

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OLYSIO 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra simpreviro natrio druskos, atitinkančios 150 mg simpreviro (*simeprevirum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje kapsulėje yra 78,4 mg laktozės (monohidrato).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Balta želatininė maždaug 22 mm ilgio kapsulė, ant kurios juodu rašalu pažymėta „TMC435 150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

OLYSIO skirtas lėtiniam hepatitui C (LHC) gydyti suaugusiems pacientams derinyje su kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dėl hepatito C viruso (HCV) genotipui būdingo poveikio žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą OLYSIO turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis LHC gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena OLYSIO 150 mg kapsulė vieną kartą per parą, valgant.

OLYSIO turi būti vartojamas derinyje su kitais vaistiniais preparatais, skirtais gydyti LHC (žr. 5.1 skyrių). Svarstant OLYSIO sudėtinį gydymą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu pacientams, kuriems yra diagnozuotas 1a genotipo HCV, prieš pradedant gydymą, reikėtų ištirti, ar virusai, kuriais yra užsikrėtę pacientai, neturi NS3 Q80K polimorfizmo (žr. 4.4 skyrių). Reikia žiūrėti derinyje su OLYSIO vartojamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas.

Rekomenduojamas (-i) derinyje vartojamas (-i) vaistinis (-iai) preparatas (-ai) ir gydymo trukmė taikant sudėtinį gydymą OLYSIO pateikti 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Rekomenduojama gydymo OLYSIO kartu su sofosbuviru su ribavirinu arba be jo trukmė pacientams, kuriems yra 1 ar 4 genotipo HCV

Pacientų populiacija	Gydymo trukmė
Pacientai nesergantys ciroze	12 savaičių OLYSIO + sofosbuviras
Pacientai sergantys ciroze ¹	24 savaitės OLYSIO + sofosbuviras arba 12 savaičių OLYSIO + sofosbuviras + ribavirinas ² 12 savaičių OLYSIO + sofosbuviras (be ribavirino) gali būti taikoma pacientams, kuriems tikėtina maža klinikinė ligos progresavimo rizika ir kurie turi vėlesnio pakartotino gydymo galimybes (žr. 4.4 ir 5.1)

¹ Gali būti apsvarstyta HCV genotipu 1a užsikrėtusiems pacientams, sergantiems ciroze, kuriems tiriamas Q80K polimorfizmo buvimas, prieš pradedant gydymą OLYSIO kartu su sofosbuviru (žr. 4.4 skyrių).

² Ribavirino paros dozė paremta kūno svoriu (< 75 kg = 1000 mg ir ≥ 75 kg = 1200 mg) ir vartojama per burną, padalyta į dvi dalis kartu su maistu. Taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

2 lentelė. Rekomenduojama gydymo trukmė, taikant sudėtinį gydymą OLYSIO kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu¹ pacientams, kuriems yra 1 ar 4 genotipo HCV

Pacientų populiacija	Gydymo trukmė
Anksčiau negydyti pacientai ir pacientai, kurie po anksčiau taikyto gydymo patyrė atkrytį ²	
sergantys arba nesergantys ciroze, kurie kartu nėra infekuoti ŽIV	24 savaitės ³ Gydymas OLYSIO turi būti pradėtas derinyje su peginterferonu alfa bei ribavirinu ir tęsiamas 12 savaičių, o tada tęsiamas dar 12 savaičių vien tik peginterferonu alfa ir ribavirinu
nesergantys ciroze, kurie kartu yra infekuoti ŽIV	
sergantys ciroze, kurie kartu yra infekuoti ŽIV	48 savaitės ³ Gydymas OLYSIO turi būti pradėtas derinyje su peginterferonu alfa bei ribavirinu ir tęsiamas 12 savaičių, o tada tęsiamas dar 36 savaites vien tik peginterferonu alfa ir ribavirinu.
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo asakoj į gydymą (įskaitant dalinį atsaką ir visišką atsako nebuvimą) ²	
sergantys arba nesergantys ciroze, kurie kartu yra arba nėra infekuoti ŽIV	48 savaitės ³ Gydymas OLYSIO turi būti pradėtas derinyje su peginterferonu alfa bei ribavirinu ir tęsiamas 12 savaičių, o tada tęsiamas dar 36 savaites vien tik peginterferonu alfa ir ribavirinu.

¹ Jeigu nusprendžiama skirti sudėtinį gydymą OLYSIO derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, prieš pradedant gydymą, reikia ištirti, ar nėra NS3 Q80K polimorfizmo (žr. 4.4 skyrių).

² Po ankstesnio gydymo interferonu (pegiliuotu ar nepegiliuotu) su ribavirinu arba be jo (žr. 5.1 skyrių).

³ Rekomenduojama gydymo trukmė, jei pacientas neatitinka gydymo nutraukimo taisyklės (žr. 3 lentelę).

3 lentelėje pateikiamos gydymo nutraukimo taisyklės, nustatytos pagal HCV RNR lygius 4, 12 ir 24 savaitę pacientams, gydomiems OLYSIO, peginterferonu ir ribavirinu.

Gydymo užbaigimas pacientams, kurių virusologinis atsakas į gydymą nepakankamas OLYSIO derinyje su sofosbuviru

Virusologinio gydymo nutraukimo taisyklių, taikomų OLYSIO vartojimui derinyje su sofosbuviru, nėra.

OLYSIO derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu

Nesitikima, kad pasireiškš ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA) pacientams, kurių virusologinis atsakas gydymo metu yra nepakankamas, todėl tokių pacientų gydymą rekomenduojama nutraukti. Ribinės HCV RNR koncentracijos, kurioms esant, gydymas turi būti nutrauktas (t. y. gydymo nutraukimo taisyklės), nurodytos 3 lentelėje.

3 lentelė. Gydymo nutraukimo taisyklės pacientams, kuriems OLYSIO vartojant derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, virusologinis atsakas į gydymą yra nepakankamas

HCV RNR	Veiksmas
4 gydymo savaitė: ≥ 25 TV/ml	Gydymo OLYSIO, peginterferonu alfa ir ribavirinu nutraukimas
12 gydymo savaitė: ≥ 25 TV/ml ¹	Gydymo peginterferonu alfa ir ribavirinu nutraukimas (gydymas OLYSIO baigtas 12-ąją savaitę)
24 gydymo savaitė: ≥ 25 TV/ml ¹	Gydymo peginterferonu alfa ir ribavirinu nutraukimas

¹ Pakartotinis HCV RNR vertinimas rekomenduojamas, jei HCV RNR yra ≥ 25 TV/ml po to, kai anksčiau HCV RNR buvo neaptinkamas, kad, prieš nutraukiant gydymą nuo HCV, būtų patvirtintas HCV RNR lygis.

OLYSIO dozės koregavimas arba gydymo nutraukimas

Siekiant išvengti gydymo nesėkmės, OLYSIO dozė privalo nebūti mažinama arba pertaukiama jos vartojimas. Jeigu gydymas OLYSIO nutraukiamas dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą arba dėl nepakankamo virusologinio atsako gydymo metu, gydymas OLYSIO neturi būti atnaujinamas.

Derinyje su OLYSIO LHC gydyti vartojamų vaistinių preparatų dozės koregavimas ar vartojimo pertraukimas

Jeigu dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų, kurios gali būti susijusios su vaistiniais preparatais, kurie vartojami derinyje su OLYSIO gydant LHC, reikia keisti vaistinio (-ų) preparato (-ų) dozavimą arba pertraukti vaistinio (-ų) preparato (-ų) vartojimą, žr. instrukcijas, pateiktas atitinkamose šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

Jeigu dėl kokios nors priežasties visiškai nutraukiamas gydymas kitu vaistiniu preparatu, derinyje su OLYSIO vartojamu gydyti LHC, gydymą OLYSIO taip pat reikia nutraukti. Tuo atveju, kai gydymas OLYSIO ir sofosbuviru buvo papildomas ribavirinu ir gydymą ribavirinu reikia nutraukti, gydymas tik OLYSIO su sofosbuviru su arba be ribavirino gali būti tęsiamas (žr. 5.1 skyrių).

Praleista dozė

Jeigu OLYSIO dozė buvo praleista ir pacientas pastebėjo tai ne vėliau kaip per 12 valandų po įprasto dozės laiko, pacientas turėtų išgerti praleistą dozę kartu su maistu kaip galima greičiau ir po to išgerti kitą OLYSIO dozę įprastu laiku.

Jeigu OLYSIO dozė buvo praleista praėjus daugiau nei 12 valandų nuo įprastos dozės laiko, pacientas neturėtų gerti praleistos OLYSIO dozės, o suvartoti ją kartu su maistu įprastu laiku.

Ypatybės populiacijose

Senyvi pacientai (vyresni kaip 65 metų)

Duomenys apie OLYSIO saugumą ir veiksmingumą vyresniems nei 65 metų pacientams yra riboti. OLYSIO saugumas ir veiksmingumas vyresniems nei 75 metų pacientams nenustatytas. Vyresniems pacientams OLYSIO dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, OLYSIO dozės koreguoti nereikia. Asmenims, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo stebėtas simepreviro ekspozicijos padidėjimas. OLYSIO tyrimų su HCV užsikrėtusiais pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), arba sergančiais galutinės stadijos inkstų liga, įskaitant pacientus, kuriems reikia atlikti hemodializes, neatlikta. Kadangi ekspozicija HCV užsikrėtusių pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas,

organizme gali padidėti, rekomenduojama būti atsargiems, skiriant OLYSIO tokiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Apie jų vartojimą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia žiūrėti derinyje su OLYSIO vartojamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A pagal *Child-Pugh*), OLYSIO dozės koreguoti nereikia.

OLYSIO nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Rasė

Dėl rasės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

OLYSIO saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Bendra HCV / 1-ojo tipo žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV-1) infekcija

Pacientams, kurie taip pat yra užsikrėtę HCV/ŽIV-1 OLYSIO dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

OLYSIO derinyje su sofosbuviru: užsikrėtę HCV/ŽIV-1 pacientai turi būti gydomi tiek pat laiko, kaip ir vien HCV infekuoti pacientai.

OLYSIO vartojimas kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu: pacientai, kurie yra užsikrėtę bendra HCV ir ŽIV-1 infekcija, turi būti gydomi tiek pat laiko, kaip pacientai, kurie yra užsikrėtę vien tik HCV infekcija, išskyrus bendrą infekciją turinčius pacientus, sergančius ciroze, kuriems reikia skirti 36 savaičių gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu užbaigus 12 savaičių gydymą OLYSIO, peginterferonu alfa ir ribavirinu (bendra gydymo trukmė 48 savaitės).

Apie reikšmingas sąveikas su antiretrovirusiniais vaistais reikia žiūrėti 4.4 ir 4.5 skyriuose.

Vartojimo metodas

OLYSIO reikia vartoti per burną vieną kartą per parą su maistu (žr. 5.2 skyrių). Kapsulę reikia nuryti visą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliamajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

OLYSIO veiksmingumas nebuvo tirtas pacientams, sergantiems 2-ojo, 3-ojo, 5-ojo arba 6-ojo genotipo HCV. Todėl OLYSIO neturėtų būti skiriamas šiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

OLYSIO neturi būti vartojamas monoterapijai ir jį reikia skirti derinyje su kitais vaistiniais preparatais LHC gydyti.

Prieš pradėdant gydymą OLYSIO, reikia perskaityti derinyje skiriamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Įspėjimai ir atsargumo priemonės, susijusios su šiais vaistiniais preparatais, taip pat taikomos ir jų vartojimui, skiriant sudėtinį gydymą derinyje su OLYSIO.

Klinikinių tyrimų duomenų apie OLYSIO vartojimą pakartotinai gydomiems pacientams, kuriems gydymas, kurio pagrindą sudarė HCV NS3-4A proteazės inhibitorius, buvo neveiksmingas, nėra (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

Dekompensuota kepenų funkcija ir kepenų funkcijos nepakankamumas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie pasireiškusių kepenų funkcijos dekompensaciją ir kepenų funkcijos nepakankamumą, įskaitant mirtinus atvejus, pacientams, gydytiems OLYSIO derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu bei derinyje su sofosbuviru. Nors dėl pagrindinės pažengusios kepenų ligos sunku nustatyti priežastinį ryšį, galimos rizikos paneigti negalima.

Todėl pacientams, kuriems yra didelė kepenų funkcijos dekompensacijos ar kepenų funkcijos nepakankamumo rizika, reikia sekti kepenų funkcijos tyrimus prieš kombinuotąjį gydymą OLYSIO ir, jeigu yra klinikinių indikacijų, kombinuotojo gydymo OLYSIO metu.

Sutrikusi kepenų funkcija

OLYSIO nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sunki bradikardija ir širdies blokada

Buvo stebėti bradikardijos atvejai OLYSIO vartojant derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vartojant amjodaroną. Mechanizmas nenustatytas.

Tokie atvejai gali būti grėsmingi gyvybei, todėl amjodaronas turi būti skiriamas tik tiems OLYSIO derinyje su sofosbuviru vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti alternatyvaus antiaritminio gydymo.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pradedant gydymą OLYSIO derinyje su sofosbuviru, rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų būklę. Pacientai, kuriems yra nustatyta didelė bradikardijos rizika, turi būti 48 valandas nuolat stebimi atitinkamomis klinikinėmis sąlygomis.

Dėl ilgo amjodaroną pusinės eliminacijos laiko atitinkamai taip pat reikia stebėti pacientus, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius, ir kuriems planuojama pradėti OLYSIO sudėtinį gydymą derinyje su sofosbuviru.

Visus pacientus, kurie vartoja OLYSIO derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vartoja amjodaroną su ar be kitų širdies ritmą lėtinančių vaistų, reikia taip pat išpėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Q80K polimorfizmo ištyrimas prieš gydymą pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV

OLYSIO derinyje su sofosbuviru

Pacientams, infekuotiems 1a genotipo HCV ir sergantiems ciroze prieš pradedant gydymą OLYSIO derinyje su sofosbuviru galima apibūdinti Q80K polimorfizmo ištyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, infekuotiems 1a genotipo HCV, bet nesergantiems ciroze, esantis NS3 Q80K polimorfizmas nepaveikė simepreviro veiksmingumo derinyje su sofosbuviru rekomenduojamo 12 savaičių gydymo metu (žr. 5.1 skyrių).

