meiri útsetningar fyrir simeprevíri, talið í sömu röð.

Sjá kafla 4.5 varðandi milliverkanir við lyf.

### Hepatitis B veirusýking (HBV) samhliða

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með andveirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum sem eru bæði með sýkingu af völdum HBV og HCV og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

### Líffæraþegar

Samhliðagjöf OLYSIO og ciklósporíns er ekki ráðlögð þar sem hún leiðir til marktækt hærri útsetningar fyrir simeprevíri, byggt á bráðabirgðaniðurstöðum úr yfirstandandi 2. stigs rannsókn á sjúklingum eftir lifrarígræðslu sem eru sýktir af HCV (sjá kafla 4.5).

### Hjálparefni í OLYSIO hylkjum

OLYSIO hylki innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir simeprevíri

Ensímið sem gegnir aðalhlutverki í umbrotum simeprevírs er CYP3A4 (sjá kafla 5.2) og klínískt mikilvæg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf simeprevírs fyrir tilstilli CYP3A4 geta komið fram. Gjöf OLYSIO samhliða miðlungsöflugum og öflugum hemlum CYP3A4 getur aukið marktækt útsetningu fyrir simeprevíri í plasma, en á hinn bóginn getur gjöf samhliða miðlungsöflugum eða öflugum virkjum CYP3A4 dregið marktækt úr útsetningu fyrir simeprevíri í plasma og leitt til minni verkunar (sjá töflu 4). Þess vegna er ekki mælt með gjöf OLYSIO samhliða efnum sem hafa miðlungsöflug eða öflug hamlandi eða virkjandi áhrif á CYP3A4.

Uptöku simeprevírs í lifur er miðlað af OATP1B1/3. Hemlar OATP1B1/3, eins og eltrombopag eða gemfibrozil, geta valdið hækkun á plasmabéttni simeprevírs.

### Lyf sem notkun simeprevírs hefur áhrif á

Simeprevír hefur væg hamlandi áhrif á virkni CYP1A2 og virkni CYP3A4 í þörmum, en hefur hins vegar ekki áhrif á virkni CYP3A4 í lifur. Gjöf OLYSIO samhliða lyfjum sem umbrotna að stærstum hluta fyrir tilstilli CYP3A4 getur leitt til hækkunar á plasmabéttni slíkra lyfja (sjá töflu 4). Simeprevír hefur ekki áhrif á CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevír hamlar OATP1B1/3, P-gp og BCRP flutningspróteinum. Gjöf OLYSIO samhliða lyfjum sem eru hvarfefni fyrir OATP1B1/3, P-gp og BCRP flutning geta leitt til hækkunar á plasmabéttni slíkra lyfja (sjá töflu 4).

### Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með INR-gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með OLYSIO stendur.

### Tafla yfir milliverkanir

Staðfestar og fræðilegar milliverkanir simeprevírs og valinna lyfja eru taldar upp í töflu 4 (meðalhluftall með aðferð minnstu kvaðrata með 90% öryggisbili (90% CI), aukning er auðkennd með „↑“, lækkun með „↓“, engin breyting með „↔“). Rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með ráðlögðum skammti, sem er 150 mg af simeprevíri einu sinni á dag, nema annað sé tekið fram.

**Tafla 4: Milliverkanir og skammtaráðleggingar með öðrum lyfjum**

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni lyfja Hlutfall með aðferð minnstu kvaðrata (90%CI)	Ráðleggingar fyrir samhliða gjöf
<b>ÖRVANDI EFNI</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> ekki rannsakað	Ekki er þörf á skammtaaðlögun
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Dígoxín 0,25 mg	dígoxín AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ dígoxín C <sub>max</sub> 1,31 (1,14-1,51) ↑ dígoxín C <sub>min</sub> ekki rannsakað  (hömlun á P-gp flutningi)	Fylgjast skal með þéttni dígoxíns og hafa hana til hliðsjónar við aðlögun dígoxínskammts til að ná tilætlaðri klínískri verkun.



Amíóðarón	Ekki rannsakað. Búast má við örlítilli hækkun á þéttni amíóðaróns þegar amíóðarón er gefið til inntöku.  (hömlun á CYP3A4 ensími í þörmum)  Væg hækkun getur orðið á þéttni simeprevírs vegna hömlunar amíóðaróns á CYP3A4.	<i>Meðferðaráætlun sem inniheldur ekki sofosbuvír:</i> Ráðlagt er að gæta varúðar og fylgjast með þéttni amíóðaróns og/eða viðhafa klínískt eftirlit (hjartalínurit o.s.frv.) þegar lyfið er gefið til inntöku.  <i>Meðferðaráætlun sem inniheldur sofosbuvír:</i> Einungis notuð ef engin önnur meðferð er í boði. Náíð eftirlit ráðlagt ef lyfið er notað með OLYSIO í samsettri meðferð með sofosbuvíri (sjá kafla 4.4).
Dísópýramíð Flekaíníð Mexiletín Própafenón Kínidín	Ekki rannsakað. Búast má við örlítilli hækkun á þéttni þessara lyfja þegar þau eru gefin til inntöku.  (hömlun á CYP3A4 ensími í þörmum)	Ráðlagt er að gæta varúðar og fylgjast með þéttni þessara lyfja við hjartsláttartruflunum og/eða viðhafa klínískt eftirlit (hjartalínurit o.s.frv.) þegar þau eru gefin til inntöku.
<b>SEGAVERNARLYF</b>		
Warfarín og aðrir K-vítamínhemlar	warfarín 10 mg: S-warfarín AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarín C <sub>max</sub> 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarín C <sub>min</sub> ekki rannsakað	Þótt ekki sé búist við breytingu á lyfjahvörfum warfaríns er ráðlagt að hafa náíð eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna hugsanlegra breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með OLYSIO stendur.
<b>FLOGAVEIKILYF</b>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenóbarbítal Fenýtóín	Ekki rannsakað. Búast má við verulegri lækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (öflug virkjun CYP3A4)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða þessum flogaveikilyfjum þar sem samhliðagjöf gæti dregið úr verkun OLYSIO.
<b>PUNGLYNDISLYF</b>		
Escítalópram 10 mg einu sinni á dag	escítalópram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escítalópram C <sub>max</sub> 1,03 (0,99-1,07) ↔ escítalópram C <sub>min</sub> 1,00 (0,95-1,05) ↔ simeprevír AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ simeprevír C <sub>max</sub> 0,80 (0,71-0,89) ↓ simeprevír C <sub>min</sub> 0,68 (0,59-0,79) ↓	Ekki er þörf á skammtaðlögun.
<b>ANDHISTAMÍN</b>		
Astemizól Terfenadín	Ekki rannsakað. Astemizól og terfenadín geta valdið hjartsláttartruflunum. Búast má við vægri hækkun á þéttni þessara andhistamína.  (hömlun á CYP3A4 ensími í þörmum)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða astemizóli eða terfenadíni.

<b>LYF VIÐ SÝKINGUM</b>		
<b>Sýklalyf – makrólíðar (altæk gjöf)</b>		
Azítromýsín	Ekki rannsakað. Á grundvelli brotthvarfsleiðar azítromýsíns er ekki búist við milliverkun milli azítromýsíns og simeprevírs.	Ekki er þörf á skammtaðlögum.
Erytíromýsín 500 mg þrisvar sinnum á dag	erytíromýsín AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytíromýsín C <sub>max</sub> 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytíromýsín C <sub>min</sub> 3,08 (2,54-3,73) ↑ simeprevír AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ simeprevír C <sub>max</sub> 4,53 (3,91-5,25) ↑ simeprevír C <sub>min</sub> 12,74 (10,19-15,93) ↑  (hömlun CYP3A4 ensíms og P-gp flutningspróteins, bæði af erytíromýsíni og simeprevíri)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða erytíromýsíni til altækrar notkunar.
Klarítromýsín Telítromýsín	Ekki rannsakað. Búast má við hækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (öflug hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða klarítromýsíni eða telítromýsíni.
<b>Sveppalyf (altæk gjöf)</b>		
Ítrakónasól Ketókónasól* Pósakónasól	Ekki rannsakað. Búist er við verulegri hækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (öflug hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða ítrakónasóli, ketókónasóli eða pósakónasóli til altækrar notkunar.
Flúkónasól Vorikónasól	Ekki rannsakað. Búist er við verulegri hækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (væg til miðlungsmikil hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða flúkónasóli eða vorikónasóli til altækrar notkunar.
<b>Lyf gegn mykobakteríum</b>		
Bedaquilín	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum á milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögum
Rífampisín <sup>1</sup> 600 mg einu sinni á dag	rífampisín AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rífampisín C <sub>max</sub> 0,92 (0,80-1,07) ↔ rífampisín C <sub>min</sub> ekki rannsakað 25-desasetýl-rífampisín AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-desasetýl-rífampisín C <sub>max</sub> 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-desasetýl-rífampisín C <sub>min</sub> ekki rannsakað simeprevír AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simeprevír C <sub>max</sub> 1,31 (1,03-1,66) ↑ simeprevír C <sub>min</sub> 0,08 (0,06-0,11) ↓  (virkjun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða rífampisíni þar sem samhliða gjöf gæti dregið úr verkun OLYSIO.
Rífabútín Rífabentín	Ekki rannsakað. Búist er við verulegri lækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (virkjun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða rífabútíni eða rífabentíni þar sem samhliða gjöf gæti dregið úr verkun OLYSIO.

<b>HÓSTASTILLANDI LYF</b>		
Dextrómetorfan (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> ekki rannsakað dextrorfan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrorfan C <sub>max</sub> 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrorfan C <sub>min</sub> ekki rannsakað	Ekki er þörf á skammtaaðlögun
<b>KALSIÚMGANGALOKAR (gefnir til inntöku)</b>		
Amlóðipín Bepidíl Diltíasem Felóðipín Nícardipín Nífedipín Nísoldipín Verapamíl	Ekki rannsakað. Búast má við hækkun á plasmabéttni kalsíumgangaloka sem gefnir eru til inntöku.  (hömlun CYP3A4 ensíms og P-gp flutningspróteins í þörmum)  Hækkun getur orðið á plasmabéttni símeprévís vegna vægrar hömlunar á CYP3A4 af völdum amlóðipíns og miðlungsmikillar hömlunar á CYP3A4 af völdum diltíasems og verapamíls.	Ráðlagt er að gæta varúðar og hafa klínískt eftirlit með sjúklingum þegar þessir kalsíumgangalokar eru gefnir til inntöku.
<b>SYKURBARKSTERAR</b>		
Dexametasón (altækt)	Ekki rannsakað. Búist er við lækkun á plasmabéttni símeprévís.  (miðlungsmikil virkjun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða dexametasóni til altæktrar notkunar það sem það gæti dregið úr verkun OLYSIO.
Búdesóníð Flútikasón Metýlprednisólón Prednisón	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
<b>MELTINGARLYF</b>		
<b>Sýrubindandi lyf</b>		
Ál- eða Magnesíumhýdroxíð Kalsíumkarbónat	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
<b>H<sub>2</sub>-viðtaka blokkar</b>		
Cimetidín Nizatidín Ranitidín	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
<b>Lyf sem hraða magatæmingu</b>		
Cisapríð	Ekki rannsakað. Cisapríð getur valdið hjartsláttartruflunum. Möguleiki er á að þéttni cisapríðs hækki.  (hömlun CYP3A4 ensíms í þörmum)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða cisapríði.
<b>Prótónupumpuhemlar</b>		
Ómeprazól 40 mg	Ómeprazól AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ Ómeprazól C <sub>max</sub> 1,14 (0,93-1,39) ↑ Ómeprazól C <sub>min</sub> ekki rannsakað	Ekki er þörf á skammtaaðlögun
Dexlansóprasól Esómeprasól Lansóprasól Pantóprasól Rabeprasól	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum á milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

<b>HCV-LYF</b>		
<b>Andveirulyf</b>		
Daclatasvír 60 mg einu sinni á dag	daclatasvír AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daclatasvír C <sub>max</sub> 1,50 (1,39-1,62) ↑ daclatasvír C <sub>min</sub> 2,68 (2,42-2,98) ↑ simeprevír AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ simeprevír C <sub>max</sub> 1,39 (1,27-1,52) ↑ simeprevír C <sub>min</sub> 1,49 (1,33-1,67) ↑	Ekki er þörf á skammtaaðlögun daclatasvírs eða OLYSIO
Ledipasvír 30 mg einu sinni á dag	ledipasvír AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ledipasvír C <sub>max</sub> 1,81 (1,69-2,94) ↑ ledipasvír C <sub>min</sub> ekki rannsakað simeprevír AUC 2,69 (2,44-2,96) ↑ simeprevír C <sub>max</sub> 2,61 (2,34-2,86) ↑ simeprevír C <sub>min</sub> ekki rannsakað	Þéttni ledipasvírs og simeprevírs eykst þegar simeprevír er gefið samhliða ledipasvíri. Samhliðagjöf er ekki ráðlögð.
Sofosbuvír <sup>2</sup> 400 mg einu sinni á dag	sofosbuvír AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvír C <sub>max</sub> 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvír C <sub>min</sub> ekki rannsakað 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> ekki rannsakað simeprevír AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevír C <sub>max</sub> 0,96 (0,71-1,30) ↔ simeprevír C <sub>min</sub> ekki rannsakað	Aukning á útsetningu fyrir sofosbuvíri í undirannsókninni á lyfjahvörfum er ekki klínískt mikilvæg.
<b>JURTALYF</b>		
Mjólkurþistill ( <i>Silybum marianum</i> )	Ekki rannsakað. Búist er við hækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða mjólkurþistli.
Jóhannesarjurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ekki rannsakað. Búist er við verulegri lækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (virkjun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt þar sem samhliðagjöf getur dregið úr verkun OLYSIO.
<b>HIV-LYF</b>		
<b>Andretróveirulyf – CCR5-hemlar</b>		
Maravíroc	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun hvorugs lyfjanna þegar OLYSIO er gefið samhliða maravíroci.
<b>Andretróveirulyf– samrunahemill</b>		
Raltegravír 400 mg tvisvar á dag	raltegravír AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravír C <sub>max</sub> 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravír C <sub>min</sub> 1,14 (0,97-1,36) ↑ simeprevír AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simeprevír C <sub>max</sub> 0,93 (0,85-1,02) ↔ simeprevír C <sub>min</sub> 0,86 (0,75-0,98) ↓	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Dolutegravír	Ekki rannsakað. Ekki er gert ráð fyrir milliverkun milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