OLYSIO derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu

Simepreviro, vartojamo derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, veiksmingumas reikšmingai sumažėja pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo hepatito C virusais, turinčiais NS3 Q80K polimorfizmą prieš pradedant gydymą, palyginti su pacientais, kurie serga 1a genotipo hepatitu C be Q80K polimorfizmo (žr. 5.1 skyrių). Prieš nusprendžiant skirti gydymą OLYSIO derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, yra primygtinai rekomenduojama atlikti Q80K polimorfizmo nustatymo tyrimus. Pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, turinčiais Q80K polimorfizmą, arba tais atvejais, kai toks tyrimas yra neprieinamas, reikia apgalvotai skirti kitokį gydymą.

Vartojimas derinyje su kitais tiesiogiai virusą veikiančiais preparatais nuo HCV

OLYSIO reikia vartoti tik derinyje su kitais tiesiogiai virusą veikiančiais vaistinėmis preparatais tik, jeigu remiantis turimais duomenimis manoma, kad gydymo nauda viršys riziką. Duomenų apie galimą OLYSIO vartojimą derinyje su telapreviru ar bocepreviru nėra. Numatoma, kad pasireikš kryžminis atsparumas šiems HCV proteazės inhibitoriams, todėl jų vartoti kartu nerekomenduojama (taip pat žr. 4.5 skyrių).

OLYSIO vartojimas derinyje su peginterferonu alfa-2b

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu, buvo pasiektas skaičiumi mažesnis IVA12 dažnis, o taip pat dažniau pasireiškė virusinis proveržis bei virusinis atkrytis nei tiems, kurie buvo gydyti simepreviru derinyje su peginterferonu alfa-2a ir ribavirinu (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas ir kontracepcija

OLYSIO turėtų būti vartojamas nėštumo metu arba vaisingo amžiaus moterims, tik jei nauda viršija galimą riziką. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Kontraindikacijos, įspėjimai dėl nėštumo ir kontracepcijos reikalavimai, susiję su derinyje vartojamais vaistinių preparatų vartojimu, taip pat taikomi vartojant juos sudėtinio gydymo su OLYSIO metu.

Ribavirinas gali sukelti apsigimimus ir (arba) negimusio vaisiaus mirtį. Todėl reikia imtis ypatingo atsargumo priemonių, kad išvengtų pacienčių ir pacientų moteriškos lyties partnerių nėštumo (žr. 4.6 skyrių).

Jautrumas šviesai

Sudėtinio gydymo su OLYSIO metu buvo stebėtos jautrumo šviesai reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti informuojami apie jautrumo šviesai reakcijų riziką ir svarbą naudoti tinkamas apsaugos nuo saulės priemonės gydymo OLYSIO metu. Gydymo OLYSIO metu reiktų vengti ilgo buvimo saulės šviesoje bei soliariumuose. Jei atsiranda jautrumo šviesai reakcijos, turėtų būti apsvaistytas gydymo OLYSIO nutraukimas ir pacientai turi būti stebimi tol, kol reakcija susilpnėja.

Išbėrimas

Sudėtinio gydymo su OLYSIO metu pacientams buvo stebėti bėrimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems pasireiškia nesunkus arba vidutinio sunkumo bėrimas, reikia stebėti, ar bėrimas nesunkėja, įskaitant požymių gleivinėje atsiradimą ir sisteminius simptomus. Pasireiškus sunkaus išbėrimo atvejui, OLYSIO vartojimą derinyje su kitais vaistiniais preparatais, skirtais gydyti LHC, reikia nutraukti ir pacientą reikia stebėti tol, kol simptomai išnyks.

Laboratoriniai tyrimai gydymo OLYSIO, peginterferonu alfa ir ribavirinu metu

HCV RNR lygį reikia stebėti 4 ir 12 savaitę bei kai yra klinikinių indikacijų (taip pat žr. gydymo trukmės ir nutraukimo taisyklių gaires 4.2 skyrių). Gydymo metu rekomenduojama naudoti jautrius kiekybinius HCV RNR nustatymo mėginius HCV RNR koncentracijoms stebėti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus, kuriuos reikia atlikti prieš pradedant gydymą, gydymo metu ir po gydymo, įskaitant apie poreikį atlikti kraujo, biocheminius (įskaitant kepenų fermentų aktyvumą ir bilirubino koncentracijos matavimus) ir nėštumo nustatymo tyrimus, žr. peginterferono alfa ir ribavirino preparato charakteristikų santraukose.

Sąveika su vaistiniais preparatais

OLYSIO nerekomenduojama vartoti kartu su medžiagomis, kurios vidutiniškai arba stipriai sužadina arba slopina citochromo P450 3A (CYP3A4) izofermentus, nes tai gali atitinkamai reikšmingai sumažinti arba padidinti simepreviro ekspoziciją.

Apie sąveiką su vaistiniais preparatais žr. 4.5 skyriuje.

Gretutinė hepatito B viruso (HBV) infekcija

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradedant gydyti visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HBV ir HCV užsikrėtusiems pacientams yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Pacientai, kuriems persodintas organas

OLYSIO nerekomenduojama vartoti kartu su ciklosporinu, kadangi tai sukelia žymiai didesnę ekspoziciją simepreviru (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės OLYSIO kapsulių medžiagos

OLYSIO kapsulių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie veikia simepreviro ekspoziciją

Svarbiausias fermentas, dalyvaujantis simepreviro biotransformacijoje, yra CYP3A4 (žr. 5.2 skyrių), ir kiti vaistiniai preparatai, veikdami CYP3A4, gali kliniškai reikšmingai veikti simepreviro farmakokinetines savybes. OLYSIO vartojimas kartu su vidutinio stiprumo arba stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais gali reikšmingai padidinti simepreviro ekspoziciją plazmoje, o vartojimas kartu su vidutinio stiprumo arba stipraus poveikio CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais gali reikšmingai sumažinti simepreviro ekspoziciją plazmoje bei sukelti veiksmingumo praradimą (žr. 4 lentelę). Todėl OLYSIO nerekomenduojama vartoti kartu su medžiagomis, kurios vieniškai arba stipriai slopina arba sužadina CYP3A4.

Simepreviro pasisavinimą kepenyse veikia OATP1B1/3. OATP1B1/3 inhibitoriai (pvz., eltrombopagas arba gemfibrozilis) gali padidinti simepreviro koncentracijas plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia simepreviro vartojimas

Simepreviras silpnai slopina CYP1A2 aktyvumą ir CYP3A4 aktyvumą žarnyne, bet neveikia CYP3A4 aktyvumo kepenyse. OLYSIO vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių didžiausia dalis metabolizuojama veikiant CYP3A4, tokių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti (žr. 4 lentelę). Simepreviras neveikia CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6 *in vivo*.

Simepreviras slopina OATP1B1/3, P-gp ir BCRP nešiklius. OLYSIO vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OATP1B1/3, P-gp ir BCRP nešiklių substratai, tokių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti (žr. 4 lentelę).

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi, vartojant OLYSIO, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenį.

Sąveikos lentelė

Išrodyta sąveika ir teorinės simepreviro sąveikos su pasirinktais vaistiniais preparatais galimybės išvardytos 4 lentelėje (nurodytas mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykis, esant 90 % pasikliautiniams intervalams [90 % PI], padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nebuvimas „↔“). Sąveikos tyrimai atlikti su sveikais suaugusiaisiais, vartojančiais rekomenduojamą 150 mg simepreviro dozę vieną kartą per parą, išskyrus atvejus, kai nurodyta kitaip.

4 lentelė. Sąveikos ir dozavimo rekomendacijos, vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal gydymo sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijoms Mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykis (90 % PI)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANALEPTIKAI		
Kofeinas 150 mg	kofeino AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeino C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeino C _{min} netirta	Dozės keisti nereikia.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Digoksinas 0,25 mg	digoksino AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksino C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksino C _{min} netirta (P-gp nešiklio slopinimas)	Digoksino koncentracijos turi būti tikrinamos ir naudojamos titruojant digoksino dozę, kad pasiekti pageidaujamą klinikinį poveikį.

Amjodaronas	Netirta. Galima tikėtis nedidelių amjodarono koncentracijų padidėjimų, vartojant amjodaroną per burną. (CYP3A4 izofermentų slopinimas žarnyne) Gali atsirasti nedideli simepreviro koncentracijų padidėjimai dėl amjodarono sukeliama CYP3A4 slopinimo.	<u>Gydymo planas be sofosbuviro:</u> skiriant amjodaroną per burną, gydyti reikia atsargiai bei rekomenduojamas amjodarono terapinis monitoringas ir (arba) paciento klinikinės būklės (EKG ir t.t.) stebėjimas. <u>Gydymo planas su sofosbuviru:</u> naudoti tik jei nėra kitų alternatyvų. Su vaistinių preparatų vartojant kartu su OLYSIO derinyje su sofosbuviru, rekomenduojamas atidus stebėjimas (žr. 4.4 skyrių).
Dizopiramidas Flekainidas Meksiletinas Propafenonas Chinidinas	Netirta. Galima tikėtis nedidelio šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijų padidėjimo, vartojant šiuos vaistinius preparatus per burną. (CYP3A4 izofermentų slopinimas žarnyne)	Skiriant šiuos vaistinius preparatus vartoti per burną, gydyti reikia atsargiai bei turi būti įdiegti šių antiaritminių vaistinių preparatų terapinis monitoringas ir (arba) paciento klinikinės būklės (pvz., EKG ir kt.) stebėjimas.
ANTIKOAGULIAITAI		
Varfarinas ir kiti vitamino K antagonistai	Varfarinas 10 mg S-varfarino AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-varfarino C_{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-varfarino C_{min} netirta	Nors varfarino farmakokinetikos pokyčių nesitikima, vartojant bet kokius vitamino K antagonistus, rekomenduojama atidžiai stebėti TNS rodmenį. To reikia dėl galimų kepenų funkcijos pokyčių, pasireiškiančių skiriant OLYSIO.
PRIŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Okskarbazeinas Fenobarbitalis Fenitonas	Netirta. Tikėtinas žymus simepreviro koncentracijos plazmoje sumažėjimas. (stiprus CYP3A4 sužadinimas)	OLYSIO skirti kartu su šiais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama, kadangi juos vartojant kartu gali nepasireikšti OLYSIO terapinis poveikis.
ANTIDEPRESANTAI		
Escitalopramas 10 mg vieną kartą per parą	escitalopramo AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitalopramo C_{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitalopramo C_{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ simepreviro AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ simepreviro C_{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ simepreviro C_{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Dozės keisti nereikia.

ANTIISTAMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Astemizolas Terfenadinas	Netirta. Astemizolas ir terfenadinas gali sukelti širdies aritmijas. Galima tikėtis nedidelio šių antihistamininių vaistinių preparatų koncentracijų padidėjimo. (CYP3A4 fermentų slopinimas žarnyne)	OLYSIO skirti kartu su astemizolu ar terfenadinu nerekomenduojama.
ANTIINFEKGINIAI PREPARATAI		
Antibiotikai – makrolidai (vartojami sisteminiu būdu)		
Azitromicinas	Netirta. Atsižvelgiant į azitromicino eliminacijos būdą, simepreviro sąveikos su azitromicinu nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Eritromicinas 500 mg tris kartus per parą	eritromicino AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ eritromicino C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ eritromicino C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ simepreviro AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ simepreviro C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ simepreviro C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (ir eritromicinas, ir simepreviras slopina CYP3A4 izofermentus bei P-gp nešiklį)	OLYSIO skirti kartu su sisteminiu būdu vartojamu eritromicinu nerekomenduojama.
Klaritromicinas Telitromicinas	Netirta. Tikimasi simepreviro koncentracijų plazmoje padidėjimo. (stiprus CYP3A4 fermentų slopinimas)	OLYSIO skirti kartu su klaritromicinu ar telitromicinu nerekomenduojama.
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (vartojami sisteminiu būdu)		
Itrakonazolas Ketokonazolas* Pozakonazolas	Netirta. Tikėtina, kad simepreviro koncentracijos plazmoje reikšmingai padidės. (stiprus CYP3A4 fermentų slopinimas)	OLYSIO skirti kartu su sisteminiu būdu vartojamu itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu nerekomenduojama.
Flukonazolas Vorikonazolas	Netirta. Tikėtina, kad simepreviro koncentracijos plazmoje reikšmingai padidės. (netiprus ar vidutinio stiprumo CYP3A4 izofermentų slopinimas)	OLYSIO skirti kartu su sisteminiu būdu vartojamu flukonazolu ar vorikonazolu nerekomenduojama.
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Bedakvilinas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Rifampicinas 600 mg vieną kartą per parą	rifampicino AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicino C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicino C _{min} netirta 25-deacetil rifampicino AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-deacetil rifampicino C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-deacetil rifampicino C _{min} netirta simepreviro AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simepreviro C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ simepreviro C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (CYP3A4 fermentų sužadinimas)	OLYSIO skirti kartu su rifampicinu nerekomenduojama, kadangi jų vartojimas kartu gali panaikinti OLYSIO terapinį poveikį.
Rifabutinas Rifapentinas	Netirta. Tikėtina, kad simepreviro koncentracijos plazmoje reikšmingai sumažės. (CYP3A4 fermentų sužadinimas)	OLYSIO skirti kartu su rifabutinu ar rifapentinu nerekomenduojama, kadangi jų vartojimas kartu gali panaikinti OLYSIO terapinį poveikį.

PREPARATAI NUO KOSULIO		
Dekstrometorfanas (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} netirta dekstorfano AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstorfano C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstorfano C _{min} netirta	Dozės keisti nereikia.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI (vartojami per burną)		
Amlodipinas Bepiridilis Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Nizoldipinas Verapamilis	Netirta. Galima tikėtis per burną vartojamų kalcio kanalų blokatorių koncentracijų plazmoje padidėjimo. (CYP3A4 izofermentų žarnyne bei P-gp nešiklio slopinimas) Gali padidėti simpreviro koncentracijos, nes amlodipinas sukelia nestiprų CYP3A4 slopinimą, o diltiazemas ir verapamilis sukelia vidutinio stiprumo CYP3A4 slopinimą.	Skiriant vartoti šiuos kalcio kanalų blokatorius per burną, gydyti reikia atsargiai ir reikia stebėti paciento klinikinę būklę.
GLIUKOKORTIKOIDAI		
Deksametazonas (sisteminio poveikio)	Netirta. Tikėtina, kad simpreviro koncentracijos plazmoje sumažės. (vidutinio stiprumo CYP3A4 izofermentų sužadinimas)	OLYSIO skirti kartu su sisteminiu būdu vartojamu deksametazonu nerekomenduojama, kadangi jų vartojimas kartu gali panaikinti OLYSIO terapinį poveikį.
Budezonidas Flutikazonas Metilprednizolonas Prednizonas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
PREPARATAI VIRŠKINIMO TRAKTUI		
Antacidiniai preparatai		
Aluminio arba magnio hidroksidas Kalcio karbonatas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
H₂-receptorių blokatoriai		
Cimetidinas Nizatidinas Ranitidinas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Prokinetikai		
Cisapridas	Netirta. Cisapridas gali sukelti širdies aritmijas. Gali būti padidėjusios cisaprido koncentracijos plazmoje. (CYP3A4 izofermentų slopinimas žarnyne)	OLYSIO skirti kartu su cisapridu nerekomenduojama.
Protonų siurblio inhibitoriai		
Omeprazolas 40 mg	omeprazolo AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazolo C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazolo C _{min} netirta	Dozės keisti nereikia.
Deksansoprazolas Ezomeprazolas Lansoprazolas Pantoprazolas Rabeprazolas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.

HCV PREPARATAI		
Antivirusiniai		
Daklatasviras 60 mg vieną kartą per parą	daklatasviro AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklatasviro C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklatasviro C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ simepreviro AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ simepreviro C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ simepreviro C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Daklatasviro ar OLYSIO dozės keisti nereikia.
Ledipasviras ² 90 mg vieną kartą per parą	ledipasviro AUC 1,75 (1,56-1,96) ↑ ledipasviro C _{max} 1,64 (1,45-1,86) ↑ ledipasviro C _{min} 1,74 (1,55-1,97) simepreviro AUC 3,05 (2,43-3,84) ↑ simepreviro C _{max} 2,34 (1,95-2,81) ↑ simepreviro C _{min} 4,69 (3,40-6,47)	Nerekomenduojama kartu su OLYSIO vartoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ledipasviro.
Sofosbuviras ³ 400 mg vieną kartą per parą	sofosbuviro AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuviro C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuviro C _{min} netirta GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} netirta simepreviro AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simepreviro C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ simepreviro C _{min} netirta	Farmakokinetikos tyrimo dalies metu įtelėtas sofosbuviro ekspozicijos padidėjimas yra kliniškai nereikšmingas.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Tikrasis margainis (lot. <i>Silybum marianum</i>)	Netirta. Tikėtinos padidėjusios simpreviro koncentracijos plazmoje. (CYP3A4 fermentų slopinimas)	OLYSIO skirti kartu su tikruoju margainiu nerekomenduojama.
Paprastoji jonažolė (lot. <i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Tikėtinos reikšmingai sumažėjusios simpreviro koncentracijos plazmoje. (CYP3A4 fermentų sužadinimas)	Nerekomenduojama OLYSIO skirti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės, kadangi jų vartojimas kartu gali panaikinti OLYSIO terapinį poveikį.
ŽIV PREPARATAI		
Antiretrovirusiniai – CCR5 antagonistai		
Maravirokas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	OLYSIO vartojant kartu su maraviroku, nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia.
Antiretrovirusiniai – integrazės inhibitoriai		
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą	raltegraviro AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegraviro C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegraviro C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ simepreviro AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simepreviro C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ simepreviro C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Dozės keisti nereikia.
Dolutegraviras	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.

Antiretrovirusiniai – nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Efavirencas 600 mg vieną kartą per parą	efavirencas AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirencas C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirencas C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ simepreviro AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simepreviro C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ simepreviro C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (CYP3A4 fermentų sužadinimas)	OLYSIO skirti kartu su efavirencu nerekomenduojama, kadangi jų vartojimas kartu gali panaikinti OLYSIO terapinį poveikį.
Rilpivirinas 25 mg vieną kartą per parą	rilpivirino AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirino C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirino C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ simepreviro AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simepreviro C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ simepreviro C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Dozės keisti nereikia.
Kiti NNATI (delavirdinas, etravirinas, nevirapinas)	Netirta. Tikėtina, kad simpreviro koncentracijos plazmoje pasikeis. (CYP3A4 fermentų sužadinimas [etravirino arba nevirapino] arba slopinimas [delavirdino])	OLYSIO skirti kartu su delavirdinu, etravirinu ar nevirapinu nerekomenduojama.
Antiretrovirusiniai – nukleozidų arba nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (N(t)ATI)		
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas 300 mg vieną kartą per parą	tenofoviro AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofoviro C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofoviro C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ simepreviro AUC 0,86 (0,76-0,95) ↓ simepreviro C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ simepreviro C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Dozės keisti nereikia.
Kiti NATI (abakaviras, didanozinas, emtricitabinas, lamivudinas, stavudinas, zidovudinas)	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikiama.	Dozės keisti nereikia.
Antiretrovirusiniai – proteazės inhibitoriai (PI)		
Darunaviras/ ritonaviras ⁴ 800/100 mg vieną kartą per parą	darunaviro AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunaviro C _{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunaviro C _{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonaviro AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonaviro C _{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonaviro C _{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ simepreviro AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simepreviro C _{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* simepreviro C _{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunaviras / ritonaviras + 50 mg simpreviro, palyginti su 150 mg vieno simpreviro. (stiprus CYP3A4 fermentų slopinimas)	OLYSIO skirti kartu su darunaviru/ritonaviru nerekomenduojama.
Ritonaviras ¹ 100 mg du kartus per parą	simepreviro AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simepreviro C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ simepreviro C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (stiprus CYP3A4 fermentų slopinimas)	OLYSIO skirti kartu su ritonaviru nerekomenduojama.

Kiti ritonaviru sustiprinti arba nesustiprinti ŽPV PI (atazanaviras, (fos)amprenaviras, lopinaviras, indinaviras, nelfinaviras, sakvinaviras, tipranaviras)	Netirta. Tikėtina, kad simepreviro koncentracijos plazmoje pasikeis. (CYP3A4 fermentų sužadinimas arba slopinimas)	OLYSIO skirti kartu su ŽIV PI kartu su ritonaviru arba be ritonaviro nerekomenduojama.
Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kobicistato	Netirta. Tikėtinos reikšmingai padidėjusios simepreviro koncentracijos plazmoje. (stiprus CYP3A4 fermentų slopinimas)	OLYSIO nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra kobicistato.
HMG CO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Rozuvastatinas 10 mg	rozuvastatino AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rozuvastatino C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rozuvastatino C _{min} netirta (OATP1B1/3, BCRP nešiklio slopinimas)	Vartojant kartu su OLYSIO, reikia atidžiai palaipsniui nustatyti rozuvastatino dozę ir vartoti mažiausią būtiną dozę, stebint saugumą.
Pitavastatinas Pravastatinas	Netirta. Tikėtinos padidėjusios pitavastatino ir pravastatino koncentracijos plazmoje. (OATP1B1/3 nešiklio slopinimas)	Vartojant kartu su OLYSIO, reikia atidžiai palaipsniui nustatyti pitavastatino ir pravastatino dozes ir vartoti mažiausią būtiną dozę, stebint saugumą.
Atorvastatinas 40 mg	atorvastatino AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatino C _{max} 1,79 (1,42-2,04) ↑ atorvastatino C _{min} netirta 2-OH-atorvastatino AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatino C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatino C _{min} netirta (OATP1B1/3 nešiklio ir [arba] CYP3A4 izofermentų slopinimas) Gali padidėti simepreviro koncentracijos dėl atorvastatino sukkelto OATP1B1 slopinimo.	Vartojant kartu su OLYSIO, reikia atidžiai palaipsniui nustatyti atorvastatino dozę ir vartoti mažiausią būtiną dozę, stebint saugumą.
Simvastatinas 40 mg	simvastatino AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatino C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatino C _{min} netirta simvastatino rūgštis AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatino rūgštis C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatino rūgštis C _{min} netirta (OATP1B1 nešiklio ir [arba] CYP3A4 izofermentų slopinimas)	Vartojant kartu su OLYSIO, reikia atidžiai palaipsniui nustatyti simvastatino dozę ir vartoti mažiausią būtiną dozę, stebint saugumą.
Lovastatinas	Netirta. Tikėtinos padidėjusios lovastatino koncentracijos plazmoje. (OATP1B1 nešiklio ir [arba] CYP3A4 izofermentų slopinimas)	Vartojant kartu su OLYSIO, reikia atidžiai palaipsniui nustatyti lovastatino dozę ir vartoti mažiausią būtiną dozę, stebint saugumą.

Fluvastatinas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis ir noretindronas 0,035 mg vieną kartą per parą/ 1 mg vieną kartą per parą	etinilestradiolio AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinilestradiolio C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinilestradiolio C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindrono AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindrono C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindrono C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Dozės keisti nereikia.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas 100 mg individuali paciento dozė ⁵	ciklosporino AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciklosporino C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciklosporino C _{min} netirta simepreviro AUC 5,68 (3,58-9,00) ↑ ⁶ simepreviro C _{max} 4,53 (3,05-6,74) ↑ ⁶ simepreviro C _{min} netirta ⁶ (ciklosporino sukeltas OATP1B1/3, P-gp ir CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama vartoti OLYSIO kartu su ciklosporinu.
Takrolimuzas 2 mg individuali paciento dozė ⁵	takrolimuzo AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimuzo C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimuzo C _{min} netirta simepreviro AUC 1,90 (1,37-2,63) ↑ ⁷ simepreviro C _{max} 1,85 (1,40-2,46) ↑ ⁷ simepreviro C _{min} netirta ⁷ (takrolimuzo sukeltas OATP1B1 slopinimas)	Kai OLYSIO vartojama kartu su takrolimuzu, nei vieno vaistinio preparato dozės keisti nereikia. Rekomenduojama stebėti takrolimuzo koncentraciją kraujyje.
Sirolimuzas	Netirta. Gali nedaug padidėti arba sumažėti sirolimuzo koncentracijos plazmoje.	Rekomenduojama stebėti sirolimuzo koncentraciją kraujyje.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas ⁸ 30-150 mg vieną kartą per parą, individuali dozė	R(-) metadono AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadono C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadono C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Dozės keisti nereikia.
Buprenorfinas Naloksonas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.

5-OJO TIPO FOSFODIESTERAZĖS INHIBITORIAI

Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Netirta. Galima tikėtis nedidelio FDE-5 inhibitorių koncentracijų padidėjimo. (CYP3A4 izofermentų slopinimas žarnyne) Gali nedaug padidėti simpreviro koncentracijos dėl sildenafilio sukkelto nestipraus OATP1B1 slopinimo.	Kai OLYSIO vartojamas su su sildenafiliu, vardenafiliu arba tadalafilium, vartojamiems erekcijos disfunkcijai gydyti, dozės keisti nereikia. OLYSIO vartojant kartu su ilgą laiką vartojamomis sildenafilio arba tadalafilio dozėmis plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, gali prireikti keisti FDE-5 inhibitoriaus dozę. Reikia apgalvoti skirti vartoti mažesnę FDE-5 inhibitoriaus dozę ir, prireikus, ją padidinti, atitinkamai stebint paciento klinikinę būklę.
---	---	--

SEDACIJĄ SUKELIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI IR ANKSIOLITIKAI

Midazolamas <i>Per burną:</i> 0,075 mg/kg <i>Intraveninio:</i> 0,025 mg/kg	<i>Per burną:</i> midazolamo AUC 1,45 (1,35-1,57) ↓ midazolamo C_{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolamo C_{min} netirta <i>Intraveninio:</i> midazolamo AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolamo C_{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolamo C_{min} netirta (nestiprus CYP3A4 izofermentų slopinimas žarnyne)	Į veną leidžiamo midazolamo koncentracijos plazmoje nepakito, nes simpreviras neslopina CYP3A4 izofermentų kepenyse. Reikia imtis atsargumo priemonių, OLYSIO skiriant vartoti kartu su šiuo mažą terapinį indeksą turinčiu vaistiniu preparatu, vartojamu per burną.
Triazolamas (per burną)	Netirta. Galima tikėtis nedidelio triazolamo koncentracijų padidėjimo. (CYP3A4 izofermentų slopinimas žarnyne)	Reikia imtis atsargumo priemonių, OLYSIO skiriant vartoti kartu su šiuo mažą terapinį indeksą turinčiu vaistiniu preparatu, vartojamu per burną.

STIMULIANTAI

Metilfenidatas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
----------------	---	------------------------

Rodyklės kryptis ($\uparrow$ = padidėjimas, $\downarrow$ = sumažėjimas, $\leftrightarrow$ = pokyčio nėra) kiekvienam farmakokinetiniam parametru remiasi geometrinio vidurkio santykio, esančio 0,80-1,25 kitimo srityje ($\leftrightarrow$), žemiau ($\downarrow$) arba virš ($\uparrow$) šios srities, 90 % pasikliautinoju intervalu.