<b>Andretróveirulyf – bakritahemlar sem eru ekki núkléosíð (NNRTIs)</b>		
Efavírenz 600 mg einu sinni á dag	efavírenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavírenz C <sub>max</sub> 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavírenz C <sub>min</sub> 0,87 (0,81-0,93) ↔ simeprevír AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simeprevír C <sub>max</sub> 0,49 (0,44-0,54) ↓ simeprevír C <sub>min</sub> 0,09 (0,08-0,12) ↓  (virkjun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða efavírenzi þar sem samhliða gjöf getur dregið úr verkun OLYSIO.
Rilpivírín 25 mg einu sinni á sólarhring	rilpivírín AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivírín C <sub>max</sub> 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivírín C <sub>min</sub> 1,25 (1,16-1,35) ↑ simeprevír AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simeprevír C <sub>max</sub> 1,10 (0,97-1,26) ↑ simeprevír C <sub>min</sub> 0,96 (0,83-1,11) ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun
Aðrir NNRTIs (delavírdín, etravírín, nevírapín)	Ekki rannsakað. Búist er við breytingu á plasmabéttni simeprevírs.  (virkjun CYP3A4 ensíms [etravírín eða nevírapín] eða hömlun þess [delavírdín])	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða delavírdíni, etravíríni eða nevírapíni.
<b>Andretróveirulyf – núkleósíð eða núkleótíðbakritahemlar (N(t)RTIs)</b>		
Tenofovír dísóproxíl fúmarat 300 mg einu sinni á dag	tenofovír AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovír C <sub>max</sub> 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovír C <sub>min</sub> 1,24 (1,15-1,33) ↑ simeprevír AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simeprevír C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,99) ↓ simeprevír C <sub>min</sub> 0,93 (0,78-1,11) ↓	Ekki er þörf á skammtaaðlögun
Aðrir NRTIs (Abacavír, Dídanósín, Emtricitabín, Lamívúdín, Stavúdín, Zídóvúdín)	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun
<b>Andretróveirulyf – próteasahemlar (PIs)</b>		
Darunavír/ritonavír <sup>3</sup> 800/100 mg einu sinni á dag	darunavír AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavír C <sub>max</sub> 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavír C <sub>min</sub> 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavír AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavír C <sub>max</sub> 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavír C <sub>min</sub> 1,44 (1,30-1,61) ↑ simeprevír AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simeprevír C <sub>max</sub> 1,79 (1,55-2,06) ↑* simeprevír C <sub>min</sub> 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * darunavír/ritonavír + 50 mg simeprevír samanborið við 150 mg simeprevír eingöngu.  (öflug hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með gjöf OLYSIO samhliða darunavíri/ritonavíri.
Ritonavír <sup>1</sup> 100 mg tvisvar sinnum á dag	simeprevír AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simeprevír C <sub>max</sub> 4,70 (3,84-5,76) ↑ simeprevír C <sub>min</sub> 14,35 (10,29-20,01) ↑  (öflug hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með gjöf OLYSIO samhliða ritonavíri.

Aðrir ritonavír-örvaðir eða örvaðir HIV próteasahemlar (Atazanavír, (Fos)amprenavír, Lopinavír, Indinavír, Nelfinavír, Sakvínavír, Tipranavír)	Ekki rannsakað. Búist er við breytingu á plasmabéttni simeprevírs.  (virkjun eða hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með gjöf OLYSIO samhliða nokkrum HIV-próteasahemli, hvort sem er með eða án ritonavírs.
Lyf sem innihalda cobicistat	Ekki rannsakað. Búist er við verulegri hækkun á plasmabéttni simeprevírs.  (öflug hömlun CYP3A4 ensíms)	Ekki er mælt með að gefa OLYSIO samhliða lyfjum sem innihalda cobicistat.
<b>HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR</b>		
Rosúvastatín 10 mg	rosúvastatín AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosúvastatín C <sub>max</sub> 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosúvastatín C <sub>min</sub> ekki rannsakað  (hömlun OATP1B1/3, BCRP flutningspróteina)	Aðlagið gætilega rosúvastatínskammt og notið minnsta skammt sem þarf og hafið jafnframt eftirlit með öryggi þegar OLYSIO er gefið samhliða.
Pítavastatín Pravastatín	Ekki rannsakað. Búast er við hækkun á plasmabéttni pítavastatíns og pravastatíns.  (hömlun OATP1B1/3 flutningspróteina)	Aðlagið gætilega pítavastatín- og pravastatínskammt smám saman og notið minnsta skammt sem þarf og hafið jafnframt eftirlit með öryggi þegar OLYSIO er gefið samhliða.
Atorvastatín 40 mg	atorvastatín AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatín C <sub>max</sub> 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatín C <sub>min</sub> ekki rannsakað 2-OH-atorvastatín AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatín C <sub>max</sub> 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatín C <sub>min</sub> ekki rannsakað  (hömlun OATP1B1/3 flutningspróteina og/eða CYP3A4 ensíms)  Hækkun getur orðið á þéttni simeprevírs vegna hömlunar á OATP1B1 af völdum atorvastatíns.	Aðlagið gætilega atorvastatínskammt smám saman og notið minnsta skammt sem þarf og hafið jafnframt eftirlit með öryggi þegar OLYSIO er gefið samhliða.
Simvastatín 40 mg	simvastatín AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatín C <sub>max</sub> 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatín C <sub>min</sub> not studied simvastatín sýra AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatín sýra C <sub>max</sub> 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatín sýra C <sub>min</sub> ekki rannsakað  (hömlun OATP1B1 flutningspróteins og/eða CYP3A4 ensíms)	Aðlagið gætilega simvastatínskammt smám saman og notið minnsta skammt sem þarf og hafið jafnframt eftirlit með öryggi þegar OLYSIO er gefið samhliða.
Lóvastatín	Ekki rannsakað. Búist er við hækkun á plasmabéttni lóvastatíns.  (hömlun OATP1B1 flutningspróteins og/eða CYP3A4 ensíms)	Aðlagið gætilega lóvastatínskammt smám saman og notið minnsta skammt sem þarf og hafið jafnframt eftirlit með öryggi þegar OLYSIO er gefið samhliða.

Flúvastatín	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
<b>HORMÓNA GETNAÐARVARNARLYF</b>		
Etínýlestradíól og noretindron 0,035 mg einu sinni á dag/ 1 mg einu sinni á dag	etínýlestradíól AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etínýlestradíól C <sub>max</sub> 1,18 (1,09-1,27) ↑ etínýlestradíól 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) ↑	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Cíklóspórín 100 mg  Einstaklingsbundinn skammtur <sup>4</sup>	cíklóspórín AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ cíklóspórín C <sub>max</sub> 1,16 (1,07-1,26) ↑ cíklóspórín C <sub>min</sub> ekki rannsakað simeprevír AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑ <sup>5</sup> simeprevír C <sub>max</sub> 4,74 (3,12-7,18) ↑ <sup>5</sup> simeprevír C <sub>min</sub> ekki rannsakað <sup>5</sup>  (OATP1B1/3, P-gp og CYP3A4 hömlun af völdum cíklóspóríns)	Ekki er ráðlagt að gefa OLYSIO og cíklóspórín samhliða.
Tacrolímus 2 mg  Einstaklingsbundinn skammtur <sup>4</sup>	tacrolímus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ tacrolímus C <sub>max</sub> 0,76 (0,65-0,90) ↓ tacrolímus C <sub>min</sub> ekki rannsakað simeprevír AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ <sup>6</sup> simeprevír C <sub>max</sub> 1,79 (1,22-2,62) ↑ <sup>6</sup> simeprevír C <sub>min</sub> ekki rannsakað <sup>6</sup>  (OATP1B1 hömlun af völdum tacrolímus)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun hvors lyfs fyrir sig þegar OLYSIO er gefið samhliða tacrolímus. Ráðlagt er að fylgjast með blóðþéttni tacrolímus.
Sirolímus	Ekki rannsakað. Væg hækkun eða lækkun á plasmabéttni sirolímus getur komið fyrir.	Ráðlagt er að fylgjast með blóðþéttni sirolímus.
<b>STERK VERKJALYF</b>		
Metadon <sup>7</sup> 30-150 mg einu sinni á dag, einstaklingsbundinn skammtur	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) ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Búprenorfín Naloxón	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

<b>FOSFÓDIESTERASA-5-HEMLAR</b>		
Síldenafíl Tadalafíl Vardenafíl	Ekki rannsakað. Búast má við vægri hækkun á þéttni PDE-5-hemla.  (hömlun CYP3A4 ensíms í þörmum)  Væg hækkun getur orðið á þéttni simeprevírs vegna vægrar hömlunar á OATP1B1 af völdum síldenafíls.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun OLYSIO þegar það er gefið samhliða skömmtum af síldenafíli, vardenafíli, eða tadalafíli sem ætlaðir eru til meðferðar við rístruflunum.  Þörf getur verið á skammtaaðlögun PDE-5-hemilsins þegar OLYSIO er gefið samhliða síldenafíli eða tadalafíli sem gefið er stöðugt í skömmtum sem notaðir eru til meðferðar við lungnaháþrýstingi. Íhugið að hefja meðferð með minnsta skammti af PDE-5-hemlinum og aukið síðan skammt eftir þörfum með viðeigandi klínísku eftirliti.
<b>RÓANDI LYF/KVÍÐASTILLANDI LYF</b>		
Mídazólám <i>Til inntöku:</i> 0,075 mg/kg <i>Í bláæð:</i> 0,025 mg/kg	<i>Til inntöku:</i> mídazólám AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ mídazólám C <sub>max</sub> 1,31 (1,19-1,45) ↑ mídazólám C <sub>min</sub> ekki rannsakað  <i>Í bláæð:</i> mídazólám AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ mídazólám C <sub>max</sub> 0,78 (0,52-1,17) ↓ mídazólám C <sub>min</sub> ekki rannsakað  (væg hömlun CYP3A4 ensíms í þörmum)	Engin áhrif komu fram á plasmabéttni mídazóláms þegar það var gefið í bláæð þar sem simeprevír hamlar ekki CYP3A4 í lifur. Gæta verður varúðar þegar þetta lyf, sem er með þröng meðferðarmörk (narrow therapeutic index), er gefið til inntöku samhliða OLYSIO.
Tríazólám (til inntöku)	Ekki rannsakað. Búast má við vægri hækkun á þéttni tríazóláms.  (hömlun CYP3A4 ensíms í þörmum)	Gæta verður varúðar þegar þetta lyf, sem er með þröng meðferðarmörk, er gefið til inntöku samhliða OLYSIO.
<b>ÖRVANDI LYF</b>		
Metýlfenidat	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun



Átt örvarinnar ( $\uparrow$  = hækkun,  $\downarrow$  = lækkun,  $\leftrightarrow$  = engin breyting) fyrir sérhverja lyfjahvarfabreytu byggir á 90% öryggisbili hlutfalls margfeldismeðaltals (geometric mean ratio) innan ( $\leftrightarrow$ ), undir ( $\downarrow$ ) eða yfir ( $\uparrow$ ) 0,80-1,25 bilinu.

- <sup>1</sup> Þessi rannsókn á milliverkunum hefur verið gerð með stærri skammti en ráðlögðum skammti af simeprevíri til að meta hámarksáhrif á lyfið sem gefið var samhliða. Skammtaráðlegging á við um ráðlagðan skammt af simeprevíri sem er 150 mg einu sinni á dag.
  - <sup>2</sup> Samanburður byggður á eldri gögnum. Milliverkun milli simeprevírs og lyfsins var metin í undirannsókn innan 2. stigs rannsóknar hjá 22 sjúklingum með HCV-sýkingu.
  - <sup>3</sup> Í þessari rannsókn á milliverkunum var skammtur simeprevírs 50 mg þegar það var gefið í samsettri meðferð með darunavíri/ritonavíri, samanborið við 150 mg í hópnum sem fékk eingöngu meðferð með simeprevíri.
  - <sup>4</sup> Einstaklingsbundinn skammtur ákvarðaður af læknum, samkvæmt staðbundnum klínískum leiðbeiningum.
  - <sup>5</sup> Samanburður byggður á eldri gögnum. Bráðabirgðaniðurstöður úr 2. stigs rannsókn á 9 HCV sýktum sjúklingum eftir lifrarígræðslu.
  - <sup>6</sup> Samanburður byggður á eldri gögnum. Bráðabirgðaniðurstöður úr 2. stigs rannsókn á 11 HCV sýktum sjúklingum eftir lifrarígræðslu.
  - <sup>7</sup> Milliverkun milli simeprevírs og lyfsins var metin í lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum sem voru háðir ópíóíðum sem voru á stöðugri (stable) viðhaldsmeðferð með metadoni.
- \* Ketókónasól: beðið eftir nánari ATC flokkun.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Engar fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir hafa verið gerðar með simeprevíri hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). OLYSIO má einungis nota á meðgöngu eða hjá konum með barn á brjósti ef ávinningurinn réttlæti áhættuna. Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn.

Vegna þess að gefa verður OLYSIO ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C, eiga frábendingar og varúðarreglur fyrir þessi lyf einnig við um notkun þeirra í samsettri meðferð með OLYSIO (sjá kafla 4.3).

Sýnt hefur verið fram á marktæk vanskapandi/eða fósturvísiseyðandi áhrif hjá öllum dýrategundum sem voru útsettar fyrir ríbavírini. Gæta verður sérstaklega mikillar varúðar til að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkyns sjúklingum og konum sem karlkyns sjúklingar hafa kynmök við. Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri og konur á barneignaraldri sem karlkyns sjúklingar hafa kynmök við verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ríbavírini stendur og eftir að meðferð með ríbavírini lýkur í þann tíma sem tiltekinn er í samantekt á eiginleikum ríbavírins.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort simeprevír eða umbrotsefni þess skiljast út í brjótamjólk. Þegar það var gefið mjólkandi rottum kom simeprevír fram í plasma rottuunga sem voru á spena, sennilega vegna útskilnaðar simeprevírs í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbarn. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með OLYSIO.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif simeprevírs á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum sáust engin áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

OLYSIO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Samsett meðferð með OLYSIO ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C getur haft áhrif á hæfni sjúklinga til aksturs og stjórnunar véla. Vísað er í samantekt á eiginleikum þessara lyfja sem gefin eru samhliða varðandi möguleg áhrif þeirra á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt um öryggi

Heildaröryggi simeprevírs er byggt á upplýsingum frá 580 sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem fengu simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri með eða án ríbavírins (safnupplýsingar úr 2. stigs klínísku rannsókninni HPC2002 og 3. stigs klínísku rannsóknunum HPC3017 og HPC3018) og 1.486 sjúklingum með HCV af arfgerð 1, sem fengu simeprevír (eða lyfleysu) í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini (safnupplýsingar úr klínísku 2. stigs rannsóknunum C205 og C206 og klínísku 3. stigs rannsóknunum C208, C216 og HPC3007).