- ¹ Šio sąveikos tyrimo metu buvo vartota dozė, didesnė už rekomenduojamą simepreviro dozę, vertinant didžiausią poveikį kartu vartojamam vaistiniam preparatui. Pateiktos dozavimo rekomendacijos taikomos rekomenduojamai 150 mg simepreviro dozei, vartojamai vieną kartą per parą.
 - ² Simepreviro sąveika su vaistiniu preparatu buvo įvertinta remiantis II fazės farmakokinetikos tyrime dalyvavusių 20 HCV užsikrėtusių pacientų duomenimis.
 - ³ Palyginimas pagrįstas istoriniais kontrolinės grupės duomenimis. Simepreviro sąveika su vaistiniais preparatais buvo įvertinta, remiantis II fazės tyrime dalyvavusių 22 HCV užsikrėtusių pacientų duomenimis, gautais farmakokinetikos tyrimo dalies metu.
 - ⁴ Šio sąveikos tyrimo metu buvo vartota 50 mg simepreviro dozė, vartojama kartu su darunaviru ir ritonaviru, ir duomenys palyginti su gydymo 150 mg vieno simepreviro doze grupėje gautais duomenimis.
 - ⁵ Gydytojo nuožiūra pacientui skiriama individuali dozė pagal vietinę klinikinę praktiką.
 - ⁶ Palyginimas pagrįstas istoriniais kontrolinės grupės duomenimis. II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 9 HCV užsikrėtę pacientai, kuriems buvo persodintos kepenys, duomenys.
 - ⁷ Palyginimas pagrįstas istoriniais kontrolinės grupės duomenimis. II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 11 HCV užsikrėtusių pacientų, kuriems buvo persodintos kepenys, duomenys.
 - ⁸ Simepreviro sąveika su vaistiniais preparatais buvo įvertinta, remiantis farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo suaugę žmonės, kuriems buvo diagnozuota priklausomybė nuo opioidų ir taikomas pastovus palaikomojo gydymo metadonu, duomenimis.
- * Ketokonazolas: laukiama tolesnės ATC klasifikacijos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Adekvaičių ir gerai kontroliuojamų simepreviro tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). OLYSIO turėtų būti vartojamas nėštumo metu arba vaisingo amžiaus moterims, tik jei nauda viršija galimą riziką. Vaisingo amžiaus moters turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Kadangi OLYSIO turi būti vartojamas su kitais vaistiniais preparatais, skirtais gydyti LHC, kontraindikacijos ir įspėjimai, susiję su kartu vartojamų vaistinių preparatų vartojimu, taip pat taikomi vartojant juos sudėtinio gydymo su OLYSIO metu (žr. 4.3 skyrių).

Buvo nustatytas reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriocidinis poveikis visų rūšių gyvūnams, gavusiems ribavirino. Pacientės ir pacientų vyrų partnerės turi labai saugotis, kad nepastotų. Vaisingo amžiaus pacientės ir pacientų vyrų vaisingo amžiaus partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ribavirinu metu ir baigus gydymą ribavirinu visą laikotarpį, kuris nurodytas ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Žindymas

Nežinoma, ar simepreviras arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Žiurkėms laktacijos laikotarpiu vartojant simeprevirą, simepreviro buvo aptikta žindomų žiurkių plazmoje (greičiausiai dėl simepreviro ekskrecijos į pieną) (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti ar susilaikyti nuo gydymo OLYSIO.

Vaisingumas

Duomenų apie simepreviro poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

OLYSIO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Sudėtinis gydymas, vartojant OLYSIO su kitais vaistiniais preparatais, skirtas gydyti LHC, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Apie galimą derinyje vartojamų preparatų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia žiūrėti šių derinyje su OLYSIO vartojamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendras simepreviro saugumo profilis paremtas duomenimis, gautais iš 580 HCV 1 genotipu infekuotų pacientų, kurie vartojo simepreviro ir sofosbuviro derinio su ribavirinu arba be jo (suminiai duomenys iš 2 fazės klinikinio tyrimo HPC2002 ir 3 fazės klinikinių tyrimų HPC3017 ir HPC3018) ir iš 1 genotipo HCV infekuotų pacientų, kurie vartojo simepreviro (arba placebo) derinyje su perginterferonu alfa ir ribavirinu (suminiai duomenys iš 2 fazės klinikinių tyrimų C205 ir C206 ir iš 3 fazės klinikinių tyrimų C208, C216 ir HPC3007).

Simepreviro saugumo profilis pacientams, infekuotiems 4 genotipo HCV ir infekuotiems 1 genotipo HCV, kai jo buvo skiriama derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu ar derinyje su sofosbuviru arba derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, buvo panašus.

Simepreviras derinyje su sofosbuviru

Simepreviro derinyje su sofosbuviru saugumo profilis pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV su ciroze arba be jos, paremtas suminiais duomenimis iš 2 fazės tyrimo HPC2002 ir 3 fazės tyrimų HPC3017 ir HPC3018, kuriuose dalyvavo 472 pacientai, kurie vartojo simepreviro su sofosbuviru be ribavirino (155, 286 ir 31 pacientas buvo gydyti atitinkamai 8, 12 ar 24 savaites) ir 108 pacientai, kurie vartojo simepreviro su sofosbuviru ir ribavirinu (54 pacientai, gydyti 12 ar 24 savaites).

Dauguma stebėtų nepageidaujamų reakcijų buvo 1 sunkumo laipsnio, 2 ir 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos atitinkamai 3,5 % (n = 10) ir 0,3 % (n = 1) pacientų, kurie 12 savaičių vartojo simeprevirą su sofosbuviru; 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų nebuvo. Pacientams, vartojusiems simeprevirą su sofosbuviru 24 savaites, 2 ir 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų nenustatyta; vienas pacientas (3,2 %) patyrė 4 laipsnio nepageidaujamą reakciją („padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje“). Apie sunkias nepageidaujamas reakcijas pranešimų nebuvo.

Dažniausios nepageidaujanos reakcijos (≥ 5 % per 12 ar 24 gydymo savaites) buvo išbėrimas, niežulys, vidurių užkietėjimas ir padidėjęs jautrumo šviesai reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė vienas pacientas 12 savaičių gydymo grupėje (0,3 %), o 24 savaičių gydymo grupėje nė vienas pacientas gydymą nenutraukė.

Simepreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu

Simepreviro, vartojamo derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija, saugumo duomenys yra pagrįsti bendrais II fazės tyrimų ir III fazės tyrimų C205, C206, C208, C216 ir HPC3007, į kuriuos buvo įtraukti 924 pacientai, kurie 12 savaičių vartojo 150 mg simepreviro dozę vieną kartą per parą, bei 540 pacientų, kurie vartojo placebo derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, duomenys.

Remiantis bendrais III fazės tyrimų saugumo duomenimis, dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta per 12 gydymo simepreviru savaičių, buvo 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnių. Buvo pranešta, kad 3-ojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 3,1 % pacientų, vartojusių simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, *palyginti su* 0,5 % pacientų, vartojusių placebo derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Buvo pranešta, kad sunkias nepageidaujamas reakcijas patyrė 0,3 % simepreviru gydytų pacientų (2 padidėjusio jautrumo šviesai atvejai, kai prireikė gydymo ligoninėje) ir nei vienas pacientas, vartojęs placebo derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias per pirmąsias 12 gydymo savaičių buvo pranešta dažniausiai (dažnis ≥ 5 %), buvo pykinimas, išbėrimas, niežulys, dusulys, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas ir padidėjusio jautrumo šviesai reakcija (žr. 4.4 skyrių).

Simepreviro vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų nutraukė 0,9 % pacientų, vartojusių simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant simprevirą derinyje su sofosbuviru arba derinyje su perginterferonu alfa ir ribavirinu, suaugusiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV, išvardytos 5 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos simpreviro vartojant derinyje su sofosbuviru arba derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu¹

OSK Dažnio kategorijos	Simepreviras + sofosbuviras		Simepreviras + peginterferonas alfa + ribavirinas N = 761
	12 savaitė N = 286	24 savaitė N = 31	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:			
Labai dažnas			dusulys*
Virškinimo trakto sutrikimai:			
Labai dažnas			pykinimas
Dažnas	vidurių užkietėjimas	vidurių užkietėjimas	vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:			
Dažnas	padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje*	padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje*	padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai:			
Labai dažnas		išbėrimas*	išbėrimas*, niežulys*
Dažnas	išbėrimas*, niežulys*, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija*	niežulys*, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija*	padidėjusio jautrumo šviesai reakcija*

¹ Simepreviras derinyje su sofosbuviru: suminiai tyrimų HPC2002, HPC3017 ir HPC3018 (12 sav.) ar tyrimo HPC2002 (24 sav.) duomenys; simpreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu: suminiai 3 fazės tyrimų C208, C216 ir HPC3007 duomenys (pirmosios 12 gydymo savaičių).

* Dėl išsamesnės informacijos žr. toliau pateiktą sąrašą.

Attrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas ir niežulys

Išbėrimas ir niežulys simpreviru gydytiems pacientams dažniausiai buvo lengvi ar vidutinio sunkumo (1 ar 2 laipsnio).

Simepreviras derinyje su sofosbuviru: išbėrimas ir niežulys (visų laipsnių) stebėti atitinkamai 8,0 % ir 8,4 % pacientų, gydytų 12 savaičių, palyginus su 12,9 % ir 3,2 % pacientų, gydytų 24 savaites.

3 laipsnio išbėrimas nustatytas vienam pacientui (0,3 %; 12 savaičių gydymo grupėje), dėl ko reikėjo nutraukti gydymą, nė vienam pacientui nebuvo nustatytas 4 laipsnio išbėrimas. Nė vienas pacientas nepatyrė 3 ar 4 laipsnio niežulio ir dėl jo nė vienas pacientas nenutraukė gydymo.

HPC2002 tyrime išbėrimas (sugrupuotas terminas) nustatytas 10,7 % pacientų, vartojusių 12 savaičių simprevirą ir sofosbuvirą be ribavirino palyginti su 20,4 % pacientų 12 savaičių vartojusių simprevirą ir sofosbuvirą su ribavirinu.

Simepreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Per 12 gydymo simpreviru savaičių apie išbėrimą ir niežulį buvo pranešta atitinkamai 21,8 % ir 21,9 % simpreviru gydytų pacientų, palyginti su 16,6 % ir 14,6 % pacientų, vartojusių placebą (visų sunkumo laipsnių; bendri III fazės tyrimų duomenys). Trečiojo (3) laipsnio išbėrimas arba niežulys pasireiškė atitinkamai 0,5 % ir 0,1 % simpreviru gydytų pacientų. Gydymą simpreviru dėl išbėrimo ar niežulio nutraukė atitinkamai 0,8 % ir 0,1 % simpreviru gydytų pacientų, palyginti su 0,3 % ir 0 % pacientų, vartojusių placebą.

Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas

Pacientams, gydytiems simepreviru, nustatytas tiesioginio ir netiesioginio bilirubino kiekio padidėjimas buvo nedidelis arba vidutinis. Bilirubino kiekio padidėjimas paprastai nebuvo susijęs su kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu ir bilirubino kiekis grįžo į normą pabaigus gydymą.

Simepreviras derinyje su sofosbuviru. Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (visų laipsnių) buvo nustatytas 1,0 % pacientų, gydytų 12 savaitių, palyginus su 3,2 % pacientų, gydytų 24 savaites. 2 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas kraujyje nustatytas vienam pacientui (0,3 %), gydytam 12 savaitių. 3 laipsnio atvejų nebuvo. Vienam pacientui (3,2 %), gydytam 24 savaites, nustatytas 4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas kraujyje. Nė vienas iš pacientų nenutraukė gydymo dėl bilirubino kiekio padidėjimo kraujyje.

HPC200 tyrime bilirubino kiekio padidėjimas nustatytas 0 % pacientų 12 savaitių vartojusių simeprevirą ir sofosbuvirą be ribavirino palyginus su 9,3 % pacientų 12 savaitių vartojusių simeprevirą ir sofosbuvirą su ribavirinu.

Simepreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Buvo pranešta, kad per 12 gydymo simepreviru savaitių bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjo 7,4 % simepreviru gydytų pacientų, palyginti su 2,8 % pacientų, vartojusių placebo (visų sunkumo laipsnių; bendri III fazės tyrimų duomenys). Buvo pranešta, kad 3-iojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas pasireiškė atitinkamai 2 % ir 0,3 % simepreviru gydytų pacientų (bendri III fazės tyrimų duomenys). Simepreviro vartojimas dėl bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimo buvo nutrauktas retai (0,1 %; n = 1).

Jautrumo šviesai reakcijos

Simepreviras derinyje su sofosbuviru. Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos (visų laipsnių) nustatytos 3,1 % pacientų, gydytų simepreviru 12 savaitių, palyginus su 5,5 % pacientų, kuriems taikytas 24 savaitių gydymas. Dauguma padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų buvo lengvos (1 laipsnio); 2 laipsnio padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos pasireiškė dviems pacientams (0,7 %), gydytiems 12 savaitių. 3 ir 4 laipsnio padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų nenustatyta, nė vienas pacientų nenutraukė gydymo dėl padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų.

HPC2002 tyrime padidinto jautrumo šviesai reakcijos (sugrupuotas terminas) pasireiškė 7,1 % pacientų, 12 savaitių vartojusių simeprevirą ir sofosbuvirą be ribavirino, palyginus su 5,6 % pacientų, 12 savaitių vartojusių simeprevirą ir sofosbuvirą su ribavirinu.

Simepreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Buvo pranešta, kad per 12 gydymo simepreviru savaitių padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos pasireiškė 4,7 % simepreviru gydytų pacientų, palyginti su 4,5 % pacientų, vartojusių placebo (visų sunkumo laipsnių; bendri III fazės tyrimų duomenys). Dauguma padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų, kurios pasireiškė simepreviru gydytiems pacientams, buvo lengvos ir vidutinio sunkumo (1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnio), o 0,3 % simepreviru gydytų pacientų patyrė sunkias reakcijas, dėl kurių prirėkė gydymo ligoninėje (žr. 4.4 skyių).

Dusulys

Simepreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Per pirmąsias 12 gydymo simepreviru savaitių buvo pranešta, kad dusulys pasireiškė 11,8 % simepreviru gydytų pacientų, palyginti su 7,6 % pacientų, vartojusių placebo (visų sunkumo laipsnių; bendri III fazės tyrimų duomenys). Buvo pranešta tik apie 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnių reiškinius ir nebuvo pranešta apie jokių reiškinių, dėl kurių reikėtų nutraukti gydymą kuriuo nors tiriamuoju vaistiniu preparatu. Remiantis vyresnių kaip 45 metų tiriamųjų duomenimis, buvo pranešta, kad dusulys pasireiškė 16,4 % simepreviru gydytų pacientų, palyginti su 9,1 % pacientų, vartojusių placebo (visų sunkumo laipsnių; bendri III fazės tyrimų duomenys).

Širdies ritmo sutrikimai

Buvo stebėti bradikardijos atvejai OLYSIO vartojant derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vartojant amjodaroną (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai

Simepreviras derinyje su sofosbuviru

Su gydymu susiję nenormalūs laboratorinių amilazės ir lipazės tyrimų rodikliai stebėti pacientams, vartojusiems simeprevirą derinyje su sofosbuviru (6 lentelė). Padidėjęs amilazės ir lipazės aktyvumas buvo trumpalaikis ir daugiausiai nežymus ar vidutinis. Amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas nebuvo susijęs su pankreatitu.

6 lentelė: Su gydymu susiję nenormalūs laboratorinių amilazės ir lipazės tyrimų rodikliai pacientams, 12 ar 24 savaites vartojusiems simeprevirą derinyje su sofosbuviru (12 savaitė: sumuniai tyrimų HPC2002, HPC3017 ir HPC3018 duomenys; 24 savaitės: HPC2002 tyrimas)

Laboratoriniai parametrai	PSO toksiškumo intervalas ¹	12 savaitę simepreviras + sofosbuviras N = 286 n (%)	24 savaitę simepreviras + sofosbuviras N = 211 n (%)
Biocheminis tyrimas			
Amilazė			
1 laipsnio	Nuo $\geq 1,1$ iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$	34 (11,9 %)	8 (25,8 %)
2 laipsnio	Nuo $> 1,5$ iki $\leq 2,0 \times \text{VNR}$	15 (5,2 %)	2 (6,5 %)
3 laipsnio	Nuo $> 2,0$ iki $\leq 5,0 \times \text{VNR}$	13 (4,5 %)	3 (9,7 %)
Lipazė			
1 laipsnio	Nuo $\geq 1,1$ iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$	13 (4,5 %)	1 (3,2 %)
2 laipsnio	Nuo $> 1,5$ iki $\leq 3,0 \times \text{VNR}$	22 (7,7 %)	3 (9,7 %)
3 laipsnio	Nuo $> 3,0$ iki $\leq 5,0 \times \text{VNR}$	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)
4 laipsnio	$> 5,0 \times \text{VNR}$	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)

¹ PSO didžiausio toksiškumo laipsniai nuo 1-ojo iki 4-ojo.

VNR = Viršutinė normos riba.

Simepreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu

Hemoglobino, neutrofilų arba trombocitų rodmenys abiejose gydymo grupėse nesiskyrė. Gydymo sukelti laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai, kurie dažniau buvo stebėti simepreviru gydytiems pacientams nei pacientams, vartojantiems placebo, peginterferoną alfa ir ribaviriną, nurodyti 7 lentelėje.

7 lentelė: Gydymo sukelti laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai, kurie dažniau buvo stebėti pacientams, vartojantiems simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu (bendri III fazės C208, C216 ir HPC3007 tyrimų duomenys; pirmosios 12 gydymo savaitės)

Laboratoriniai parametrai	PSO toksiškumo intervalas ¹	Simepreviras + peginterferonas alfa + ribavirinas N = 781 n (%)
Biocheminis tyrimas		
Šarminė fosfatazė		
1 laipsnio	Nuo $\geq 1,25$ iki $\leq 2,50 \times \text{VNR}$	26 (3,3 %)
2 laipsnio	Nuo $> 2,50$ iki $\leq 5,00 \times \text{VNR}$	1 (0,1 %)

Hiperbilirubinemija		
1 laipsnio	Nuo $\geq 1,1$ iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$	208 (26,7 %)
2 laipsnio	Nuo $> 1,5$ iki $\leq 2,5 \times \text{VNR}$	143 (18,3 %)
3 laipsnio	Nuo $> 2,5$ iki $\leq 5,0 \times \text{VNR}$	32 (4,1 %)
4 laipsnio	$> 5,0 \times \text{VNR}$	3 (0,4 %)

¹ PSO didžiausio toksiškumo laipsniai nuo 1-ojo iki 4-ojo.
VNR = Viršutinė normos riba

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kurie taip pat yra užsikrėtę ŽIV-1

Simepreviro vartojamo derinyje su peginterferonu alfa and ribavirinu saugumo duomenys yra panašūs tarp 1-ojo genotipo HCV infekuotų pacientų, kurie buvo arba nebuvo taip pat užsikrėtę ŽIV-1.

Pacientai azijiečiai

OLYSIO 150 mg, vartojamo kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, saugumo duomenys, gauti III fazės tyrimo, atlikto su pacientais azijiečiais Kinijoje ir Pietų Korėjoje, metu, yra panašūs į pacientų ne azijiečių duomenis, gautus apibendrinus populiacijos rezultatus visų pasaulyje atliktų III fazės tyrimų metu, išskyrus didesnę bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimo reiškinį (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimo reiškiniai, kurie buvo stebėti pacientų azijiečių populiacijoje III fazės tyrimo HPC3007 metu, palyginti su apibendrintais III fazės tyrimų C208, C216 ir HPC3007, kurių metu buvo vartotas simepreviras ar placebo kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, duomenimis (pirmosios 12 gydymo savaičių)

Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai azijiečiai		Apibendrinti III fazės tyrimų duomenys	
	Simepreviras + peginterferonas alfa + ribavirinas N = 152 n (%)	Placebas + peginterferonas alfa + ribavirinas N = 152 n (%)	Simepreviras + peginterferonas alfa + ribavirinas N = 781 n (%)	Placebas + peginterferonas alfa + ribavirinas N = 397 n (%)
Visų laipsnių	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	58 (7,4 %)	11 (2,8 %)
3 laipsnio	10 (6,6 %)	2 (1,3 %)	16 (2,0 %)	2 (0,5 %)
4 laipsnio	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)
Susiję su gydymo nutraukimu	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

Vartojant simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, tiesioginio ir netiesioginio bilirubino koncentracijų padidėjimas paprastai nebuvo susijęs su kepenų transaminazių suaktyvėjimu ir normalizavosi po gydymo užbaigimo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, reikšmingai padidėjusi simepreviro ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Didėjant simepreviro ekspozicijai plazmoje, buvo stebėtos bilirubino koncentracijų padidėjimo dažnėjimo tendencijos. Toks bilirubino koncentracijų padidėjimas nebuvo susijęs su jokiais nepageidaujamais saugumo kepenims radiniais. Tačiau vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie kepenų dekomensaciją ir kepenų nepakankamumą gydant derinyje su OLYSIO (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta apie didesnę anemijų dažnį pacientams, kuriems buvo diagnozuota išplitusi fibrozė, vartojusiems simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simepreviro perdozavimo žmogui patirtis yra ribota. Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, suvartojusiems vienkartinę iki 600 mg dozes arba 5 paras vartojantiems iki 400 mg dozę vieną kartą per parą, ir HCV užsikrėtusiems suaugusiems pacientams, 4 savaites vartojantiems 200 mg dozę vieną kartą per parą, atitiko tas, kurios buvo pastebėtos, vartojant rekomenduojamas dozes klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Specifinio priešnuodžio perdozavus OLYSIO nėra. OLYSIO perdozavimo atveju rekomenduojama taikyti įprastines palaikomąsias priemones ir stebėti paciento klinikinę būklę.

Simepreviras labai gerai jungiasi su baltymais, todėl nepanašu, kad dializės būdų bus pašalinamas žymus simepreviro kiekis (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistai, tiesiogiai virusą veikiantys vaistai, ATC kodas – J05AE14.

Veikimo mechanizmas

Simepreviras yra specifinis HCV NS3/4A serino proteazės, kurios yra svarbiausios virusų replikacijai, inhibitorius. Remiantis biocheminių mėginių duomenimis, simepreviras slopino rekombinantinių 1a ir 1b genotipų HCV NS3/4A proteazių proteolizinį aktyvumą (K_i įvertinio mediana atitinkamai 0,5 nmol ir 1,4 nmol).

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Simepreviro EC_{50} ir EC_{90} prieš 1b genotipo HCV replikoną rodmenų medianos buvo atitinkamai 9,4 nmol (7,05 ng/ml) ir 19 nmol (14,25 ng/ml). Simepreviro EC_{50} rodmenys pokyčio kartais (PK) medianos chimeriniuose replikonuose turinčiuose NS3 sekas, kurios buvo išskirtos iš HCV PI negydytų pacientų, užsikrėtusių 1a ir 1b genotipų HCV, buvo atitinkamai 1,4 (N = 78) ir 0,4 (N = 59), palyginti su palyginamuoju 1b genotipo replikonu. Dėl pradinio 1a ir 1b genotipų izoliatų Q80K polimorfizmo simepreviro EC_{50} PK medianos buvo atitinkamai 11 (N = 33) ir 8,4 (N = 2). Simepreviro PK prieš 2a ir 2b genotipų pradinius tirtus izoliatus rodmenų medianos buvo atitinkamai 25 (N = 4) ir 1 014 (N = 2). Simepreviro PK verčių mediana prieš pradinius genotipo 4a, genotipo 4d ir genotipo 4 kiti izoliatus atitinkamai buvo 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) ir 0,8 (N = 29). 50 % žmogaus serumo buvimas sumažino simepreviro replikono aktyvumą 2,4 karto. Tyrimo *in vitro* duomenimis, simepreviro derinys su interferonu, ribavirinu, NS5A arba NS5B inhibitoriais lėmė adityvų arba sinerginių poveikį.

Antivirusinis aktyvumas *in vivo*

C201 (1 genotipas) ir C202 (2, 3, 4, 5 ir 6 genotipai) tyrimų, kurių metu pacientai 7 paras vartojo 200 mg simepreviro dozę vieną kartą per parą, duomenys apie trumpalaikę monoterapiją simepreviru pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. Antivirusinis vieno simepreviro veikimas, skiriant 200 mg (C201 ir C202 tyrimai)

Genotipas	HCV RNR vidutinis pokytis (SK) 7/8 parą ($\log_{10}$ TV/ml)
Genotipas 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotipas 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotipas 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)

Genotipas 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotipas 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotipas 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Atsparumas

Atsparumas ląstelių kultūroje

Atsparumas simeprevirui buvo apibūdintas 1a ir 1b genotipų HCV replikonų turinčiose ląstelėse. Devyniasdešimt šešiuose (96) procentuose vartojant simeprevirą išskirtų 1-ojo genotipo replikonų buvo pasikeitusios viena arba daugiau aminorūgščių NS3 proteazės 43, 80, 155, 156 ir (arba) 168 pozicijose (dažniausiai stebėtas aminorūgšties pasikeitimas NS3 D168 pozicijoje [78 %]). Be to, atsparumas simeprevirui buvo įvertintas 1a ir 1b genotipų HCV replikonų mėginiuose, naudojant specifinės vietos mutantus ir chimerinius replikonus, turinčius NS3 sekas, išskirtas iš klinikinių izoliatų. Dėl pasikeitusių aminorūgščių NS3 proteazės 43, 80, 122, 155, 156 ir 168 pozicijose sumažėjo simepreviro aktyvumas *in vitro*. Pasikeitimai (pvz., D168V arba A, ir R155K) paprastai buvo susiję su dideliu jautrumo simeprevirui sumažėjimu *in vitro* (EC_{50} PK > 50), tuo metu kitokie pasikeitimai (pvz., Q80K arba R, S122R ir D168E) turėjo mažo laipsnio atsparumą *in vitro* (EC_{50} PK nuo 2 iki 50). Kitokie pasikeitimai (pvz.: Q80G arba L, S122G, N arba T) nesumažino simepreviro aktyvumo (EC_{50} PK ≤ 2). Aminorūgščių pasikeitimai NS3 proteazės 80, 122, 155 ir (arba) 168 pozicijose, susiję su mažo laipsnio atsparumu simeprevirui *in vitro*, kai atsižvelgiant atskirai, derinyje simepreviro aktyvumą sumažino daugiau kaip 50 kartų.

Atsparumas klinikiniuose tyrimuose

150 mg simepreviro doze derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu gydytų pacientų, kuriems kontroliuojamųjų II ir III fazės klinikinių tyrimų (tyrimai C205, C206, C208, C216, HPC3007) metu nebuvo pasiektas IVA, analizės duomenimis, atsirandantys aminorūgščių pasikeitimai NS3 80, 122, 155 ir (arba) 168 pozicijose buvo stebėti 180 iš 197 (91 %) pacientų. D168V ir R155K pasikeitimai atskirai arba derinyje su kitomis mutacijomis šiose pozicijose atsirado dažniausiai (10 lentelė). Dauguma šių atsiradusių pasikeitimų mažino simepreviro anti-HCV aktyvumą ląstelių kultūrų replikonų mėginiuose.

Pacientams, kurie nepasiekė IVA, buvo stebėtas gydymo simepreviru sukeltas aminorūgšties pasikeitimas 1-ojo genotipo HCV potipiniu specifiniu būdu. Pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, daugiausiai atsirado vien tik R155K pasikeitimas arba kartu su aminorūgšties pasikeitimu NS3 proteazės 80, 122 ir (arba) 168 pozicijose; o pacientams, užsikrėtusiems 1b genotipo HCV, dažniausiai atsirado D168V pasikeitimas (10 lentelė). Pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, kuriems buvo pradinis Q80K aminorūgšties pasikeitimas, pasireiškus neveiksmingumui, dažniausiai buvo stebėtas R155K pasikeitimas.