Öryggi simeprevírs er sambærilegt hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4 og arfgerð 1, þegar það er gefið annaðhvort í samsettri meðferð með sofosbuvíri eða í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini.

### *Simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri*

Öryggi simeprevírs í samsettri meðferð með sofosbuvíri hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 með eða án skorpulifrar, byggist á safnupplýsingum úr 2. stigs rannsókninni HPC2002 og 3. stigs rannsóknunum HPC3017 og HPC3018, sem náðu yfir 472 sjúklinga sem fengu simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri án ríbavírins (155, 286 og 31 sjúklingur fengu 8, 12 eða 24 vikna meðferð, talið í sömu röð) og 108 sjúklinga sem fengu simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri og ríbavírini (54 sjúklingar í hvorum hóp sem fengu 12 eða 24 vikna meðferð).

Alvarleiki meirihluta aukaverkana sem greint var frá var af 1. gráðu. Greint var frá 2. og 3. gráðu aukaverkunum hjá 3,5% (n = 10) og 0,3% (n = 1) sjúklinga, talið í sömu röð, sem fengu simeprevír í 12 vikur ásamt sofosbuvíri, ekki var greint frá 4. gráðu aukaverkunum. Hjá sjúklingum sem fengu simeprevír ásamt sofosbuvíri í 24 vikur var ekki greint frá neinum 2. eða 3. gráðu aukaverkunum; einn sjúklingur (3,2%) fékk 4. gráðu aukaverkun („hækkun bilirúbíns í blóði“). Ekki var greint frá alvarlegum aukaverkunum.

Algengustu aukaverkanirnar (tíðni  $\geq 5\%$  eftir 12 eða 24 vikna meðferð) voru útbrot, kláði, hægðatregða og ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

Einn sjúklingur í hópnum sem fékk meðferð í 12 vikur (0,3%) og enginn af sjúklingunum sem fengu meðferð í 24 vikur hætti meðferð vegna aukaverkana.

### *Simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini*

Öryggi simeprevírs í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1, byggist á safnupplýsingum úr 2. stigs rannsóknunum og 3. stigs rannsóknunum C205, C206, C208, C216 og HPC3007, sem náðu yfir 924 sjúklinga sem fengu simeprevír 150 mg einu sinni á dag í 12 vikur og 540 sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt peginterferon alfa og ríbavírini.

Í safnupplýsingum úr 3. stigs rannsóknunum var alvarleiki meirihluta aukaverkana sem greint var frá meðan á 12 vikna meðferð með simeprevíri stóð af 1. eða 2. gráðu. Greint var frá 3. og 4. gráðu aukaverkunum hjá 3,1% sjúklinga sem fengu simeprevír ásamt peginterferon alfa og ríbavírini samanborið við 0,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt peginterferon alfa og ríbavírini. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri (2 tilvik ljósnæmis sem kröfðust innlagnar á sjúkrahús) og engum þeirra sem fengu lyfleysu ásamt peginterferon alfa og ríbavírini.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá á fyrstu 12 vikum meðferðarinnar (tíðni  $\geq 5\%$ ) voru ógleði, útbrot, kláði, mæði, hækkun bilirúbíns í blóði og ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

Meðferð með simeprevíri var hætt vegna aukaverkana hjá 0,9% sjúklinga sem fengu simeprevír ásamt peginterferon alfa og ríbavírini.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir af völdum simeprevírs í samsettri meðferð með sofosbuvíri eða í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini hjá fullorðnum sjúklingum með HCV af arfgerð 1 eru taldar upp í töflu 5. Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

**Tafla 5: Aukaverkanir sem greindar hafa verið við notkun simeprevírs í samsettri meðferð með sofosbuvíri eða í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini<sup>1</sup>**

Líffæraflokkur Tíðniflokkur	simeprevír + sofosbuvír		simeprevír + peginterferon alfa + ríbavírinn N = 781
	12 vikur N = 286	24 vikur N = 31	
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:</i>			
mjög algengar			mæði*
<i>Meltingarferi:</i>			
mjög algengar			ógleði
algengar	hægðatregða	hægðatregða	hægðatregða
<i>Lifur og gall:</i>			
mjög algengar	hækkun bilirúbíns í blóði*	hækkun bilirúbíns í blóði*	hækkun bilirúbíns í blóði*
<i>Húð og undirhúð:</i>			
mjög algengar		útbrot*	útbrot*, kláði*
algengar	útbrot*, kláði*, ljósnæmisviðbrögð*	kláði*, ljósnæmisviðbrögð*	ljósnæmisviðbrögð*

<sup>1</sup> Simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri: safnupplýsingar úr rannsóknum HPC2002, HPC3017 og HPC3018 (12 vikur) eða rannsókn HPC2002 (24 vikur), simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini: safnupplýsingar úr 3. stigs rannsóknum C208, C216 og HPC3007 (fyrstu 12 vikur meðferðar).

\* sjá nánar í kaflanum hér að neðan.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Útbrot og kláði

Flest tilvik útbrot og kláða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með simeprevíri voru væg eða miðlung alvarleg (af 1. eða 2. gráðu).

Simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri: Útbrot komu fram hjá 8,0% og kláði hjá 8,4% sjúklinga sem fengu meðferð í 12 vikur samanborið við 12,9% og 3,2% eftir 24 vikur (allar gráður). Greint var frá 3. gráðu útbrotum hjá einum sjúklingi (0,3%; 12-vikna meðferðarhópur) sem varð til þess að hætta þurfti meðferð. Enginn sjúklinganna fékk 4. gráðu útbrot. Enginn sjúklinganna fékk 3. eða 4. gráðu kláða; enginn þurfti að hætta meðferð vegna kláða.

Í rannsókn HPC2002 var greint frá útbrotum (safnheiti) hjá 10,7% sjúklinga sem fengu simeprevír og sofosbuvír án ríbavírins í 12 vikur og 20,4% sjúklinga sem fengu simeprevír og sofosbuvír með ríbavírini í 12 vikur.

Simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini: Meðan á 12 vikna meðferð með simeprevíri stóð var greint frá útbrotum hjá 21,8% og kláða hjá 21,9% sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri, samanborið við útbrot hjá 16,6% og kláða hjá 14,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu (allar gráður; 3. stigs rannsóknir í heild). Þriðju gráðu útbrot eða kláði kom fyrir hjá 0,5% og 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri, talið í sömu röð. Meðferð með simeprevíri var stöðvuð vegna útbrot hjá 0,8% sjúklinga og vegna kláða hjá 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri, samanborið við stöðvun vegna útbrot hjá 0,3% og engum sjúklingi vegna kláða hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### *Hækkun bilirúbíns í blóði*

Greint hefur verið frá hækkun beins og óbeins bilirúbíns hjá sjúklingum sem fá simeprevír og voru flest tilvikin væg eða miðlungs alvarleg. Hækkun bilirúbíns var yfirleitt ekki tengd hækkun á lifrartransamínösum og bilirúbíngildin urðu eðlileg aftur eftir meðferðarlok.

Simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri: Greint var frá hækkun bilirúbíns í blóði hjá 1,0% sjúklinga sem fengu meðferð í 12 vikur, samanborið við 3,2% sjúklinga sem fengu meðferð í 24 vikur (allar gráður). Greint var frá 2. gráðu hækkun bilirúbíns hjá einum sjúklingi (0,3%) sem fékk meðferð í 12 vikur. Ekki var greint frá 3. gráðu hækkun. Hjá einum sjúklingi (3,2%) sem fékk meðferð í 24 vikur var greint frá 4. gráðu hækkun bilirúbíns. Enginn sjúklinganna hætti meðferð vegna hækkunar bilirúbíns.

Í rannsókn HPC2002 var greint frá aukningu bilirúbíns hjá 0% sjúklinga sem fengu simeprevír og sofosbuvír án ríbavírins í 12 vikur og 9,3% sjúklinga sem fengu simeprevír og sofosbuvír með ríbavírini í 12 vikur.

Simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini: Meðan á 12 vikna meðferð með simeprevíri stóð var greint frá hækkun bilirúbíns í blóði hjá 7,4% sjúklinga sem fengu simeprevír, samanborið við 2,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (allar gráður; 3. stigs rannsóknir í heild). Hjá 2% og 0,3% sjúklinganna sem fengu simeprevír var greint frá 3. eða 4. gráðu hækkun á bilirúbíni í blóði, talið í sömu röð (3. stigs rannsóknir í heild). Stöðvun meðferðar með simeprevíri vegna bilirúbínhækkunar í blóði kom mjög sjaldan fyrir (0,1%; n = 1).

### *Ljósnaemisviðbrögð*

Simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri: Greint var frá ljósnaemisviðbrögðum hjá 3,1% sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri í 12 vikur, samanborið við 6,5% hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 24 vikur (allar gráður). Í flestum tilvikum voru ljósnaemisviðbrögð væg (1. gráðu); greint var frá 2. gráðu ljósnaemisviðbrögðum hjá tveimur sjúklingum (0,7%) sem fengu meðferð í 12 vikur. Ekki var greint frá 3. eða 4. gráðu ljósnaemisviðbrögðum og enginn sjúklinganna hætti meðferð vegna ljósnaemisviðbragða.

Í rannsókn HPC2002 var greint frá ljósnaemisviðbrögðum (safnheiti) hjá 7,1% sjúklinga sem fengu simeprevír og sofosbuvír án ríbavírins í 12 vikur og 5,6% sjúklinga sem fengu simeprevír og sofosbuvír með ríbavírini í 12 vikur.

Simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini: Meðan á 12 vikna meðferð með simeprevíri stóð var greint frá ljósnaemisviðbrögðum hjá 4,7% sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri, samanborið við 0,8% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (allar gráður; 3. stigs rannsóknir í heild). Í flestum tilvikum voru ljósnaemisviðbrögð væg eða miðlungs alvarleg (1. eða 2. gráðu) hjá sjúklingum sem fengu simeprevír; hjá 0,3% sjúklinga sem fengu simeprevír komu fram alvarleg viðbrögð sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar (sjá kafla 4.4).

### *Mæði*

Simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini: Á fyrstu 12 vikum meðferðar með simeprevíri var greint frá mæði hjá 11,8% sjúklinga á meðferð með simeprevíri, samanborið við 7,6% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (allar gráður; 3. stigs rannsóknir í heild). Einungis var greint frá 1. og 2. gráðu tilvikum og ekkert tilvikanna leiddi til þess að meðferð með einhverju lyfjanna var hætt. Meðal sjúklinga á aldrinum > 45 ára var greint frá mæði hjá 16,4% sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og 9,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (allar gráður; 3 stigs rannsóknir í heild).

### *Hjartsláttartruflanir*

Hægsláttur hefur komið fram þegar OLYSIO er notað í samsettri meðferð með sofosbuvíri og samhliða amíódaróni (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

#### Simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á amýlasi og lípasi hafa sést hjá sjúklingum sem fá simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri (tafla 6). Hækkun á amýlasi og lípasi var tímabundin og yfirleitt væg eða miðlungsalvarleg. Hækkun á amýlasi og lípasi var ekki tengd brisbólgu.

**Tafla 6: Meðferðartengdar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður á amýlasi og lípasi hjá sjúklingum sem fengu simeprevír í 12 eða 24 vikur í samsettri meðferð með sofosbuvíri (12 vikur: sameinaðar rannsóknir HPC2002, HPC3017 og HPC3018; 24 vikur: rannsókn HPC2002)**

Rannsóknabreytur	WHO eitrunarviðmið <sup>1</sup>	12 vikur simeprevír + sofosbuvír N = 286 n (%)	24 vikur simeprevír + sofosbuvír N = 31 n (%)
Efnagreining			
Amýlasi			
Gráða 1	$\geq 1,1$ til $\leq 1,5$ x ULN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Gráða 2	$> 1,5$ til $\leq 2,0$ x ULN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Gráða 3	$> 2,0$ til $\leq 5,0$ x ULN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lípasi			
Gráða 1	$\geq 1,1$ til $\leq 1,5$ x ULN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Gráða 2	$> 1,5$ til $\leq 3,0$ x ULN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Gráða 3	$> 3,0$ til $\leq 5,0$ x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Gráða 4	$> 5,0$ x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> WHO alvarlegustu eitrunargráður 1 til 4  
ULN = Eðlileg efri gildi (Upper Limit of Normal)

#### Simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini

Enginn munur var hjá meðferðarhópunum tveimur á blóðrauða, daufkýrningum eða blóðflögum. Í töflu 7 eru óeðlilegar rannsóknaniðurstöður tilgreindar sem komu fram með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með simeprevíri en sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu, peginterferon alfa og ribavírini.

**Tafla 7: Meðferðartengdar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með simeprevíri ásamt peginterferon alfa og ribavírini (sameinaðar 3. stigs rannsóknir C208, C216 og HPC3007; fyrstu 12 vikur meðferðar)**

Rannsóknarstofubreytur	WHO eitrunarviðmið <sup>1</sup>	simeprevír + peginterferon alfa + ribavírinn N = 781 n (%)
Efnagreining		
Alkalískur fosfatasi		
Gráða 1	$\geq 1,25$ til $\leq 2,50$ x ULN	26 (3,3%)
Gráða 2	$> 2,50$ til $\leq 5,00$ x ULN	1 (0,1%)
Hækkun bilirúbíns í blóði		
Gráða 1	$\geq 1,1$ til $\leq 1,5$ x ULN	208 (26,7%)
Gráða 2	$> 1,5$ til $\leq 2,5$ x ULN	143 (18,3%)
Gráða 3	$> 2,5$ til $\leq 5,0$ x ULN	32 (4,1%)
Gráða 4	$> 5,0$ x ULN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> WHO alvarlegustu eitrunargráður 1 til 4  
ULN = Eðlileg efri gildi (Upper Limit of Normal)

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar sem eru einnig sýktir af HIV-1*

Öryggi simeprevírs í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini er sambærilegt milli sjúklinga sem eru sýktir af HCV af arfgerð 1, hvort sem er með eða án samhliða sýkingar af HIV-1.