10 lentelė. Gydymo sukeltas aminorūgšties pasikeitimas, remiantis bendrais II ir III fazės tyrimų duomenimis: pacientų, kurie nepasiekė IVA vartodami 150 mg simepreviro dozę derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, duomenys

Atsiradęs NS3 aminorūgšties pasikeitimas	Visi HCV genotipai N = 197 % (n)	1a ¹ genotipas N = 116 % (n)	1b genotipas N = 81 % (n)
Be kokių pasikeitimų NS3 43, 80, 122, 155, 156 arba 168 pozicijose ²	91,4 % (180)	94,8 % (110)	86,4 % (70)
D168E	15,7 % (31)	14,7 % (17)	17,3 % (14)
D168V	31,0 % (61)	10,3 % (12)	60,5 % (49)
Q80R ³	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X + D168X ⁴	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X + D168X ⁴	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)

Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Mažiau nei 10 %	Mažiau nei 10 %	Mažiau nei 10 %
--	-----------------	-----------------	-----------------

¹ Gali būti įtraukti kelių pacientų, užsikrėtusių ne 1a ar 1b genotipo HCV, duomenys.

² Vienas arba kartu su kitais pasikeitimais (įskaitant mišrius).

³ Pasikeitimai, kurie buvo stebėti tik kartu su kitais atsiradusiais pasikeitimais vienoje arba daugiau NS3 pozicijų 80, 122, 155 ir (arba) 168.

⁴ Pacientų, turinčių tokius derinius, duomenys yra taip pat įtraukti į kitas eilutes, aprašančias individualius pasikeitimus. X rodo keletą aminorūgščių. Kitos dvigubos arba trigubos mutacijos stebėtos rečiau.

⁵ Dviem pacientams atsirado vienintelis I170T pasikeitimas.

Pastaba. Pasikeitimų NS3 43 ir 156 pozicijose, susijusių su mažesniu simepreviro aktyvumu *in vitro*, nepastebėta tuo metu, kai pasireiškė neveiksmingumas.

HPC3011 tyrimo, kuriame dalyvavo 4-ojo genotipo HCV virusų infekcija užsikrėtę pacientai, duomenimis, 28 iš 32 (88 %) pacientų, kuriems nebuvo pasiektas IVA, atsirado aminorūgšties pasikeitimai NS3 80, 122, 155, 156 ir (arba) 168 (daugiausiai pasikeitimai 168 pozicijoje, 24 iš 32 [75 %] pacientų) pozicijose, panašūs į atsiradusius aminorūgščių pasikeitimus, stebėtus 1-ojo genotipo infekcija užsikrėtusiems pacientams.

Dauguma 1 genotipo HCV infekuotų pacientų, gydytų 12 ar 24 savaites simepreviru derinyje su sofosbuviru (su ribavirinu arba be jo), kurie nepasiekė IVA dėl virusologinių priežasčių ir kurių buvo gauti nukleotidų sekos duomenys, atsirado NS3 aminorūgšties pasikeitimai 168 pozicijoje ir (arba) atsirado R155K: 5 iš 6 pacientų tyrime HPC2002, 1 iš 3 pacientų tyrime HPC3017 ir 11 iš 13 pacientų tyrime HPC3018. Atsiradę NS3 aminorūgšties pasikeitimai buvo panašūs, kaip ir pastebėti pacientams, nepasiekusiems IVA po gydymo simepreviru derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Atsiradusių NS5B amino rūgšties pasikeitimų, susijusių su atsparumu sofosbuvirui, nepastebėta pacientams, kurie nepasiekė IVA po 12 ar 24 savaičių gydymo simepreviru derinyje su sofosbuviru (su ribavirinu arba be jo).

Su atsparumu susijusių pasikeitimų išlikimas

Buvo įvertintas simeprevirui atsparios NS3 aminorūgšties pasikeitimo išsilaikymas po to, kai pasireiškė gydymo neveiksmingumas.

Kontroliuojamų II ir III fazės tyrimų metu 150 mg simepreviro dozę derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu vartojusių pacientų jungtinės analizės duomenimis, gydant atsiradę simeprevirui atsparūs variantai vėliau tyrimų, kuriuose sekimo mediana buvo 28 savaitės (kitimo sritis – 0-70 savaičių), pabaigoje nebuvo aptikti 20 iš 180 pacientų (50 %). Trisdešimt dviem (32) iš 48 pacientų (67 %), kuriems atsirado vien tik D168V, ir 34 iš 66 (52 %) pacientų, kuriems atsirado vien tik R155K, baigiantis tyrimui, atitinkami atsiradę variantai daugiau nebuvo aptikti.

3 metų stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvauja pacientai, nepasiekę IVA gydant simepreviru derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, ankstesnio II ar III fazės tyrimo metu, duomenys parodė, kad 86 % (37 iš 43) šių pacientų atsirado mutacijų pasireiškus gydymo neveiksmingumui ankstesnio tyrimo metu, kurios nebuvo aptiktos po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 180 savaičių (kitimo sritis nuo 47 iki 230 savaičių) (HPC3002 tyrimas).

Su atsparumu simeprevirui susijusių pasikeitimų atsiradimo ar išsilaikymo ilgalaikė klinikinė reikšmė nežinoma.

Pradinio HCV polimorfizmo įtaka atsakui į gydymą

Analizės buvo atliktos, norint ištirti ryšį tarp natūraliai esančių pradinių NS3/4A aminorūgšties pasikeitimų (polimorfizmo) ir gydymo baigčių.

Pradinis polimorfizmas NS3 43, 80, 122, 155, 156 ir (arba) 168 pozicijose, kuris buvo susijęs su mažesniu simepreviro aktyvumu *in vitro*, paprastai buvo stebėtas nedažnai (1,3 %) pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija (n = 2 007; bendri II ir III fazės tyrimų su simepreviru derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu duomenys), išskyrus Q80K pasikeitimą pacientams, iš

kurių 30 % pacientų, užsikrėtusių 1a genotipo HCV, grupėje ir 0,5 % pacientų, užsikrėtusių 1b genotipo HCV, grupėje. Paplitimas Europoje buvo mažesnis, 19 % (73 iš 377) pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV ir 0,3 % (3 iš 877) 1b genotipo HCV.

Q80K polimorfizmo nepastebėta pacientams, užsikrėtusiems 4-ojo genotipo virusais.

Pradinis Q80K polimorfizmas buvo susijęs su mažesniais IVA dažniais 1a genotipo HCV užsikrėtusiems pacientams, gydytiems simepreviru derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu (19, 21, 22 lentelės).

Kryžminis atsparumas

Kai kurie gydymo metu atsiradę NS3 aminorūgšties pasikeitimai, kurie buvo nustatyti simepreviru gydytiems pacientams, kuriems nebuvo pasiektas IVA klinikinių tyrimų metu (pvz., R155K), mažino telapreviro, bocepreviro ir kitų NS3/4A PI anti-HCV aktyvumą. Anksčiau buvusios simepreviro ekspozicijos įtaka pacientams, kuriems nebuvo pasiektas veiksmingas IVA vėliau gydant pagal gydymo planus, kurių pagrindą sudaro HCV NS3/4A PI, nenustatyta. Klinikinių tyrimų duomenų apie simepreviro veiksmingumą pacientams, turintiems ankstesnės NS3/4A PI telapreviro arba bocepreviro ekspozicijos istoriją, nėra.

Nesitikima kryžminio atsparumo tarp tiesioginio poveikio antivirusinių preparatų su skirtingu poveikio mechanizmu. Tirti simeprevirui atsparūs variantai išliko jautrūs HCV nukleozidų ir nenukležidų polimerazės inhibitorių atstovams bei NS5A inhibitoriams. Variantai, turintys pakeistas aminorūgštis, kurios lemia jautrumo NS5A inhibitoriams (L31F/V, Y93C/H), nukleozidų polimerazės inhibitoriams (S282T) ir nenukležidų polimerazės inhibitoriams (C316N, M41L, P495A) sumažėjimą, ir toliau buvo jautrūs simeprevirui *in vitro*.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ilgalaikis virusinis atsakas (IVA) buvo pirmaeilė vertinimo baigtis, nustatant HCV išgyjimo dažnį II ir III fazės tyrimuose ir buvo apibibrėžiamas, kai HCV RNR < apatinė kiekybinio aptikimo riba (LLOQ) išmatuojama arba neišmatuojama praėjus 12 savaičių (IVA12) ar 24 savaitėms (IVA24) po planuotos gydymo pabaigos (C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 ir HPC3011 tyrimai) arba po faktinės gydymo pabaigos (HPC2014, HPC3017, HPC3018 ir HPC3021 tyrimai) (LLOQ 25 TV/ml ir aptikimo riba 15 TV/ml, išskyrus HPC2014 ir HPC3021 tyrimus, kai LLOQ ir aptikimo riba buvo 15 TV/ml).

Pacientai sirgo kompensuota kepenų liga (įskaitant cirozę), jų HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 10 000 TV/ml ir kepenų histopatologija atitiko LHC (jei įmanoma).

Simepreviras derinyje su sofosbuviru

Simepreviro (150 mg vieną kartą per parą), kaip dalies gydymo schemos be interferono (sofosbuviras 400 mg vieną kartą per parą) veiksmingumas buvo vertintas pacientams, infekuotiems 1-ojo ar 4-ojo genotipo HCV, kuriems nebuvo taikytas gydymas ar jau gydytiems pacientams (po interferonu pagrįsto gydymo) (11 lentelė).

11 lentelė: Tyrimai, atlikti su simepreviru + sofosbuviras: populiacija ir tyrimo struktūros santrauka

Tyrimas ¹	Populiacija	I tyrimą įtrauktų pacientų skaičius	Tyrimo struktūros santrauka
HPC3017 (OPTIMIST-1; III fazė)	Genotipas 1, negydyti ar gydyti ² , nesergantys ciroze	310	8 ar 12 sav. SMV + sofosbuviras
HPC3018 (OPTIMIST-2; III fazė)	Genotipas 1, negydyti ar gydyti ² , sergantys kompensuota ciroze	103	12 sav. SMV + sofosbuviras

HPC2002 (COSMOS; Phase 2)	Genotipas 1, negydyti ar nereagavę į gydymą ³ , sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	167	12 ar 24 sav. SMV + sofosbuviras, su ar be ribavirino ⁴
HPC2014 (OSIRIS; II fazė)	Genotipas 4, negydyti ar gydyti ² , sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	63	<u>Pacientai, nesergantys ciroze:</u> 8 ar 12 sav. SMV + sofosbuviras; <u>Pacientai, sergantys ciroze:</u> 12 sav. SMV + sofosbuviras
HPC3021 (PLUTO; III fazė)	Genotipas 4, negydyti ar gydyti ² , sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	40	12 sav. SMV + sofosbuviras

SMV = simepreviras.

¹ Atviri, atsitiktinių imčių, išskyrus HPC3018 ir HPC3021, kurie buvo vienos grupės ir HPC2014 tyrimą, kuris buvo atvira, atsitiktinių imčių.

² Įtraukti atkritę, iš dalies ar visai nereagavę į ankstesnį gydymą interferonu (pegiliuotu ar nepegiliuotu) su ar be ribavirino.

³ Į ankstesnį gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu.

⁴ Ribavirinas dozuotas pagal kūno svorį du kartus per parą pagal dozavimo nurodymus ribavirino Preparato charakteristikų santraukoje.

Veiksmingumas pacientams, kuriems yra I-ojo genotipo HCV

OPTIMIST-1 ir OPTIMIST-2

HPC3017 (OPTIMIST-1) ir HPC3018 (OPTIMIST-2) tyrimuose, pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti ar buvo gydyti (įskaitant atkritusius, nereagavusius į gydymą ir interferono netoleravusius pacientus) 8 savaites (tikrai HPC3017) ar 12 savaičių (HPC3017 ir HPC3018) vartojo simeprevirą kartu su sofosbuviru (žr. 11 lentelę). HPC3017 tyrime dalyvavo pacientai, nesergantys ciroze, HPC3018 tyrime dalyvavo pacientai, sergantys ciroze (12 lentelė).

12 lentelė: Demografiniai duomenys prieš pradedant tyrimą (HPC3017 ir HPC3018 tyrimai)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Amžius (metais)		
vidurkis (diapazonas)	56 (19-70)	58 (29-69)
% virš 65 m.	6 %	6 %
Vyrai	55 %	81 %
Rasė		
Baltaodžiai	80 %	81 %
Juodaodžiai / afroamerikiečiai	18 %	19 %
Lotynų amerikiečiai	16 %	16 %
KMI ≥ 30 kg/m ²	34 %	40 %
Vidurkis HCV RNR tygių (log ₁₀ TV/ml) tyrimo pradžioje	6,8	6,8
Cirozės būvimas		
neserga ciroze	100 %	0 %
serga ciroze	0 %	100 %
Ankstesnis gydymas		
negydyti	70 %	49 %
gydyti ¹	30 %	51 %
IL28B genotipas		
CC	27 %	28 %
ne-CC	73 %	72 %
HCV geno potipis ir tyrimo pradžioje esantis 1a genotipo HCV Q80K polimorfizmas		
1a genotipo HCV	75 %	70 %
su Q80K	41 %	47 %
1b genotipo HCV	25 %	30 %

¹ Įtraukti atkritę, iš dalies ar visai nereagavę į ankstesnį gydymą interferonu (pegiliuotu ar nepegiliuotu) su ar be ribavirino.

Bendras IVA12 dažnis pacientams, nesergantiems ciroze, vartojusiems 8 savaites simeprevirą su sofosbuviru buvo 83 % (128/155); visi pacientai, nepasiekę IVA12 turėjo virusinį atkrytį (17 %; 27/155). Atsako dažnis pacientams sergantiems ir nesergantiems ciroze, 12 savaičių vartojusiems simeprevirą su sofosbuviru, parodytas 13 lentelėje.