#### *Asískir sjúklingar*

Öryggi OLYSIO 150 mg í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini í 3. stigs rannsókn hjá asískum sjúklingum í Kína og Suður-Kóreu er sambærilegt við aðra sjúklinga en asíska hjá samanlögðu þýði úr 3. stigs rannsóknum á heimsvísu, nema tíðnin fyrir „hækkun bilirúbíns í blóði“ var hærri (sjá töflu 8).

**Tafla 8: Hækkun bilirúbíns í blóði hjá asískum sjúklingum í 3. stigs rannsókninni HPC3005 borin saman við samanlagðar 3. stigs rannsóknirnar C208, C216 og HPC3007 hjá sjúklingum sem fengu simeprevír eða lyfleysu í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini (fyrstu 12 vikur meðferðar)**

Hækkun bilirúbíns í blóði	3. stigs rannsókn hjá asískum sjúklingum		Samanlagðar 3. stigs rannsóknir	
	simeprevír + peginterferon alfa + ríbavírinn N = 152 n (%)	lyfleysa + peginterferon alfa + ríbavírinn N = 152 n (%)	simeprevír + peginterferon alfa + ríbavírinn N = 781 n (%)	lyfleysa + peginterferon alfa + ríbavírinn N = 397 n (%)
Allar gráður	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Gráða 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Gráða 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Tengt brotthvarfi úr rannsókn	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Meðan á meðferð með simeprevíri ásamt peginterferon alfa og ríbavírini stóð, voru hækkanir á beinu og óbeinu bilirúbíni yfirleitt ekki tengdar hækkun á lifrartransamínösum og gildin urðu eðlileg aftur eftir meðferðarlok.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Útsetning fyrir simeprevíri er marktækt meiri hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Fram kom tilhneiging til hærri tíðni hækkunar á bilirúbínþéttni með aukinni útsetningu fyrir simeprevíri í plasma. Engar aukaverkanir á lifur komu í ljós í tengslum við þessa hækkun á bilirúbínþéttni. Eftir markaðssetningu hefur þó verið greint frá skertri lifrarstarfsemi og lifrabílu meðan á samsettri meðferð með OLYSIO stendur (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá hærri tíðni blóðleysis hjá sjúklingum með langt gengna bandvefsmýndun sem fá simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun simeprevírs hjá mönnum. Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sem fengu stakan skammt allt að 600 mg eða daglegan skammt allt að 400 mg í 5 daga, og hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum sem fengu 200 mg á dag í 4 vikur, voru aukaverkanir í samræmi við þær sem komu fram við ráðlagðan skammt í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Ekkert sérstakt mótefni er til við ofskömmun OLYSIO. Ef til ofskömmunar af OLYSIO kemur er ráðlagt að grípa til venjulegra stuðningsúrreæða og fylgjast með klínísku ástandi sjúklingsins.

Simeprevír er mikið próteinbundið, þess vegna er ólíklegt að skilunarmeðferð fjarlægji simeprevír svo nokkru nemi (sjá kafla 5.2).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: veirusýkingarlyf til altækrar notkunar, veirusýkingalyf með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AE14.

#### Verkunarháttur

Simeprevír er sértækur hemill á HCV NS3/4A serín próteasa, sem er nauðsynlegur fyrir eftirmyndun veira. Í lífefnafræðilegri greiningu hamlaði simeprevír próteinsundrandi virkni raðbrigða HCV NS3/4A próteasa af arfgerð 1a og 1b, miðgildi  $K_i$  var 0,5 nM fyrir arfgerð 1a og 1,4 nM fyrir arfgerð 1b.

#### Andveiruvirkni *in vitro*

Miðgildi  $EC_{50}$  var 9,4 nM (7,05 ng/ml) og miðgildi  $EC_{90}$  var 19 nM (14,25 ng/ml) fyrir simeprevír gegn eftirmyndunareiningu HCV af arfgerð 1b. Blendingseftirmyndunareiningar með NS3 raðir af arfgerð 1a og arfgerð 1b frá sjúklingum með HCV sem höfðu ekki fengið próteasahemla áður leiddi til 1,4 (N = 78) og 0,4 (N = 59) miðgildis margfeldis breytinga (FC (median fold change)) á simeprevír  $EC_{50}$  gildum samanborið við eftirmyndunareiningu af arfgerð 1b. Einangraðar arfgerðir 1a og 1b með Q80K fjölbreytni (polymorphism) í upphafi leiddu til FC 11 (N = 33) á  $EC_{50}$  fyrir simeprevír fyrir arfgerð 1a og 8,4 (N = 2) fyrir arfgerð 1b. Miðgildi FC fyrir simeprevír gegn einangruðum stofnum við grunnlínu af arfgerð 2 var 25 (N = 4) og arfgerð 3 var 1,014 (N = 2). Miðgildi FC fyrir simeprevír gegn einangruðum stofnum við grunnlínu af arfgerð 4a var 0,5 (N = 38), arfgerð 4d var 0,4 (N = 24) og annarri arfgerð 4 var 0,8 (N = 29). Þegar 50% sermi úr mönnum var til staðar minnkuðu áhrif simeprevírs á eftirmyndun 2,4-falt. *In vitro* leiddi samsett meðferð simeprevírs og interferons, ríbavírins, NS5A- eða NS5B-hemla til viðbótar- eða samlegðaráhrifa.

#### Andveiruvirkni *in vivo*

Upplýsingar um skammtímameðferð með simeprevíri úr rannsóknum C201 (arfgerð 1) og C202 (arfgerð 2, 3, 4, 5 og 6) hjá sjúklingum sem fengu 200 mg af simeprevíri einu sinni á dag í 7 daga eru sýndar í töflu 9.

**Tafla 9: Andveiruvirkni einlyfjameðferðar með simeprevíri 200 mg (rannsóknir C201 og C202)**

Arfgerð	Meðal (staðalskekkja) breyting á HCV RNA eftir 7/8 daga ( $\log_{10}$ a.e./ml)
Arfgerð 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Arfgerð 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Arfgerð 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Arfgerð 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Arfgerð 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Arfgerð 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Ónæmi

##### Ónæmi í frumuræktun

Ónæmi fyrir simeprevíri var einkennandi hjá frumum sem innihalda eftirmyndunareiningu HCV af arfgerð 1a og 1b. 96% af simeprevír-völdum endurmyndunareiningum af arfgerð 1 var með eina eða fleiri amínósýruútskiptingu í NS3 próteasastöðum 43, 80, 155, 156 og/eða 168, útskiptingu í NS3 stöðu D168 var algengust (78%). Auk þess var ónæmi fyrir simeprevíri metið með greiningu hjá HCV endurmyndunareiningum af arfgerð 1a og 1b þar sem notuð var aðferðin „site-directed mutants“ ásamt blendingseftirmyndunareiningum með NS3 röðum sem eru raktar til klínískra einangraðra stofna.

Amínósýruútskiptingar í NS3 stöðu 43, 80, 122, 155, 156 og 168 drógu *in vitro* úr virkni simeprevírs. Útskiptingar eins og D168V eða A og R155K tengdust yfirleitt mjög minnkuðu næmi fyrir simeprevíri *in vitro* (FC í EC<sub>50</sub> > 50), meðan aðrar útskiptingar t.d. Q80K eða R, S122R og D168E sýndulftíð ónæmi *in vitro* (FC í EC<sub>50</sub> á bilinu 2 og 50). Aðrar útskiptingar t.d. Q80G eða L, S122G, N eða T drógu ekki úr virkni simeprevírs (FC í EC<sub>50</sub> ≤ 2). Amínósýruútskiptingar í NS3 stöðum 80, 122, 155 og/eða 168 tengdust minni háttar ónæmi fyrir simeprevíri *in vitro* þegar þær voru einar til staðar en drógu úr virkni simeprevírs meira en 50-falt þegar þær voru til staðar ásamt fleiri.

#### Ónæmi í klínískum rannsóknum

Í safngreiningu sjúklinga sem fengu 150 mg af simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbvírini og náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun í 2. og 3. stigs klínísku samanburðarrannsóknunum (rannsóknir C205, C206, C208, C216, HPC3007) komu amínósýruútskiptingar í ljós í NS3 stöðum 80, 122, 155 og/eða 168 hjá 180 sjúklingum af 197 (91%). D168V og R155K útskiptingarnar einar sér eða ásamt öðrum stökkbreytingum á þessum stöðum voru algengastar (tafla 8). Í greiningu á eftirmyndun í frumuræktun hefur komið fram að flestar þessar útskiptingar draga úr and-HCV virkni simeprevírs.

Ákveðið mynstur meðferðartengdra amínósýruútskiptinga, sértækt fyrir undirgerð HCV af arfgerð 1, kom fram hjá sjúklingum sem náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun. Sjúklingar með HCV af arfgerð 1a voru aðallega með R155K eingöngu eða ásamt amínósýruútskiptingum í NS3 stöðum 80, 122 og/eða 168, en sjúklingar með HCV af arfgerð b voru yfirleitt með D168V amínósýruútskiptingu (tafla 10). Hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a með Q80K amínósýruútskiptingu við grunnlínu var við meðferðarrest oftast um R155K útskiptingu að ræða.

**Tafla 10: Meðferðartengdar amínósýruútskiptingar úr 2. og 3. stigs rannsóknum: sjúklingar sem náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun með 150 mg simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbvírini**

Amínósýruútskiptingar á NS3	Allar HCV arfgerðir N = 197 % (n)	Arfgerð 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Arfgerð 1b N = 81 % (n)
Hvaða útskipting sem er í NS3 stöðum 43, 80, 122, 155, 156 eða 168 <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 <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Minna en 10%	Minna en 10%	Minna en 10%

<sup>1</sup> Getur falið í sér nokkra sjúklinga með HCV hvorki af arfgerð 1a né 1b.

<sup>2</sup> Stök eða ásamt öðrum útskiptingum (þ.m.t. blönduð afbrigði).

<sup>3</sup> Útskiptingar sem koma eingöngu fram með öðrum útskiptingum á NS3 stöðu 80, 122, 155 og/eða 168, einu svæði eða fleiri.

<sup>4</sup> Sjúklingar með þessar samsetningar eru einnig taldir með í öðrum lýsingum á útskiptingum. X stendur fyrir fjölmargar amínósýrur. Aðrar tvö- eða þrefaldar stökkbreytingar voru sjaldgæfari.

<sup>5</sup> Tveir sjúklingar voru með eina útskiptingu I170T.

Athugið, breytingar í NS3 stöðu 43 og 156 sem tengjast minnkaðri virkni simeprevírs *in vitro* höfðu ekki komið í ljós við meðferðarrest.

Í rannsókn HPC3011 hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4, voru 28 af 32 (88%) sjúklingum sem náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun með amínósýruútskiptingar sem komu fram á NS3 stöðu 80, 122, 155, 156 og/eða 168 (aðallega útskiptingar í stöðu 168; 24 af 32 [75%] sjúklingum), svipaðar amínósýruútskiptingum sem komu fram hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerð 1.



Hjá meirihluta sjúklinga með HCV af arfgerð 1 sem fengu simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri (með eða án ribavírins) í 12 eða 24 vikur sem náðu ekki viðvarandi veirufraðilegri svörun af veirufraðilegum orsökum og með fyrirbyggjandi raðgreiningarupplýsingar höfðu NS3 amínósýruútskiptingar komið fram í stöðu 168 og/eða R155K: 5 af 6 sjúklingum í rannsókn HPC2002, 1 af 3 sjúklingum í rannsókn HPC3017 og 11 af 13 sjúklingum í rannsókn HPC3018. NS3 amínóútskiptingarnar sem höfðu komið fram voru svipaðar þeim sem sástu hjá sjúklingum sem náðu ekki viðvarandi veirufraðilegri svörun eftir simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini. Engar NS5B amínósýruútskiptingar sem tengdust ónæmi fyrir sofosbuvíri komu fram hjá sjúklingum sem náðu ekki viðvarandi veirufraðilegri svörun eftir simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri (með eða án ribavírins) í 12 eða 24 vikur.

#### *Varanleiki ónæmistengdra útskiptinga*

Varanleiki NS3 amínósýruútskiptinga, sem ollu ónæmi fyrir simeprevíri, var metinn í kjölfar meðferðarþrests.

Í safngreiningu á sjúklingum sem fengu 150 mg simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini í 2. og 3. stigs samanburðarrannsóknunum kom í ljós að afbrigði sem voru ónæm fyrir simeprevíri voru ekki lengur greinanleg hjá 90 af 180 sjúklingum (50%) í lok rannsóknanna eftir 28 vikna (miðgildi) eftirfylgni (á bilinu 0-70 vikur). Hjá 32 af 48 sjúklingum (67%) með staka D168V útskiptingu og hjá 34 af 66 sjúklingum (52%) með staka R155K útskiptingu var ekki unnt að greina viðkomandi afbrigði í lok rannsóknanna.

Upplýsingar úr yfirstandandi langtímaeftirfylgnirannsókn (rannsókn HPC3002) hjá sjúklingum sem náðu ekki viðvarandi veirufraðilegri svörun eftir meðferð með simeprevíri í undangenginni 2. stigs rannsókn sýndi að hjá 70% (16/23) þessara sjúklinga var ekki lengur hægt að greina stökkbreytingar eftir að miðgildi 88 vikna eftirfylgni (á bilinu 47-147 vikur).

Klínísk áhrif til langs tíma vegna tilkomu eða varanleika ónæmis fyrir simeprevíri sem tengist amínósýruútskiptingum er ekki þekkt.

#### *Áhrif HCV fjölbreytni (polymorphisms) við grunnlínu á meðferðarsvörun*

Greining var gerð til þess að kanna tengsl sjálfsprottinna (naturally-occurring) NS3/4A amínósýruútskiptinga (fjölbreytni) við grunnlínu og meðferðarárangurs.

Fjölbreytni við grunnlínu í NS3 stöðum 43, 80, 122, 155, 156, og/eða 168, sem tengdist minnkaðri virkni simeprevírs *in vitro*, var yfirleitt sjaldgæf (1,3%) hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 (n = 2.007; sameinaðar 2. og 3.stigs rannsóknir með simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini), fyrir utan útskiptingu Q80K hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a sem sást hjá 30% af sjúklingum með HCV af arfgerð 1a og 0,5% hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1b. Í Evrópu var tíðnin lægri, 19% (73/377) hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a og 0,3% (3/877) hjá sjúklingum með arfgerð 1b.

Q80K fjölbreytni sást ekki hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 4.

Tilvist Q80K við grunnlínu tengdist lægri tíðni viðvarandi veirufraðilegrar svörunar hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1a sem fengu simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ribavírini (töflur 19, 21 og 22).