13 lentelė: 1 genotipo HCV infekuotų pacientų, 12 savaičių vartojusių simeprevirą su sofosbuviru (HPC3017 ir HPC3018 tyrimai), gydymo rezultatai

Gydymo rezultatas	Pacientai, nesergantys ciroze N = 155 % (n/N)	Pacientai, sergantys ciroze N = 103 % (n/N)
IVA12	97 % (150/155) ¹	83 % (86/103) ¹
Pacientų, nepasiekusių IVA12 rezultatai		
Nesėkmingas gydymas ²	0 % (0/155)	3 % (3/103)
Virusinis atkrytis ³	3 % (4/154)	13 % (13/99)
IVA12 dažnis atskiroms pogrupėms		
Ankstesnis gydymas		
negydyti	97 % (112/115)	88 % (44/50)
gydyti ⁴	95 % (38/40)	79 % (42/53)
HCV geno potipis ir tyrimo pradžioje esantis 1a genotipo HCV Q80K polimerizmas		
Genotipas 1a	97 % (112/116)	83 % (60/72)
su Q80K	96 % (44/46)	74 % (25/34)
be Q80K	97 % (68/70)	92 % (35/38)
Genotipas 1b	97 % (38/39)	84 % (26/31)

¹ Aukštesnis lyginant su buvusiu kontrolės dažnis (buvus patvirtinti kombinuotų gydymų tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais preparatais su peginterferonu alfa ir ribavirinu IVA12 dažnis).

² Iš 3 pacientų, kuriems gydymas buvo nesėkmingas, 2 pacientai pasireiškė virusinis proveržis ir vienas pacientas nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių.

³ Virusinio atkryčio dažnis apskaičiuotas vardikliu imant pacientus, kuriems gydymo pabaigoje nenustatoma (ar nepatvirtinta nustatyta) HCV RNR.

⁴ Įtraukti atkrytę, iš dalies ar visai nereagavę į ankstesnį gydymą interferonu (pegiliuotu ar nepegiliuotu) su ar be ribavirino

COSMOS

HPC2002 (COSMOS) tyrime, anksčiau į gydymą nereagavę su METAVIR fibrozės balu F0–F2 arba anksčiau negydyti ir į gydymą nereagavę pacientai, kurių METAVIR fibrozės balas buvo F3–F4 ir sergantys kompensuota kepenų liga, vartojo simeprevirą su sofosbuviru su arba be ribavirino 12 arba 24 savaites (žr. 11 lentelę). Iš 137 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai (svyravo nuo 27 iki 70 metų, 5 % buvo vyresni nei 65 metų); 64 % buvo vyrai, 81 % buvo baltodžiai, 19 % juodaodžiai ar afroamerikiečiai ir 21 % lotynų amerikiečiai; 37 % turėjo KMI ≥ 30 kg/m²; HCV RNR vidurkis tyrimo pradžioje buvo 6,7 log₁₀ TV/ml; 75 % nesirgo ciroze (METAVIR fibrozės balas F0–3) ir 25 % sirgo ciroze (METAVIR fibrozės balas F4); 78 % buvo 1a genotipo HCV, iš jų 45 % turėjo tyrimo pradžioje Q80K, 22 % buvo 1b genotipo HCV, 86% buvo ne *IL28B* CC genotipo alelių (CT ar TT); 76 % buvo anksčiau nereagavę į gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu, o 23 % buvo anksčiau negydyti.

14 lentelėje parodytas atsako dažnis pacientams, nesergantiems ciroze (METAVIR fibrozės balas F0–3), kurie 12 savaičių vartojo simeprevirą su sofosbuviru ir su ar be ribavirino; pratęsus gydymą iki 24 savaičių atsako dažnis nepadidėjo, lyginant su 12 savaičių gydymu. Ribavirino vartojimas ir ankstesnis gydymas (negydyti ir nereagavę į gydymą) neturėjo įtakos gydymo rezultatams. Bendras IVA12 dažnis buvo panašus tarp pacientų, vartojusių kartu su simepreviru ir sofosbuviru ribaviriną ir jo nevartojusių. Pacientų, sergančių ciroze (METAVIR balas F4), 12 ar 24 savaites vartojusių simeprevirą su sofosbuviru, parodytas 15 lentelėje.

14 lentelė: 1 genotipo HCV infekuotų pacientų, nesergančių ciroze, 12 savaičių vartojusių simepreviro su sofosbuviru ir su ar be ribavirino (HPC 2002 tyrimas) gydymo rezultatai

Gydymo rezultatai	simepreviras + sofosbuviras N = 21 % (n/N)	simepreviras + sofosbuviras + ribavirinas N = 43 % (n/N)
IVA12	95 % (20/21)	95 % (41/43)
Pacientų, nepasiekusių IVA12 rezultatai		
Nesėkmingas gydymas	0 % (0/21)	0 % (0/43)
Virusinis atkrytis ¹	5 % (1/21)	5 % (2/43)

¹ Virusinio atkryčio dažnis apskaičiuotas vardieliu imant pacientus, kuriems gydymo pabaigoje nenustatoma HCV RNR ir mažiausiai vieną kartą įvertinant tolimesnio stebėjimo metu.

15 lentelė: Gydymo baigtys 1 genotipo HCV infekuotiems pacientams, sergantiems ciroze, 12 ar 24 savaites vartojusiems simepreviro su sofosbuviru ir su ar be ribavirino (HPC 2002 tyrimo duomenys)

Gydymo rezultatai	12 sav.		24 sav.	
	simepreviras + sofosbuviras N = 7 % (n/N)	simepreviras + sofosbuviras + ribavirinas N = 11 % (n/N)	simepreviras + sofosbuviras N = 10 % (n/N)	simepreviras + sofosbuviras + ribavirinas N = 13 % (n/N)
IVA12	86 % (6/7)	91 % (10/11)	100 % (10/10)	92 % (12/13)
Pacientų, nepasiekusių IVA12 rezultatai				
Nesėkmingas gydymas ¹	0 % (0/7)	0 % (0/11)	0 % (0/10)	8 % (1/13)
Virusinis atkrytis ²	14 % (1/7)	9 % (1/11)	0 % (0/10)	0 % (0/12)

¹ Vienas pacientas, kuriam gydymas buvo nesėkmingas, nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių.

² Virusinio atkryčio dažnis apskaičiuotas vardieliu imant pacientus, kuriems gydymo pabaigoje nenustatoma HCV RNR ir mažiausiai vieną kartą įvertinant tolimesnio stebėjimo metu.

Veiksmingumas suaugusiems, kuriems yra 4 genotipo HCV

HPC2014 (OSIRIS) tyrime pacientai 8 savaites (nesergantys ciroze) ar 12 savaičių (sergantys ciroze) vartojo simeprevirą su sofosbuviru (žr. 11 lentelę). 63 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (svyravo nuo 24 iki 68 metų, 2 % buvo vyresni nei 65 metų); 54 % buvo vyrai, 43 % turėjo KMI ≥ 30 kg/m²; HCV RNR vidurkis tyrimo pradžioje buvo 6,01 log₁₀ TV/ml; 37 % sirgo ciroze; 30 % buvo 4a genotipo HCV, 56 % buvo 4c ar 4d genotipo HCV; 79 % buvo ne *IL28B* CC genotipo alelių (CT ar TT); 52 % buvo anksčiau negydyti, o 48 % buvo anksčiau gydyti.

HPC3021 (PLUTO) tyrime pacientai 12 savaičių vartojo simepreviro su sofosbuviru (žr. 11 lentelę). 40 į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (svyravo nuo 29 iki 69 metų, 5 % buvo vyresni nei 65 metų); 73 % buvo vyrai, 18 % turėjo KMI ≥ 30 kg/m²; HCV RNR vidurkis tyrimo pradžioje buvo 6,35 log₁₀ TV/ml; 18% sirgo ciroze; 25 % buvo 4a genotipo HCV, 73 % buvo 4d genotipo HCV; 85 % buvo ne *IL28B* CC genotipo alelių (CT ar TT); 33 % buvo anksčiau negydyti, o 68 % buvo anksčiau gydyti.

Bendras IVA12 dažnis pacientams, nesergantiems ciroze, vartojusiems 8 savaites simeprevirą su sofosbuviru buvo 75 % (15/20); visi pacientai, nepasiekę IVA12 turėjo virusinį atkrytį (25 %; 5/20). 12 savaičių vartojusieji simepreviro su sofosbuviru visi pacientai pasiekė IVA12 (16 lentelė).

16 lentelė: Gydomo baigtys pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV, 12 ar 24 savaites vartojusiems simpreviro su sofosbuviru (HPC2014 ir HPC3021 tyrimų duomenys)

Gydymo rezultatai	HPC2014 tyrimas N = 43 % (n/N)	HPC3021 tyrimas N = 40 % (n/N)
IVA12	100 % (43/43)	100 % (40/40)
su ciroze	100 % (20/20)	100 % (33/33)
be cirozės	100 % (23/23)	100 % (7/7)

Simepreviras derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu

Simepreviro, vartojamo derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, veiksmingumas buvo vertintas pacientams, infekuotiems 1-ojo ar 4-ojo genotipo HCV, taip pat sergantiems ar nesergantiems ŽIV, kurims nebuvo taikytas gydymas ar jau gydytiems pacientams (po interferonu pagrįsto gydymo) (17 ir 18 lentelės).

17 lentelė: Tyrimai, atlikti su simpreviru + peginterferonu alfa + ribavirinu: populiacija ir tyrimo struktūros santrauka

Tyrimas ¹	Populiacija	I tyrimą įtrauktų pacientų skaičius	Tyrimo struktūros santrauka
C208 - C216 (QUEST-1 ir QUEST-2; III fazė)	Genotipas 1, negydyti pacientai, sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	785	12 savaitę SMV + peg-IFN-alfa + RBV, toliau 12 arba 36 savaitę peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>kontrolinė grupė: 48 savaitę placebo</u> <u>+ peg-IFN-alfa + RBV</u>
HPC3007 (PROMISE; III fazė)	Genotipas 1, anksčiau atkrytį patyrę pacientai ² , sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	233	
C206 (ASPIRE; II fazė)	Genotipas 1, gydyti pacientai, sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	462	12, 24 arba 48 savaitę SMV derinyje su 48 savaitę peg-IFN-alfa + RBV; <u>kontrolinė grupė: 48 savaitę placebo</u> <u>+ peg-IFN-alfa + RBV</u>
C212 (III fazė)	Genotipas 1, negydyti ar gydyti pacientai ⁴ , HCV ir HIV 1 infekcijomis sergantys pacientai, sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	106	<u>Negydyti pacientai arba anksčiau</u> <u>atkrytį patyrę pacientai, nesergantys</u> <u>ciroze: 12 savaitę SMV +</u> <u>peg-IFN-alfa + RBV, toliau 12 arba</u> <u>36 savaitę peg-IFN-alfa + RBV³;</u> <u>pacientai, kuriems anksčiau nebuvo</u> <u>jokio atsako (buvo dalinis atsakas</u> <u>arba jokio atsako), nesergantys ciroze</u> <u>ir visi negydyti pacientai ir gydyti</u> <u>pacientai, sergantys ciroze:</u> 12 savaitę SMV + peg-IFN-alfa + RBV, toliau 36 savaitę peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; III fazė)	Genotipas 4, negydyti ar gydyti pacientai ⁴ , sergantys kompensuota ciroze ar nesergantys ciroze	107	<u>Negydyti pacientai arba anksčiau</u> <u>atkrytį patyrę pacientai: 12 savaitę</u> <u>SMV + peg-IFN-alfa + RBV, toliau</u> <u>12 or 36 savaitę peg-IFN-alfa +</u> <u>RBV³;</u> <u>pacientai, kuriems anksčiau nebuvo</u> <u>jokio atsako (buvo dalinis atsakas</u> <u>arba jokio atsako): 12 savaitę SMV +</u> <u>peg-IFN-alfa + RBV, toliau</u>

			36 savaitę peg-IFN-alfa + RBV
--	--	--	-------------------------------

peg-IFN-alfa = peginterferonas alfa; RBV = ribavirinas (nuo kūno masės priklausanti du kartus per parą ribavirino dozė, remiantis ribavirino Preparato charakteristikų santrauka); SMV = simepreviras.

- ¹ Dvigubai akly, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami, išskyrus C212 ir HPC3011, kurie buvo atviri ir vienos grupės.
- ² Atkrytį patyrę pacientai po prieš tai taikyto gydymo interferonu.
- ³ Bendra peg-IFN-alfa ir RBV gydymo trukmė paremta gautu atsaku. Planinė HCV gydymo trukmė, jeigu atitinka gydymo protokole apibrėžtos atsako ir gydymo kriterijai, yra 24 savaitės: 4-ąją savaitę HCV RNA < 25 TV/ml išmatuojamas arba neišmatuojamas IR 12-ąją savaitę HCV RNA neišmatuojamas. Buvo remiamasi HCV gydymo nutraukimo tvarka, siekiant užtikrinti, kad pacientams, kurems buvo nepakankamas virusologinis atsakas į gydymą, nutraukė gydymą laiku.
- ⁴ Įskaitant atkrytį, dalinį atsaką patyrusius arba jokio atsako nepatyrusius pacientus, po prieš tai taikyto gydymo peginterferonu ir ribavirinu.