#### Krossónæmi

Komið hefur í ljós að nokkrar NS3 amínósýruútskiptingarnar sem greindust hjá sjúklingum sem fengu meðferð með simeprevíri og náðu ekki viðvarandi veirufraðilegri svörun í klínískum rannsóknum (t.d. R155K) draga úr HCV andveiruvirkni telaprevírs, boceprevírs og annarra NS3/4A próteasahemla. Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif fyrri útsetningar fyrir simeprevíri hjá sjúklingum sem náðu ekki viðvarandi veirufraðilegri svörun á virkni meðferðar sem byggist á HCV NS3/4A próteasahemlum. Klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir um verkun simeprevírs hjá sjúklingum með sögu um útsetningu fyrir NS3/4A próteasahemlunum telaprevíri og boceprevíri.

Ekki er búist við krossónæmi milli andveirulyfja með beina verkun með mismunandi verkunarhátt. Þau afbrigði sem eru ónæg fyrir simeprevíri og hafa verið rannsökuð eru áfram næm fyrir dæmigerðum HCV pólýmerasahemlum, bæði sem eru nukleósíð og ekki nukleósíð, og NS5A-hemlum. Afbrigði með amínósýruútskiptingum sem hafa í för með sér minnkað næmi fyrir NS5A-hemlum (L31F/V, Y93C/H), nukleósíðpólýmerasahemlum (S282T) og pólýmerasahemlum sem eru ekki nukleósíð (C316N, M414I/L, P495A) voru áfram næm fyrir simeprevíri *in vitro*.

#### Verkun og öryggi

Viðvarandi veirufraðileg svörun (SVR (sustained virologic response)) var fyrsti endapunktur og var skilgreind sem HCV RNA minna en lægri mælanleg mörk (LLOQ) greinanlegt eða ógreinanlegt 12 vikum (SVR12) eða 24 vikum (SVR24) eftir áætluð meðferðarlok (rannsóknir C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 og HPC3011) eða eftir raunveruleg meðferðarlok (rannsóknir HPC2014, HPC3017, HPC3018 og HPC3021) (LLOQ 25 a.e./ml og magngreiningarmörk 15 a.e./ml, nema í rannsóknum HPC2014 og HPC3021 þar sem LLOQ og magngreiningarmörk voru 15 a.e./ml).

Sjúklingar voru með tempraðan (compensated) lifrarsjúkdóm (þ.m.t. skorpulifur), HCV RNA minnst 10.000 a.e./ml og vefjameinafræðilegar niðurstöður samræmdust langvinnri lifrabólgu C (ef þær lágu fyrir).

#### Simeprevír í samsettri meðferð með sofosbuvíri

Verkun simeprevírs (150 mg einu sinni á sólarhring) sem hluti af meðferð án interferons (sofosbuvír, 400 mg einu sinni á sólarhring) var metin hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 eða 4 sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndum sjúklingum (eftir fyrri meðferð sem byggðist á interferon) (tafla 11).

**Tafla 11: Rannsóknir á simeprevír + sofosbuvír: þátttakendur og yfirlit yfir rannsóknarsnið**

Rannsókn <sup>1</sup>	Þátttakendur	Fjöldi sjúklinga	Yfirlit yfir rannsóknarsnið
HPC3017 (OPTIMIST-1; 3. stigs)	Arfgerð 1, hafa ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndir <sup>2</sup> , án skorpulifrar	310	8 eða 12 vikur SMV + sofosbuvír
HPC3018 (OPTIMIST-2; 3. stigs)	Arfgerð 1, hafa ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndir <sup>2</sup> , með starfhæfa skorpulifur	103	12 vikur SMV + sofosbuvír
HPC2002 (COSMOS; 2. stigs)	Arfgerð 1, hafa ekki fengið meðferð áður eða hafa ekki svarað meðferð <sup>3</sup> , með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	167	12 eða 24 vikur SMV + sofosbuvír, með eða án ríbavírins <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; 2. stigs)	Arfgerð 4, hafa ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndir <sup>2</sup> , með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	63	<u>sjúklingar án skorpulifrar</u> : 8 eða 12 vikur SMV + sofosbuvír; <u>sjúklingar með skorpulifur</u> : 12 vikur SMV + sofosbuvír
HPC3021 (PLUTO; 3. stigs)	Arfgerð 4, hafa ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndir <sup>2</sup> , með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	40	12 vikur SMV + sofosbuvír

SMV = simeprevír.

<sup>1</sup> Opin, slembuð fyrir utan rannsóknir HPC3018 og HPC3021 sem voru stakarma og rannsókn HPC2014 sem var að hluta til slembuð.

<sup>2</sup> Felur í sér þá sem fengu bakslag, þá sem sýndu hlutasvörun og enga svörun við fyrri meðferð með interferon (pegýleruðu eða ekki pegýleruðu), með eða án ríbavírins

<sup>3</sup> Fyrri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini.

<sup>4</sup> Ríbavírinn tvisvar á dag, byggt á líkamsþyngd samkvæmt samantekt á eiginleikum ríbavírins.

Verkun hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1

OPTIMIST-1 og OPTIMIST-2

Í rannsóknum HPC3017 (OPTIMIST-1) og HPC3018 (OPTIMIST-2) fengu sjúklingar simeprevír + sofosbuvír í 8 vikur (HPC3017 eingöngu) eða 12 vikur (HPC3017 og HPC3018) (sjá töflu 11). Í rannsókn HPC3017 voru sjúklingar án skorpulifrar; í rannsókn HPC3018 voru sjúklingar með skorpulifur (tafla 12).

**Tafla 12: Lýðfræðilegar upplýsingar og upphafseinkenni (rannsókn HPC3017 og HPC3018)**

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Aldur (ár)		
miðgildi (á bilinu)	56 (19-70)	58 (29-69)
% eldri en 65 ára	6%	6%
Karlar	55%	81%
Kynþáttur		
Hvítur	80%	81%
Svartir Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	18%	19%
Rómanskur uppruni	16%	16%
Líkamsþyngdarstuðul $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	34%	40%
Miðgildi HCV RNA gildis ( $\log_{10}$ a.e./ml) við upphaf	6.8	6.8
Staða skorpulifrar		
án skorpulifrar	100%	0%
með skorpulifur	0%	100%
Meðferðasaga		
hafa ekki fengið meðferð áður	70%	49%
meðferðareyndir <sup>1</sup>	30%	51%
IL28B arfgerð		
CC	27%	28%
ekki-CC	73%	72%
HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni við upphaf við HCV af arfgerð 1a		
HCV af arfgerð 1a	75%	70%
með Q80K	41%	47%
HCV af arfgerð 1b	25%	30%

<sup>1</sup> Felur í sér þá sem fengu bakslag, þá sem sýndu hlutasvörun og enga svörun við fyrri meðferð með interferon (pegýleruðu eða ekki pegýleruðu), með eða án ríbavírins og sjúklingar með óþol fyrir interferon.

Heildartíðni SVR12 hjá sjúklingum án skorpulifrar sem fengu simeprevír + sofosbuvír í 8 vikur var 83% (128/155). Allir sjúklingarnir sem náðu ekki SVR12 fengu veirubakslag (17%; 27/155). Svörunarhlutfall hjá sjúklingum með eða án skorpulifrar sem fengu simeprevír + sofosbuvír í 12 vikur er sýnt í töflu 13.

**Tafla 13: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem fengu simeprevír + sofosbuvír í 12 vikur (rannsókn HPC3017 og HPC3018)**

Meðferðarárangur	Sjúklingar án skorpulifrar N = 155 % (n/N)	Sjúklingar með skorpulifur N = 103 % (n/N)
<b>SVR12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Árangur hjá sjúklingum án SVR12</b>		
Meðferðarrestur á meðferðartíma <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Veirubakslag <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Tíðni SVR12 hjá völdum undirhópum</b>		
Meðferðasaga		
hafa ekki fengið meðferð áður	97% (112/115)	88% (44/50)
meðferðareyndir <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)

HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a við upphaf		
Arfgerð 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
með Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
án Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Arfgerð 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

- <sup>1</sup> Fremri viðmið og eldri viðmið (eldra hlutfall SVR fyrir viðurkennda samsetta meðferð með andveirulyfi með beina verkun og peginterferon alfa og ríbavírinn).
- <sup>2</sup> Af 3 sjúklingum með meðferðarrest á meðferðartíma urðu 2 sjúklingar fyrir veirugegnumbroti og 1 sjúklingur hætti meðferð snemma vegna aukaverkunar.
- <sup>3</sup> Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt (eða óstaðfest greinanlegt) HCV RNA við meðferðarlok
- <sup>4</sup> Felur í sér sjúklinga sem hafa fengið bakslag eftir fyrri meðferð, sjúklinga sem svöruðu að hluta og sjúklinga sem svöruðu ekki fyrri meðferð með interferon (pegýleruðu eða ekki pegýleruðu), með eða án ríbavírins.

## COSMOS

Í rannsókn HPC2002 (COSMOS) fengu sjúklingar, sem hafa ekki svarað meðferð með METAVIR bandvefsmýndunarskor F0-F2, eða sem hafa ekki fengið meðferð áður og sjúklingar sem hafa ekki svarað meðferð áður með METAVIR bandvefsmýndunarskor F3-F4 og tempraðan lifrarsjúkdóm, simeprevír + sofosbuvír, með eða án ríbavírins í 12 eða 24 vikur (sjá töflu 11). Hjá sjúklingunum 167 í rannsókn HPC2002 var miðgildi aldurs 57 ár (á bilinu 27 til 70 ár; 5% voru eldri en 65 ára); 64% voru karlar; 81% voru hvítir, 19% svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna; og 21% af rómönskum uppruna, 37% voru með líkamsþyngdarstuðul  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; miðgildi HCV RNA grunnildis var 6,7 log<sub>10</sub> a.e./ml; 75% voru ekki með skorpulífur (METAVIR bandvefsmýndunarskor F0-3) og 25% voru með skorpulífur (METAVIR bandvefsmýndunarskor F4); 78% voru með HCV af arfgerð 1a og af þeim voru 45% með Q80K fjölbreytni við grunnlínu og 22% voru með HCV af arfgerð 1b; 86% voru ekki með CC *IL28B* samsætur (CT eða TT); 76% höfðu ekki svarað fyrri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírinni og 24% höfðu ekki fengið meðferð áður.

Tafla 14 sýnir svörunarhlutfall hjá sjúklingum án skorpulífrar (METAVIR skor F0-3) sem fá simeprevír +sofosbuvír með eða án ríbavírins í 12 vikur. Framlengd meðferð í 24 vikur jók ekki svörunarhlutfall miðað við 12 vikna meðferð. Notkun ríbavírins og staða fyrir meðferð (sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður og sjúklingar sem svöruðu ekki meðferð) hafði ekki áhrif á meðferðarárangur. Heildartíðni SVR12 var svipuð hjá sjúklingum sem fengu simeprevír + sofosbuvír með eða án ríbavírins. Svörunarhlutfall hjá sjúklingum með skorpulífur (METAVIR skor F4) sem fengu simeprevír + sofosbuvír í 12 eða 24 vikur er sýnt í töflu 15.

**Tafla 14: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 án skorpulífrar sem fengu simeprevír + sofosbuvír, með eða án ríbavírins í 12 vikur (rannsókn HPC2002)**

Meðferðarárangur	simeprevír + sofosbuvír	simeprevír + sofosbuvír + ríbavírinn
	N = 21 % (n/N)	N = 43 % (n/N)
<b>SVR12</b>	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Árangur hjá sjúklingum án SVR12</b>		
Meðferðarrestur á meðferðartíma	0% (0/21)	0% (0/43)
Veirubakslag <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

- <sup>1</sup> Í útreikningi á tíðni veirufræðilegs bakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við meðferðarlok og minnst eitt mat á HCV RNA við eftirfylgni.

**Tafla 15: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 með skorpulifur sem fengu simeprevír + sofosbuvír, með eða án ríbavírins, í 12 eða 24 vikur (rannsókn HPC2002)**

Meðferðarárangur	12 vikur		24 vikur	
	simeprevír + sofosbuvír  N = 7 % (n/N)	simeprevír + sofosbuvír + ríbavírinn N = 11 % (n/N)	simeprevír + sofosbuvír  N = 10 % (n/N)	simeprevír + sofosbuvír + ríbavírinn N = 13 % (n/N)
<b>SVR12</b>	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Árangur hjá sjúklingum án SVR12</b>				
Meðferðarrestur á meðferðartíma <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Veirubakslag <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Eini sjúklingurinn sem varð fyrir meðferðarrestri á meðferðartíma hætti meðferð snemma vegna aukaverkunar.

<sup>2</sup> Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við meðferðarlok og minnst eitt mat á HCV RNA við eftirfylgni.

#### *Verkun hjá fullorðnum með HCV af arfgerð 4*

Í rannsókn HPC2014 (OSIRIS) fengu sjúklingar simeprevír + sofosbuvír í 8 vikur (sjúklingar án skorpulifrar) eða 12 vikur (sjúklingar með eða án skorpulifrar) (sjá töflu 11). Miðgildisaldur 63 sjúklinga sem tóku þátt var 51 ár (á bilinu 24 til 68 ár, 2% voru eldri en 65 ára); 54% voru karlar; 43% voru með líkamsþyngdarstuðul  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; miðgildi HCV RNA við upphaf var 6,01 log<sub>10</sub> a.e./ml; 37% voru með skorpulifur; 30% voru með HCV af arfgerð 4a, og 56% HCV af arfgerð 4c eða 4d; 79% voru ekki með CC *IL28B* samsætur (CT eða TT); 52% höfðu ekki fengið meðferð áður og 48% voru meðferðareyndir.

Í rannsókn HPC3021 (PLUTO) fengu sjúklingar simeprevír + sofosbuvír í 12 vikur (sjá töflu 11). Miðgildisaldur 40 sjúklinga sem tóku þátt var 51 ár (á bilinu 29 til 69 ár; 5% voru eldri en 65 ára); 73% voru karlar; 18% voru með líkamsþyngdarstuðul  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; miðgildi HCV RNA við upphaf var 6,35 log<sub>10</sub> a.e./ml; 18% voru með skorpulifur; 25% voru með HCV af arfgerð 4a, og 73% HCV af arfgerð 4d; 85% voru ekki með CC *IL28B* samsætur (CT eða TT); 33% höfðu ekki fengið meðferð áður og 68% voru meðferðareyndir.

SVR12 heildarhlutfall hjá sjúklingum án skorpulifrar sem fengu simeprevír + sofosbuvír í 8 vikur var 75% (15/20); allir sjúklingarnir sem náðu ekki SVR12 fengu veirubakslag (25%; 5/20). Allir sjúklingar með eða án skorpulifrar sem fengu simeprevír + sofosbuvír í 12 vikur náðu SVR12 (tafla 16).

**Tafla 16: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4 sem fengu simeprevír + sofosbuvír í 12 vikur (rannsókn HPC2014 og HPC3021)**

Meðferðarárangur	Rannsókn HPC2014 N = 43 % (n/N)	Rannsókn HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
án skorpulifrar	100% (20/20)	100% (33/33)
með skorpulifur	100% (23/23)	100% (7/7)

#### *Simeprevír í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini*

Verkun simeprevírs í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini var metin hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 eða 4, með eða án HIV-1 samhliða sýkingar, sem hafa ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndir (eftir fyrri meðferð sem byggðist á interferon) (töflur 17 og 18).

**Tafla 17: Rannsóknir með simeprevíri + peginterferon alfa + ríbavírini: þátttakendur og yfirlit yfir rannsóknarsnið**

Rannsókn <sup>1</sup>	Þátttakendur	Fjöldi sjúklinga	Yfirlit yfir rannsóknarsnið
C208 - C216 (QUEST-1 og QUEST-2; 3. stigs)	Arfgerð 1, sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður, með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	785	SMV + peg-IFN-alfa + RBV í 12 vikur, síðan peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> í 12 eða 36 vikur; <u>viðmiðunarhópur</u> : lyfleysa + peg-IFN-alfa + RBV í 48 vikur
HPC3007 (PROMISE; 3. stigs)	Arfgerð 1, fyrri meðferð brást <sup>2</sup> , með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	393	
C206 (ASPIRE; 2. stigs)	Arfgerð 1, meðferðareyndir <sup>4</sup> sjúklingar, með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	462	SMV í 12, 24 eða 48 vikur ásamt peg-IFN-alfa + RBV í 48 vikur; <u>viðmiðunarhópur</u> : lyfleysa + peg-IFN-alfa + RBV í 48 vikur
C212 (3. stigs)	Arfgerð 1, hafa ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndir <sup>4</sup> , sjúklingar með HCV/HIV-1 samhliða sýkingu, með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	106	<u>sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður eða hafa fengið bakslag, án skorpulifrar</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV í 12 vikur, síðan peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> í 12 eða 36 vikur <u>sjúklingar sem hafa ekki svarað fyrri meðferð (svarað að hluta og hafa ekki svarað) án skorpulifrar og allir sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður og meðferðareyndir sjúklingar með skorpulifur</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV í 12 vikur, síðan peg-IFN-alfa + RBV í 36 vikur
HPC3011 (RESTORE; 3. stigs)	Arfgerð 4, hafa ekki fengið meðferð áður eða meðferðareyndir <sup>4</sup> sjúklingar, með starfhæfa skorpulifur eða án skorpulifrar	107	<u>sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður eða hafa fengið bakslag</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV í 12 vikur, síðan peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> í 12 eða 36 vikur <u>sjúklingar sem hafa ekki svarað fyrri meðferð (svarað að hluta og hafa ekki svarað)</u> : SMV + peg-IFN-alfa + RBV í 12 vikur, síðan peg-IFN-alfa + RBV í 36 vikur

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ríbavírinn (ríbavírinn tvisvar á dag, byggt á líkamsþyngd samkvæmt samantekt á eiginleikum ríbavírins); SMV = simeprevír.

<sup>1</sup> Tvíblind, slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu fyrir utan rannsóknir C212 og HPC3011 sem eru opnar, stakarma.

<sup>2</sup> Bakslag eftir fyrri meðferð sem byggist á interferon.

<sup>3</sup> Heildarmeðferðarlengd með peg-IFN-alfa og RBV tók mið af svörum. Áætluð heildarmeðferðarlengd HCV meðferðar var 24 vikur ef eftirfarandi viðmiðum varðandi svörunarmiðaða meðferð samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni var náð: HCV RNA < 25 a.e./ml greinanlegt eða ógreinanlegt í viku 4 OG ógreinanlegt HCV RNA í viku 12. Reglum um stöðvun HCV-meðferðar var fylgt til að tryggja að sjúklingar með ófullnægjandi veirusvörun á meðferðartíma hættu meðferðinni tímanlega.

<sup>4</sup> Felur í sér þá sem fengu bakslag, þá sem svöruðu að hluta og svöruðu ekki fyrir meðferð með peginterferon og ríbavírini.

**Tafla 18: Rannsóknir með simeprevíri + peginterferon alfa + ríbavírini: lýðfræðilegar upplýsingar og upphafseinkenni**

	Sameinaðar C208 og C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212 <sup>1</sup> N = 106	HPC3011 N = 107
<b>Aldur (ár)</b>					
miðgildi (á bilinu)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% eldri en 65 ára	2%	3%	3%	2%	5%
Karlar	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Kynþáttur</b>					
Hvítur	91%	94%	93%	82%	72%
Svartir Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	7%	3%	5%	14%	28%
Asískur uppruni	1%	2%	2%	1%	-
Rómanskur uppruni	17%	7%	-	6%	7%
Líkamsþyngdarstuðull $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	23%	26%	25%	12%	14%
Gildi HCV RNA við upphaf $> 800,000 \text{ a.e./ml}$	78%	84%	86%	86%	60%
<b>METAVIR bandvefsmýndunarskor</b>					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>IL28B arfgerð</b>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a</b>					
HCV af arfgerð 1a með Q80K	48%	42%	41%	82%	-
HCV af arfgerð 1b	34%	31%	27%	34%	-
HCV af arfgerð 4a - 4d	51%	58%	58%	17%	-
	-	-	-	-	42% - 24%
<b>Meðferðasaga</b>					
Hafa ekki fengið meðferð áður	100%	-	-	50%	33%
meðferðareyndir <sup>2</sup> fengu bakslag	-	100%	40%	14%	21%
svöruðu fyrri meðferð að hluta		-	35%	9%	9%
svöruðu fyrri meðferð ekki		-	25%	26%	37%

<sup>1</sup> Sjúklingar með HCV/HIV-1 samhliða sýkingu.

<sup>2</sup> Meðferðareyndir með tilliti til fyrri meðferðar með peginterferon og ríbavírini.

*Verkun hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður með HCV af arfgerð 1*

Í rannsókn C208 (QUEST 1) og rannsókn C216 (QUEST 2) fengu sjúklingar, sem hafa ekki fengið meðferð áður, simeprevír (150 mg einu sinni á sólarhring) + peginterferon alfa + ríbavírinn í 12 vikur, síðan 12 eða 36 vikur til viðbótar með peginterferon alfa + ríbavírinn (sjá töflur 17 og 18). Í rannsókn C208 fengu allir sjúklingar peginterferon alfa-2a; í rannsókn C216 fengu 69% sjúklinga peginterferon alfa-2a og 31% fengu peginterferon alfa-2b.

Tafla 19 sýnir svörunarhlutfall hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður.

**Tafla 19: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður (sameinaðar niðurstöður úr rannsóknum C208 og C216)**

Meðferðarárangur	simeprevír+ peginterferon + ríbavírín  N = 521 % (n/N)	lyfleysa+ peginterferon + ríbavírín  N = 264 % (n/N)
<b>Heildar SVR12</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Árangur hjá sjúklingum án SVR12</b>		
Meðferðarrestur á meðferðartíma	8% (42/521)	33% (87/264)
Veirubakslag <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Tíðni SVR12 hjá völdum undirhópum</b>		
<b>META VIR bandvefsmýndunarskor</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 arfgerð</b>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
<b>HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a</b>		
Arfgerð 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
með Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
án Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Arfgerð 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

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

<sup>2</sup> Í útreikningi á tíðni veirufræðilegs bakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við raunveruleg meðferðarlok. Felur í sér 4 sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og fengu bakslag eftir viðvarandi veirufræðilega svörun 12 vikum eftir áætluð meðferðarlok.

Áttatíu og átta prósent (459/521) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri voru hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð, SVR12 hlutfall var 88% hjá þessum sjúklingum. Sjötíu og níu prósent (404/509) sjúklinga sem fengu simeprevír voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4; SVR12 hlutfall var 90% hjá þessum sjúklingum. Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri með HCV RNA < 25 a.e./ml greinanlegt eftir 4 vikur var 14% (70/509); 67% voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 12 vikum eftir áætluð meðferðarlok.

Í safngreiningu á rannsóknum C208 og C216 voru 69% (58/84) sjúklinga með HCV af arfgerð 1a með Q80K fjölbreytni við grunnlínu sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavíríni hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð. Hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 78%. Sextíu og fimm prósent (53/81) sjúklinga sem fengu simeprevír og voru með HCV af arfgerð 1a og Q80K fjölbreytni voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4; hjá þessum sjúklingum voru 79% með SVR12.

SVR12 hlutfall var tölfræðilega marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu simeprevír ásamt peginterferon alfa-2a og ríbavíríni (88%) eða peginterferon alfa-2b og ríbavíríni (78%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt peginterferon alfa-2a (62%) eða peginterferon alfa-2b og ríbavíríni (42%) (rannsókn C216).

#### *Verkun hjá meðferðareyndum sjúklingum með HCV af arfgerð 1*

Í rannsókn HPC3007 (PROMISE) fengu sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð sem byggðist á interferon, simeprevír (150 mg einu sinni á sólarhring) +peginterferon alfa-2a + ríbavírín í 12 vikur, fylgt eftir með 12 eða 36 vikna meðferð með peginterferon alfa-2a og ríbavíríni (sjá töflur 17 og 18).



Í rannsókn C206 (ASPIRE) fengu sjúklingar, sem urðu fyrir meðferðarbresti við fyrri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini, símeþvív (100 mg eða 150 mg einu sinni á sólarhring) í 12, 24 eða 48 vikur ásamt peginterferon alfa-2a + ríbavírinn í 48 vikur (sjá töflur 17 og 18).

Tafla 20 sýnir svörunarhlutfall hjá meðferðareyndum sjúklingum með HCV af arfgerð 1. Tafla 21 sýnir SVR hlutfall hjá völdum undirhópum í rannsókn HPC3007.

**Tafla 20: Meðferðarárangur hjá meðferðareyndum<sup>1</sup> sjúklingum með HCV af arfgerð 1 (rannsókn HPC3007 og C206)**

Meðferðarárangur	Rannsókn HPC3007		Rannsókn C206	
	símeþvív % (n/N)	lyfleysa % (n/N)	150 mg símeþvív 12 vikur % (n/N)	lyfleysa % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
Sjúklingar sem höfðu fengið bakslag	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Sjúklingar sem svöruðu að hluta	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Sjúklingar sem svöruðu ekki	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Niðurstöður sjúklinga án SVR</b>				
Meðferðarrestur á meðferðartíma				
Sjúklingar sem höfðu fengið bakslag	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Sjúklingar sem svöruðu að hluta	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Sjúklingar sem svöruðu ekki	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
<b>Veirubakslag<sup>4</sup></b>				
Sjúklingar sem höfðu fengið bakslag	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Sjúklingar sem svöruðu að hluta	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Sjúklingar sem svöruðu ekki	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

<sup>1</sup> Meðferðareyndir með tilliti til fyrri meðferðar með peginterferon og ríbavírini.

<sup>2</sup> SVR: SVR12 fyrir rannsókn HPC3007 og SVR24 fyrir rannsókn C206.

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

<sup>4</sup> Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við áætluð meðferðarlok og með minnst eitt mat á HCV RNA við eftirfylgni. Rannsókn HPC3007: felur í sér 5 sjúklinga sem fengu símeþvív sem fengu bakslag eftir SVR12.

**Tafla 21: SVR12 hlutfall hjá völdum undirhópum ( rannsókn HPC3007)**

Undirhópur	símeþvív + peginterferon + ríbavírinn % (n/N)	lyfleysa + peginterferon + ríbavírinn % (n/N)
<b>METAVIR bandvefsmýndunarskor</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 arfgerð</b>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)

HCV arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a		
Arfgerð 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
með Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
án Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Arfgerð 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Í rannsókn HPC3007 voru 93% (241/260) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð. Hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 83%. Sjötíu og sjö prósent (200/259) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4; SVR12 hlutfall var 87% hjá þessum sjúklingum. Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri með HCV RNA < 25 a.e./ml greinanlegt í viku 4 var 18% (47/259); 60% náðu SVR12.

Í rannsókn HPC3007 var 80% (24/30) sjúklinga með HCV af arfgerð 1a sem fengu meðferð með simeprevíri og voru með Q80K fjölbreytni við grunnlínu hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð. Hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 58%. Fjörutíu og fimm prósent (13/29) þeirra sem fengu simeprevír og voru með HCV af arfgerð 1a og Q80K fjölbreytni voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4, hjá þessum sjúklingum var SVR12 hlutfall 77%.

#### Verkun hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 og HIV-1 sýkingu samhliða

Í rannsókn C212 fengu sjúklingar, með HIV-1 samhliða sýkingu sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða fyrri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini hafði brugðist, simeprevír (150 mg einu sinni á sólarhring) + peginterferon alfa-2a + ríbavírinn í 12 vikur sem fylgt var eftir með peginterferon alfa-2a + ríbavírinn í 12 eða 36 vikur til viðbótar (sjá töflur 17 og 18). Áttatíu og átta prósent (n = 93) sjúklinga voru á meðferð við HIV, yfirleitt með 2 NRTI + raltegravíri. Miðgildi CD4+ frumutalningar við grunnlínu hjá sjúklingum á hávirkri andretróveiru meðferð (HAART) var  $561 \times 10^6$  frumur/ml (á bilinu  $275-1.407 \times 10^6$  frumur/ml).

Tafla 22 sýnir tíðni svörunar hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 sem eru með HIV-1 sýkingu samhliða.

**Tafla 22: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 og HIV-1 sýkingu samhliða (rannsókn C212)**

Meðferðarárangur	Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður N = 53 % (n/N)	Þeir sem fengu bakslag eftir fyrri meðferð N = 15 % (n/N)	Þeir sem svöruðu fyrri meðferð að hluta N = 10 % (n/N)	Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð 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>Árangur hjá sjúklingum án SVR12</b>				
Meðferðarbrestur á meðferðartíma	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Veirubakslag <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
<b>Tíðni SVR12 hjá völdum undirhópum</b>				
METAVIR bandvefsmyndunarskor				
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>IL28B arfgerð</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 arfgerð/undirgerð og Q80K fjölbreytni hjá HCV af arfgerð 1a</b>				
Arfgerð 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
með Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
án Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)

Arfgerð 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)
------------	------------	------------	------------	-----------

<sup>1</sup>  $p < 0,001$  samanborið við eldri viðmið með peginterferon alfa og ríbavírini.

<sup>2</sup> Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt HCV RNA við raunveruleg meðferðarlök og minnst eitt mat á HCV RNA við eftirfylgni. Felur í sér einn sjúkling sem hafði áður ekki svarað meðferð og fékk bakslag eftir SVR12 sem talið var að hafi sýkst aftur af HCV (re-infection) (byggt á þróunarfræðilegum greiningum [phylogenetic analyses]).

Áttatíu og níu prósent (54/61) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og höfðu ekki fengið meðferð áður og þeir sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð án skorpulífrar voru hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð, SVR12 hlutfall var 87% hjá þessum sjúklingum. Sjötíu og eitt prósent (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) og 36% (10/28) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri höfðu ekki fengið meðferð áður, höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð, höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti og þeir sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4. SVR12 hlutfall hjá þessum sjúklingum var 89%, 93%, 75% og 90%, talið í sömu röð.

Tveir sjúklingar voru með HIV veirufraðilegan meðferðarbrest skilgreindan sem HIV-1 RNA  $\geq 200$  eintök/ml eftir fyrri  $< 50$  eintök/ml; þessi meðferðarbrestur kom fram 36 og 48 vikum eftir lok simeprevír meðferðar.

#### Verkun hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4

Í rannsókn HPC3011 (RESTORE) fengu sjúklingar, sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða fyrri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini hafði brugðist, simeprevír (150 mg einu sinni á dag) ásamt peginterferon alfa-2a og ríbavírini í 12 vikur, fylgt eftir með 12 eða 36 vikna meðferð með peginterferon alfa-2a og ríbavírini (sjá töflur 17 og 18).

Tafla 23 sýnir svörunarhlutfall hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4.

**Tafla 23: Meðferðarárangur hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 4 (rannsókn HPC3011)**

Meðferðarárangur <sup>1</sup>	Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður N = 35 % (n/N)	Þeir sem fengu bakslag eftir fyrri meðferð N = 22 % (n/N)	Þeir sem svöruðu fyrri meðferð að hluta N = 10 % (n/N)	Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Árangur hjá sjúklingum án SVR12</b>				
Meðferðarbrestur á meðferðartíma	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Veirubakslag <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>SVR12 hlutfall hjá völdum undirhópum</b>				
<b>META VIR bandvefsmýndunarskor</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		78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
<b>IL28B arfgerð</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)

<sup>1</sup> Í útreikningi á tíðni veirubakslags er nefnari sjúklingar með ógreinanlegt (eða óstaðfest greinanlegt) HCV RNA við raunveruleg meðferðarlök.

Áttatíu og níu prósent (51/57) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og höfðu ekki fengið meðferð áður og þeir sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð voru hæfir til að fá 24 vikna heildarmeðferð; SVR12 hlutfall var 94% hjá þessum sjúklingum. Áttatíu prósent (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) og 49% (19/39) sjúklinga sem fengu meðferð með simeprevíri og höfðu ekki fengið meðferð áður, höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð, höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju

leyti og þeir sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð, talið í sömu röð, voru með ógreinanlegt HCV RNA í viku 4. SVR12 hlutfall hjá þessum sjúklingum var 96%, 94%, 100% og 68%, talið í sömu röð.

Tíðni veirugegnumbrots var 24% (11/45), 20% (5/25) og 11% (4/36) hjá sjúklingum með arfgerð 4a, 4d og annarri arfgerð 4, talið í sömu röð. Klínískt mikilvægi þessa munar á veirugegnumbroti er ekki þekkt.

#### Klínísk rannsókn á QT-bili

Áhrif simeprevírs 150 mg einu sinni á dag og 350 mg einu sinni á dag í 7 daga á QT-bil voru metin í slembaðri, tvíblindri 4-leiða víxlrannsókn með lyfleysu og virkum samanburði (moxifloxacin 400 mg einu sinni á dag) með 60 heilbrigðum einstaklingum. Engar breytingar á QTc-bili sem skipta máli komu fram, hvorki með ráðlögðum skammti 150 mg einu sinni á dag né stærri skammti en ráðlögðum, þ.e. 350 mg einu sinni á dag.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á simeprevíri hjá einum eða fleiri undirhópum barna frá 3 ára og yngri en 18 ára við meðferð á langvinnri lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf simeprevírs hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum með HCV. Útsetning fyrir simeprevíri í plasma (AUC) hjá sjúklingum með HCV var u.þ.b. 2 til 3-falt meiri samanborið við hjá heilbrigðum einstaklingum.  $C_{max}$  í plasma og AUC fyrir simeprevír var svipað þegar simeprevír var gefið samhliða peginterferon alfa og ríbavírini og þegar simeprevír var gefið eitt sér.

#### Frásog

Meðalaðgengi simeprevírs eftir stakan 150 mg simeprevír skammt til inntöku skömmu eftir máltíð er 62%. Hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ) næst að jafnaði 4 til 6 klst. eftir lyfjagjöf.

*In vitro* rannsóknir með manna Caco-2-frumur bendir til þess að simeprevír sé hvarfefni P-gp.

#### Áhrif fæðu á frásog

Samanborið við inntöku án fæðu hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC um 61% eftir fitu- og orkuríka máltíð (928 kcal) og seinkaði frásogi um eina klst. og jókst um 69% eftir venjulegan morgunverð (533 kcal) og seinkaði frásogi um 1,5 klst.

Simeprevír verður að taka með mat (sjá kafla 4.2). Fæðutegund hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir simeprevíri.

#### Dreifing

Simeprevír er mikið próteinbundið í plasma (> 99,9%), aðallega við albúmín og í minni mæli við alfa-1-sýru glýkóprótein. Hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er ekki þýðingarmikil breyting á próteinbindingu í plasma.

#### Umbrot

Simeprevír umbrotnar í lifur. *In vitro* rannsóknir með lifarmíkrósóm úr mönnum benda til að simeprevír verði aðallega fyrir oxun fyrir tilstilli CYP3A4-kerfisins í lifur. Ekki er hægt að útiloka þátt CYP2C8 og CYP2C19. Meðalöflugir eða öflugir CYP3A4 hemlar auka marktækt útsetningu fyrir simeprevíri í plasma, og meðalöflugir og öflugir CYP3A4 örvar minnka marktækt útsetningu fyrir simeprevíri. Simeprevír virkjar ekki CYP1A2 eða CYP3A4 *in vitro*. Simeprevír er ekki klínískt mikilvægur hemill á cathepsin A ensím-virkni.

*In vitro* rannsóknir sýna að simeprevír er hvarfefni lyfjaflutningspróteinanna P-glykóprótein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 og OATP2B1. Simeprevír hamlar starfsemi upptökuflutningspróteinanna OATP1B1/3 og NTCP, og útlæðisflutningspróteinanna P-gp/MDR1, MRP2, BCRP og BSEP.

OATP1B1/3 og MRP2 taka þátt í flutningi bilirúbíns inn og út úr lifrarfrumum. Simeprevír hamlar ekki OCT2 *in vitro*.

Eftir stakan skammt af 200 mg <sup>14</sup>C-simeprevíri til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum var meirihluti geislavirkni í plasma (allt að 98%) vegna óbreytts lyfs og lítill hluti geislavirkni í plasma tengdist umbrotsefnum (ekki var um meiri háttar umbrotsefni að ræða). Umbrotsefni sem greindust í hægðum mynduðust með oxun á hringhluta (macroyclic eða aromatic hluta) eða hvort tveggja og með O-afmetýleringu og síðan oxun.

### Brotthvarf

Brotthvarf simeprevírs verður með útskilnaði í galli. Nýrnaúthreinsun gegnir óverulegu hlutverki varðandi brotthvarf. Eftir stakan 200 mg <sup>14</sup>C skammt af simeprevíri til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum fannst að meðaltali 91% af heildargeislavirkni í hægðum. Minna en 1% af gefnum skammti greindist í þvagi. Óbreytt simeprevír í hægðum er að meðaltali 31% af gefnum skammti.

Lokahelmingunartími simeprevírs var 10 til 13 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum og 41 klst. hjá sjúklingum með HCV sem fengu 200 mg af simeprevíri.

### Línulegt/ólínulegt samband

C<sub>max</sub> og flatarmál undir þétniferli (AUC) eykst meira en í réttu hlutfalli við skammt eftir nokkra skammta á bilinu 75 mg til 200 mg einu sinni á dag, með uppsöfnun eftir endurtekna skammta. Jafnvægi var náð 7 dögum eftir lyfjagjöf einu sinni á dag.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir (eldri en 65 ára)*

Upplýsingar um notkun simeprevírs hjá sjúklingum eldri en 65 ára eru takmarkaðar. Aldur (18-73 ára) hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf simeprevírs, byggt á lyfjahvarfagreiningu (n = 21, eldri en 65 ára) hjá sjúklingum með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri. Ekki þarf að aðlaga skammta simeprevírs hjá eldri sjúklingum (sjá kafla 4.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf simeprevír um nýru er hverfandi. Því er ekki gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir simeprevíri sem skipti máli klínískt.

Samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (flokkun samkvæmt MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, formúla áætlaðs gauklasíunarhraða, áætlaður gauklasíunarhraði ≥ 80 ml/mín.), var meðalgildi AUC fyrir simeprevír við jafnvægi 1,62-falt hærra (90% öryggisbil: 0,73-3,6) hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði minni en 30 ml/mín). Þar sem útsetning getur aukist hjá sjúklingum með sýkingu af völdum HCV með verulega skerta nýrnastarfsemi skal gæta varúðar þegar simeprevír er ávísað handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Þar sem simeprevír er mikið próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það með himnuskilun svo nokkru nemi.

Sjá samantektir á eiginleikum lyfjanna sem notuð eru í samsettri meðferð með simeprevíri varðandi notkun lyfjanna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Simeprevír umbrotnar aðallega í lifur.

Útsetning fyrir simeprevíri í plasma hjá sjúklingum með HCV var u.þ.b. 2- til 3-falt meiri en kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, er meðalgildi AUC fyrir simeprevír við jafnvægi 2,4-falt hærra hjá einstaklingum sem eru ekki með HCV en eru með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur B) og 5,2-falt hærra hjá einstaklingum sem eru ekki með HCV með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C).

Ekki þarf að aðlaga skammt simeprevírs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi simeprevírs hjá sjúklingum með HCV sem eru með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur B eða C). Notkun OLYSIO er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjá samantektir á eiginleikum lyfjanna sem notuð eru í samsettri meðferð með simeprevíri varðandi notkun lyfjanna hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Kyn*

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við kyn. Kyn hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf simeprevírs, byggt á lyfjahvarfageiningu hjá sjúklingum með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini.

#### *Líkamsþyngd*

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við líkamsþyngd eða líkamsþyngdarstuðul. Þessir þættir hafa engin klínísk áhrif á lyfjahvörf simeprevírs sem skipta máli, byggt á lyfjahvarfageiningu hjá sjúklingum með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini.

#### *Kynþáttur*

Mat á útsetningu fyrir simeprevír í lyfjahvarfageiningu var sambærilegt hjá hvítum og svörtum/Bandaríkjamönnum af afrískum uppruna með HCV sem fengu meðferð með simeprevíri í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini.

Í 3. stigs rannsókn sem gerð var í Kína og Suður-Kóreu var meðalútsetning simeprevírs í plasma hjá asískum HCV sýktum sjúklingum 2,1-falt hærri samanborið við aðra sjúklinga en asíska með HCV hjá samanlögðu þýði úr 3. stigs rannsóknum á heimsvísu.

Ekki þarf að aðlaga skammta á grundvelli kynþátta.

#### *Sjúklingar sem eru einnig sýktir af HIV 1*

Lyfjahvarfabreytur simeprevírs voru sambærilegar hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1 með eða án HIV-1-sýkingar samhliða.

#### *Börn*

Lyfjahvörf simeprevírs hjá börnum yngri en 18 ára hafa ekki verið rannsökuð.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Hjá nagdýrum olli simeprevír eiturveknum á lifur, bris og meltingarfæri. Skömmtun hjá dýrum leiddi til svipaðrar (hundar) eða minni (rottur) útsetningar en sést hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg skammt einu sinni á sólarhring. Hjá hundum var simeprevír tengt afturkræfu fjölhreiðra lifrardrepi með aukningu á ALT, AST, alkalískum fosfatasa og/eða bilirubíni í kjölfarið. Þessi áhrif komi fram við hærri altæka útsetningu (11-falda) en hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg skammt einu sinni á dag.

*In vitro* hafði simeprevír mjög væg ertandi áhrif á augu. Eftir útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi *in vitro*, framkallaði simeprevír ljóseiturhrif á BALB/c 3T3 trefjakímfrumur, bæði með og án viðbættis próteins. Simeprevír hafði ekki ertandi áhrif á húð kanína, og er ekki líklegt til að valda auknu húðnæmi.

Í dýrarannsóknum voru engar aukaverkanir af völdum simeprevírs á grundvallarstarfsemi (hjarta, öndunarfæri og miðtaugakerfi).

#### Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi áhrif

Simeprevír hafði ekki eiturvekun á erfðaeftni í röð *in vitro* og *in vivo* prófa. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum simeprevírs hafa ekki verið gerðar.

### Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á rottum gáfu ekki til kynna marktækar niðurstöður um frjósemi, fósturvísis-/fósturþroska, þroska fyrir og eftir fæðingu við þá skammta sem voru rannsakaðir (samsvara altækri útsetningu hjá rottum sem er svipuð eða lægri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg skammt einu sinni á dag). Greint var frá auknum fjölda rifja og seinkunar á beingerð hjá músum við útsetningu sem var 4-falt meiri en útsetning sem sést hjá mönnum við ráðlagðan skammt sem er 150 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá unगाfullum rottum var þéttni símeprévís í fylgju, fósturlifur og hjá fóstri minni samanborið við þéttni í blóði. Þegar símeprévír var gefið mjólkandi rottum greindist það í plasma rottuunga á spena, líklega vegna útskilnaðs símeprévís í mjólk.

### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Símeprévír telst til þrávirkra eiturefna sem safnast upp í lífverum (PBT (persistent, bioaccumulative og toxic)) (sjá kafla 6.6).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Natríumlárýlsúlfat

Magnesíumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Kroskarmellósanatríum

Mjólkursykureinhýdrat

#### Hylki

Gelatína

Títantvíoxíð (E171)

#### Svart blek

Shellak (E904)

Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ógegnsætt pólývínýlklóríð/pólýetýlen/pólývínýlídénklóríð (PVC/PE/PVDC) gegnumþrýstanleg álpynna með 7 hylkjum.

Pakkning með 7 eða 28 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Þetta lyf gæti valdið áhættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).  
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14.maí 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist OLYSIO verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir:	annan ársfjórðung 2 021

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

OLYSIO 150 mg hörð hylki  
simeprevír.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver hart hylki inniheldur simeprevírnatríum sem jafngildir 150 mg simeprevír.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki  
28 hörð hylki

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku



Þrýstið á brún vasans

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Förgun: Lesið fylgiseðilinn.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

olysio 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

OLYSIO 150 mg hylki  
simeprevír.

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þr  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

## **B. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### OLYSIO 150 mg hörð hylki simeprevír

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um OLYSIO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota OLYSIO
3. Hvernig nota á OLYSIO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á OLYSIO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um OLYSIO og við hverju það er notað**

#### **Hvað OLYSIO er**

- OLYSIO inniheldur virka efnið „simeprevír“. Það vinnur gegn veirunni sem veldur lifrabólgu C sýkingu, nefnd „lifrabólgu C veira“ (HCV).
- Ekki má nota OLYSIO eingöngu. Ávallt þarf að nota OLYSIO sem hluta af meðferð með öðrum lyfjum við langvarandi lifrabólgu C sýkingu. Því er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðlana sem fylgja þeim lyfjum áður en þú byrjar að nota OLYSIO. Spyrjið lækninn eða lyfjafraeðing ef spurningar vakna varðandi eitthvert þessara lyfja.

#### **Við hverju OLYSIO er notað**

OLYSIO er notað ásamt öðrum lyfjum við langvinnri (langvarandi) lifrabólgu C hjá fullorðnum.

#### **Hvernig OLYSIO verkar**

OLYSIO hjálpar til að vinna gegn lifrabólgu C sýkingu með því að koma í veg fyrir að lifrabólgu C-veiran fjölgi sér. Þegar OLYSIO er notað ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjálpar OLYSIO til við að losa líkamann við lifrabólgu C-veiruna.

### **2. Áður en byrjað er að nota OLYSIO**

**Ekki má nota OLYSIO** ef um er að ræða ofnæmi fyrir simeprevíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Notaðu ekki OLYSIO ef þetta á við þig. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en OLYSIO er notað ef þú ert ekki viss.

#### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Segðu læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en þú byrjar að nota OLYSIO, sérstaklega ef:

- þú ert með sýkingu af lifrabólguveiru-C sem er ekki af arfgerð 1 eða arfgerð 4
- þú hefur einhvern tíman notað lyf við lifrabólgu C

- þú ert með aðra lifrarsjúkdóma til viðbótar við lifrabólgu C
- þú ert með, eða hefur verið með, lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækurinn kann að vilja fylgjast nánar með þér
- þú hefur eða fyrirhugað er að þú gangist undir líffæraskipti.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en OLYSIO er notað.

Meðan á samsettri meðferð með OLYSIO stendur skaltu segja læknum frá því ef þú ert með eftirfarandi einkenni þar sem þau gætu verið merki um versnandi lifrarstarfsemi:

- gulnun húðar eða augna
- þvag er dekkra en venjulega
- útþaninn kviður.

Þetta er sérstaklega mikilvægt ef annað hvort eftirfarandi einkenna er einnig til staðar:

- ógleði, uppköst eða lystarleysi
- ringlun.

Samsett meðferð með OLYSIO og sofosbuvíri getur valdið hægari hjartslætti (púls) ásamt öðrum einkennum þegar hún er notuð samhlið amíódaróni, lyfi sem er notað við óreglulegum hjartslætti.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af eftirtöldu á við:

- þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón (lækurinn gæti skoðað aðra meðferð fyrir þig ef þú hefur notað þetta lyf)
- þú notar önnur lyf við óreglulegum hjartslætti eða háum blóðþrýstingi.

Láttu lækinn strax vita ef þú notar OLYSIO með sofosbuvíri og einhverju lyfi við hjartasjúkdómum, og meðan á meðferð stendur ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- mæði
- svima
- hjartsláttarónotum
- yfirliði.

### Ljósæmi

Þú gætir orðið viðkvæmari fyrir sólarljósi (ljósæmi) meðan þú notar OLYSIO (sjá upplýsingar um aukaverkanir í kafla 4).

Meðan á meðferð með OLYSIO stendur á að nota viðeigandi sólarvörn (til dæmis sólhatt, sólgleraugu og sólarvarnaráburð). Sérstaklega skal forðast mikla og langvarandi útsetningu fyrir sólarljósi (þ.m.t. ljósabekki).

Ef þú færð ljósæmisviðbrögð meðan á meðferðinni stendur skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.

### Útbrot

Þú gætir fengið útbrot meðan á meðferð með OLYSIO stendur. Útbrotin gætu orðið slæm.

Ef þú færð útbrot meðan á meðferðinni stendur skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.

### Blóðrannsóknir

Lækurinn mun taka blóðsýni til rannsóknar áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Blóðrannsóknirnar hjálpa læknum að athuga

- hvort meðferðin virkar á þig
- lifrarstarfsemi.

### **Börn og unglingar**

Ekki má nota OLYSIO hjá börnum og unglungum (yngri en 18 ára) þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða OLYSIO**

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að OLYSIO og önnur lyf geta haft áhrif á hvert annað.

Sérstaklega skal segja læknum frá ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja:

- dígoxín, dísópyramíð, flekaíníð, mexiletín, própafenón eða kínidín (þegar þau eru gefin til inntöku) eða amíóðarón til meðferðar við óreglulegum hjartslætti
- klarítrómýsín, erýtrómýsín (þegar það er gefið til inntöku eða með inndælingu) eða telítrómýsín til meðferðar við bakteríusýkingum
- warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að lækinn þurfi að taka blóðprufur oft til að fylgjast með blóðstorkugildum.
- karbamazepín, oxcarbazepín, fenóbarbítal eða fenýtóín til að koma í veg fyrir flog
- astemízól eða terfenadín til meðferðar við ofnæmi
- itrakónazól, flúkónazól, ketókónazól, pósakónazól eða vorikónazól (þegar þau eru gefin til inntöku eða með inndælingu) til meðferðar við sveppasýkingum
- rífabutín, rífampísín eða rífapentín til meðferðar við sýkingum eins og berklum
- amlóðípín, beprídíl, díltíazem, felóðípín, níkardípín, nífedípín, nísoldípín eða verapamíl (þegar þau eru gefin til inntöku) til að lækka blóðþrýsting
- dexametasón (þegar það er gefið með inndælingu eða gefið til inntöku) til meðferðar við astma eða bólgu og sjálfsnæmissjúkdómum
- cisapríd til meðferðar við magakvillum
- mjólkurþistill (jurtalyf) notað við lifrarkvillum
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jurtalyf) notað við kvíða eða þunglyndi
- ledipasvír til meðferðar við lifrabólgu C sýkingu
- cobicistat til að auka magn sumra lyfja sem eru notuð við HIV-sýkingu
- atazanavír, darunavír, delavírdín, efavírenz, etravírín, fosamprenavír, indinavír, lopinavír, nelfinavír, nevirápin, ritonavír, sakvínavír eða tipranavír til meðferðar við HIV-sýkingu
- atorvastatín, lóvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosúvastatín eða simvastatín til að lækka kólesteról
- cíklóspórín, sírolímús eða tacrolímús til að draga úr ónæmissvörun eða koma í veg fyrir höfnun eftir líffæraígræðslu
- síldeñafíl eða tadalafíl til meðferðar við lungnaháþrýstingi
- mídazólam eða tríazólam (þegar þau eru tekin inn) til meðferðar við svefnleysi og kvíðastillandi

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en OLYSIO er notað.

Að auki skaltu segja læknum ef þú notar einhver lyf við óreglulegum hjartslætti eða háum blóðþrýstingi.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

#### Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má nota OLYSIO á meðgöngu nema lækinn hafi gefið sérstök fyrirmæli um það.

Lesið upplýsingar varðandi meðgöngu í fylgiseðlinum með ríbavírini þegar OLYSIO er notað ásamt ríbavírini. Ríbavírinn getur haft áhrif á barn í móðurkviði.

- Ef þú ert kona, **máttu ekki verða barnshafandi meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að meðferðinni er lokið.**
- Ef þú ert karlmaður, má kona sem þú hefur kynmök við **ekki verða barnshafandi meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að meðferðinni er lokið.**

Ef þungun á sér stað á þessu tímabili á að hafa samfundis samband við lækinn.

#### Getnaðarvarnir

Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með OLYSIO stendur.

Lesið upplýsingar um reglur varðandi meðgöngu í fylgiseðlinum með ríbavírini þegar OLYSIO er notað ásamt ríbavírini. Þú og rekkjunautur þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að henni er lokið.

### Brjóstagjöf

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti áður en þú notar OLYSIO. Þetta er mikilvægt því að ekki vitað hvort símeprévír berst yfir í brjóstamjólk. Læknirinn mun ráðleggja þér að stöðva brjóstagjöf eða hætta notkun OLYSIO meðan þú ert með barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Samsett meðferð með OLYSIO ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við langvarandi lifrabólgu C sýkingu getur haft á áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar ef þú færð yfirliðstilfinningu eða sjóntruflanir. Lestu fylgiseðlana með hinum lyfjunum varðandi upplýsingar um akstur og notkun véla.

### **OLYSIO inniheldur laktósa**

OLYSIO inniheldur laktósa (sykrutegund). Ef læknirinn hefur sagt við þig að þú sért með óþol fyrir ákveðnum sykrum skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## **3. Hvernig nota á OLYSIO**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þú þarft að nota OLYSIO sem hluta af meðferð ásamt öðrum lyfjum við langvarandi lifrabólgu C-sýkingu. Meðferð með OLYSIO stendur yfir í annaðhvort 12 eða 24 vikur en þú gætir þurft að taka hin lyfin lengur, samkvæmt fyrirmælum læknisins. Lestu fylgiseðlana með þessum lyfjum varðandi skömmtun þeirra og leiðbeiningar um hvernig eigi að nota þau.

### **Hvernig nota á lyfið**

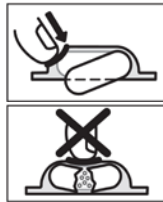
- Ráðlagður skammtur af OLYSIO er eitt hylki (150 milligrömm) einu sinni á sólarhring.
- Vikudagarnir eru prentaðir á þynnuna – þetta hjálpar þér til að muna að taka hylkið.
- Reyndu að taka OLYSIO á sama tíma á hverjum degi.
- Taktu alltaf OLYSIO með fæðu. Fæðutegundin skiptir ekki máli.
- Lyfið er ætlað til inntöku.
- Gleypu hylkið í heilu lagi.

### **Hvernig fjarlægja á hylkið**

Ýttu að aðra hvora **brún** vasans til að ýta hylkinu í gegnum þynnuna, eins og sýnt er.

**Ekki** ýta á hylkið á miðju vasans.

Þetta getur skemmt hylkið eða orðið til þess að það opnast.



Ef ytra byrði hylkisins hefur brotnað eða hylkið opnast gæti eitthvað af lyfinu hafa lekið út og þú skalt taka nýtt hylki. Ef ytra byrðið er dældað eða bogið – án þess að hafa brotnað eða opnast – máttu taka hylkið.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af OLYSIO en mælt er fyrir um**

Hafðu strax samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur tekið meira af OLYSIO en þú átt að taka.

### **Ef gleymist að taka OLYSIO**

- Ef meira en 12 klukkustundir eru þangað til á að taka næsta skammt á að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er með fæðu. Síðan á að halda áfram að taka OLYSIO á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef minna en 12 klukkustundir eru þangað til á að taka næsta skammt á að sleppa skammtinum sem gleymdist. Síðan á að taka næsta skammt af OLYSIO á venjulegum áætluðum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvað þú átt að gera.

## Ekki hætta að nota OLYSIO

Ekki hætta að nota OLYSIO nema læknirinn segi þér að gera það. Ef þú hættir að nota lyfið án samráðs við lækni gæti lyfið ekki virkað rétt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun **OLYSIO** þegar það er notað **í samsettri meðferð með sofosbúvíri**:

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- kláði í húð
- útbrot á húð\*
- hægðatregða
- viðkvæmni fyrir sólarljósi (ljósnæmi)
- aukning gallrauða í blóði (litarefni sem myndast í lifrinni).
- \* Útbrot á húð geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum (mjög algengt) þegar OLYSIO er notað í samsettri meðferð með sofosbúvíri í 24 vikur

Eftirfarandi aukaverkanir gætu komið fram við notkun **OLYSIO** þegar það er notað **í samsettri meðferð með peginterferon alfa og ríbavírini**:

**Mjög algengar:** geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- ógleði
- kláði í húð
- útbrot á húð
- mæði.

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- aukning bilirúbíns í blóði (bilirúbín er litarefni sem myndast í lifrinni)\*
- viðkvæmni fyrir sólarljósi (ljósnæmi)
- hægðatregða.
- \* í klínískri rannsókn á asískum sjúklingum frá Kína og Suður Kóreu var greint frá aukningu á gallrauða í blóði hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum (mjög algengt).

Lestu fylgiseðlana með hinum lyfjunum sem notuð eru við lifrabólgu C-sýkingu varðandi aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun þessara lyfja.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á OLYSIO

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Þetta lyf getur valdið hættu fyrir umhverfið. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### OLYSIO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er simeprevír. Hver hylki inniheldur simeprevírnatríum sem jafngildir 150 milligrömmum af simeprevíri.
- Önnur innihaldsefni hjálparefni eru natríumlárylsúlfat, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, kroskarmellósanatríum, mjólkursykureinhýdrat, gelatína, títantvíoxíð (E171), svart járnnoxíð (E172) og shellak (E904).

### Lýsing á útliti OLYSIO og pakkningastærðir

Hörðu hylkin eru hvít, með áprentuðu „TMC435 150“ með svörtu bleki.

OLYSIO kemur í gegnumþrýstanlegum þynnum með 7 hylkjum. Vikudagarnir eru prentaðir á þynnuna.

OLYSIO er í pakkningum með 7 hylkjum (1 þynna) eða 28 hylkjum (4 þynnur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. 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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.