18 lentelė: Tyrimai, atlikti su simepreviru + peginterferonu alfa + ribavirinu: demografiniai ir pradiniai duomenys

	Bendri C208 ir C216 duomenys N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 206	HPC3011 N = 107
Amžius (metai)					
vidurkis (diapazonas)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	43 (27-67)	49 (27-69)
% virš 65 m.	2 %	3 %	3 %	2 %	5 %
Vyrai	56 %	66 %	67 %	85 %	79 %
Rasė					
Baltaodžiai	91 %	94 %	93 %	82 %	72 %
Juodaodžiai / afroamerikiečiai	7 %	3 %	5 %	14 %	28 %
	1 %	2 %	2 %	1 %	-
Lotynų amerikiečiai	17 %	7 %	-	6 %	7 %
KMI ≥ 30 kg/m ²	23 %	26 %	25 %	12 %	14 %
Vidurkis HCV RNR lygių > 800,000 IU/ml	78 %	84 %	86 %	86 %	60 %
METAVIR fibrozės balas					
F0-2	74 %	69 %	63 %	67 %	57 %
F3	16 %	15 %	19 %	19 %	14 %
F4	10 %	15 %	18 %	13 %	29 %
IL28B genotipas					
CC	29 %	24 %	18 %	27 %	8 %
CT	56 %	64 %	65 %	56 %	58 %
TT	15 %	12 %	18 %	17 %	35 %
HCV geno potipis tyrimo pradžioje esantis 1a genotipo HCV Q80K polimorfizmas					
1a genotipo HCV su Q80K	48 %	42 %	41 %	82 %	-
	34 %	31 %	27 %	34 %	-
1b genotipo HCV	51 %	58 %	58 %	17 %	-
4a + 4a genotipo HCV	-	-	-	-	42 % - 24 %
Ankstesnis gydymas					
negydyti	100 %	-	-	50 %	33 %
gydyti ²	-	-	-	-	-
pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis	-	100 %	40 %	14 %	21 %
	-	-	35 %	9 %	9 %
pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas	-	-	25 %	26 %	37 %
pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako	-	-	-	-	-

- ¹ HCVir HIV-1 infekcijomis sergantys pacientai.
² Prieš gydymą peginterferonu ir ribavirinu gydyti pacientai.

Veiksmingumas anksčiau negydytiems pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija
 C208 (QUEST-1) ir C21 (QUEST-2) tyrimų metu, anksčiau negydyti pacientai 12 savaičių vartojo simpreviro (150 mg kartą per parą) + peginterferono alfa + ribavirino, vėliau dar 12 ar 36 savaičių peginterferono alfa + ribavirino (žr. 17 ir 18 lenteles). C208 tyrimo metu visi pacientai vartojo peginterferono alfa-2a. C216 tyrimo metu 69 % pacientų vartojo peginterferono alfa-2a ir 31 % - peginterferono alfa-2b.

19 lentelėje nurodyti atsako, pasireiškusio anksčiau negydytiems pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija, dažniai.

19 lentelė. Gydymo baigtys anksčiau negydytiems pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV (bendri C208 ir C216 tyrimų duomenys)

Gydymo baigtis	Simepreviras+ peginterferonas + ribavirinas N = 521 % (n/N)	Placebas + peginterferonas + ribavirinas N = 264 % (n/N)
Bendras IVA12	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Baigtys pacientams, kuriems nebuvo IVA12		
Nepakankamumas gydymo metu	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Virusologinis atkrytis ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)
Atrinktų pogrupių IVA12 dažniai		
<i>METAVIR</i> fibrozės balas		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
<i>IL28B</i> genotipas		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)
HCV geno potipis ir tyrimo pradžioje esantis 1a genotipo HCV Q80K polimorfizmas		
1a genotipas	75 % (191/254)	47 % (62/131)
su Q80K	58 % (49/84)	52 % (23/44)
be Q80K	84 % (138/165)	43 % (36/83)
1b genotipas	85 % (228/267)	53 % (70/133)

¹ p < 0,001.

² Virusinio atkryčio dažniai buvo apskaičiuoti, vardiklyje nurodant pacientų, kurių HCV RNR koncentracijos yra neišmatuojamos faktinės PGP metu, skaičių. Apima duomenis 4 simpreviru gydytų pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis po IVA12.

Aštuoniasdešimt aštuoni (88) procentai (459 iš 521) simpreviru gydytų pacientų buvo tinkami dalyvauti visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 88 %. Septyniasdešimt septyniems (77) procentams (404 iš 509) simpreviru gydytų pacientų 4-ąją savaitę buvo neišmatuojamos HCV RNR koncentracijos. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 90 %. Simepreviru gydytų pacientų, kurių 4-ąją savaitę išmatuojama koncentracija buvo < 25 TV/ml, dalis buvo 14 % (70 iš 509). IVA12 buvo pasiektas 67 %.

Bendrų C208 ir C216 tyrimų metu, 60 % (58 iš 84) simpreviru gydytų, 1a genotipo HCV užsikrėtusių pacientų su Q80K polimorfizmu tyrimo pradžioje, buvo tinkami dalyvauti visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 78 %. Šešiasdešimt penkiems (53 iš 81) simpreviru gydytiems, 1a genotipo HCV užsikrėtusiems pacientams su su Q80K polimorfizmu tyrimo pradžioje, 4-ąją savaitę buvo neišmatuojamos HCV RNR koncentracijos. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 79 %.

IVA12 dažniai buvo statistiškai reikšmingai didesni pacientų, gydytų simepreviru derinyje su peginterferonu alfa-2a arba peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu (atitinkamai 88 % ir 78 %) grupėje, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo derinyje su peginterferonu alfa-2a arba peginterferonu alfa-2b ir ribavirinu (atitinkamai 62 % ir 42 %) (C216 tyrimas).

Veiksmingumas anksčiau gydytiems pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija
HPC3007 (PROMISE) tyrimo metu, pacientai, kurie prieš tai gydyti interferonu patyrė atkrytį, 12 savaičių vartojo simeprevirą (150 mg kartą per parą) + peginterferono alfa-2a + ribavirino, vėliau dar 12 arba 36 savaičių peginterferono alfa-2a + ribavirino (žr. 17 ir 18 lenteles).

C206 (ASPIRE) tyrimo metu, pacientai, kurie prieš tai patyrė peg-IFN/RBV gydymo nesėkmę, 12, 24 arba 48 savaites vartojo simeprevirą (100 mg arba 150 mg kartą per parą) kartu 48 savaites vartojant peginterferono alfa-2a + ribavirino (žr. 17 ir 18 lenteles).

20 lentelėje nurodyti atsako dažniai anksčiau gydytiems pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija. 21 lentelėje nurodyti atrinktų tyrimo HPC3007 pogrupių IVA dažniai.

20 lentelė: Gydymo baigtys anksčiau gydytiems¹ pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija (HPC3007 ir C206 tyrimai)

Gydymo baigtis	HPC3007 tyrimas		C206 tyrimas	
	simepreviras % (n/N)	placebas % (n/N)	150 mg simepreviro 12 savaitę % (n/N)	placebas % (n/N)
IVA²				
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis	79 % (206/260) ³	37 % (49/133)	77 % (20/26)	37 % (10/27)
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas	-	-	65 % (15/23)	9 % (2/23)
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako	-	-	53 % (9/17)	19 % (3/16)
Baigtys pacientams, kuriems nebuvo IVA24				
Nepakankamumas gydymo metu				
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis	3 % (8/260)	27 % (36/133)	8 % (2/26)	22 % (6/27)
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas	-	-	22 % (5/23)	78 % (18/23)
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako	-	-	35 % (6/17)	75 % (12/16)
Virusologinis atkrytis⁴				
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis	19 % (46/249)	48 % (45/93)	13 % (3/23)	47 % (9/19)
Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas	-	-	6 % (1/17)	50 % (2/4)
Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako	-	-	18 % (2/11)	25 % (1/4)

¹ Prieš gydymą peginterferonu ir ribavirinu gydyti pacientai.

- ² SVR: IVA12 HPC3007 tyrimui ir IVA24 C206 tyrimui.
- ³ $p < 0,001$.
- ⁴ Virusinio atkryčio dažniai buvo apskaičiuoti, vardiklyje nurodant pacientų, kurių HCV RNR koncentracijos yra neišmatuojamos faktinės PGP metu, skaičių. HPC3007 tyrimas: apima duomenis 5 simpreviru gydytų pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis po IVA12.

21 lentelė: Atrinktų pogrupių IVA12 dažniai (HPC3007 tyrimas)

Pogrupis	simpreviras + peginterferonas + ribavirinas % (n/N)	placebas + peginterferonas + ribavirinas % (n/N)
<i>METAVIR</i> fibrozės balas		
F0-2	82 % (137/167)	41 % (40/98)
F3-4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
<i>IL28B</i> genotipas		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (29/83)
TT	65 % (20/31)	10 % (3/16)
HCV geno potipis ir tyrimo pradžioje esantis HCV genotipo 1a Q80K polimorfizmas		
Genotipas 1a	70 % (78/111)	28 % (15/54)
su Q80K	47 % (14/30)	30 % (6/20)
be Q80K	79 % (62/79)	26 % (9/34)
Genotipas 1b	86 % (128/149)	43 % (34/79)

HPC3007 tyrimo metu, 93 % (241 iš 260) simpreviru gydytų pacientų buvo tinkami dalyvauti visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 83 %. Septyniiasdešimt septyniems (77) procentams (200 iš 259) simpreviru gydytų pacientų 4-ąją savaitę buvo neišmatuojamos HCV RNR koncentracijos. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 87 %. Simpreviru gydytų pacientų, kurių 4-ąją savaitę išmatuojama HCV RNR koncentracija buvo < 25 TV/ml, dalis buvo 18 % (47 iš 259). IVA12 buvo pasiektas 60 %.

HPC3007 tyrimo metu, 80 % (24 iš 30) simpreviru gydytų, 1a genotipo HCV užsikrėtusių pacientų, su Q80K polimorfizmu tyrimo pradžioje, buvo tinkami dalyvauti visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 58 %. Keturiiasdešimt keturiems (13 iš 29) simpreviru gydytų, 1a genotipo HCV užsikrėtusių pacientų, su Q80K polimorfizmu tyrimo pradžioje, 4-ąją savaitę buvo neišmatuojamos HCV RNR koncentracijos. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 77 %.

Veiksmingumas pacientams, užsikrėtusiems bendra 1-ojo genotipo HCV ir ŽIV-1 infekcija
C212 tyrimo metu anksčiau negydyti arba peg-IFN/RBV gydymo nesėkmę patyrę pacientai, taip pat sergantys ŽIV, 12 savaičių vartojo simpreviro (150 mg kartą per parą) + peginterferono alfa-2a + ribavirino, vėliau dar 12 arba 36 savaičių peginterferono alfa-2a + ribavirino (žr. 17 ir 18 lenteles). Aštuoniasdešimt aštuoni (88) procentai ($n = 93$) pacientų buvo gydomi nuo ŽIV dažniausiai 2 NRTI derinyje su raltegraviru. Pradinio CD4⁺ ląstelių kiekio mediana pacientams, kuriems taikytas labai aktyvus antiretrovirusinis gydymas (LAARG), buvo 561×10^6 ląstelių/ml (kitimo sritis – 275 – $1,407 \times 10^6$ ląstelių/ml).

22 lentelėje nurodyti atsako dažniai pacientams, užsikrėtusiems bendra 1-ojo genotipo HCV ir ŽIV-1 infekcija.

22 lentelė. Gydomo baigtys pacientams, užsikrėtusiems bendra 1-ojo genotipo HCV ir ŽIV-1 infekcija (C212 tyrimas)

Gydymo baigtis	Anksčiau negydyti pacientai N = 53 % (n/N)	Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis N = 15 % (n/N)	Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas N = 10 % (n/N)	Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako N = 28 % (n/N)
IVA12	79 % (42/53) ¹	87 % (13/15)	70 % (7/10)	57 % (16/28) ¹
Baigtys pacientams, kuriems nebuvo IVA12				
Nepakankamumas gydymo metu	9 % (5/53)	0 % (0/15)	20 % (2/10)	39 % (11/28)
Virusologinis atkrytis ²	10 % (5/48)	13 % (2/15)	0 % (0/7)	12 % (2/17)
Atrinktų pogrupių IVA12 dažniai				
<i>METAVIR</i> fibrozės balas				
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)
<i>IL28B</i> genotipas				
CC	100 % (15/15)	100 % (7/7)	100 % (1/1)	80 % (4/5)
CT	70 % (19/27)	100 % (6/6)	71 % (5/7)	53 % (10/19)
TT	80 % (8/10)	0 % (0/2)	50 % (1/2)	50 % (2/4)
HCV geno potipis ir tyrimo pradžioje esantis HCV genotipo 1a Q80K polimorfizmas				
1a genotipas	77 % (33/43)	87 % (10/12)	67 % (6/9)	54 % (13/24)
su Q80K	86 % (12/14)	53 % (1/3)	100 % (1/1)	50 % (6/12)
be Q80K	72 % (21/29)	100 % (9/9)	63 % (5/8)	58 % (7/12)
1b genotipas	90 % (9/10)	100 % (3/3)	100 % (1/1)	75 % (3/4)

¹ p < 0,001, palyginti su kontroliniais peginterferono alfa ir ribavirino vartojimo istorijos duomenimis.

² Virusinio atkryčio dažniai buvo apskaičiuoti, variklyje nurodant pacientų, kurių HCV RNR koncentracijos yra neišmatuojamos neišmatuojamos faktinės PGR metu ir yra bent vienas stebėjimo metu atliktas HCV RNR koncentracijos įvertinimas, skaičių. Įskaitant vieną pacientą, kuriam anksčiau visiškai nebuvo atsako, patyrusiam atkrytį po IVA12, kuriam, kaip manoma (remiantis filogenetine analize), buvo HCV reinfekcija.

Aštuoniasdešimt devyni (89) procentai (54 iš 61) simepreviru gydytų anksčiau negydytų pacientų ir pacientų, anksčiau patyrusių atkrytį, nesergančių ciroze, buvo tinkami dalyvauti 24 gydymo savaites. IVA12 dažnis šiems pacientams buvo 87 %. Atitinkamai 71 % (37 iš 52), 93 % (14 iš 15), 80 % (8 iš 10) ir 36 % (10 iš 28) simepreviru gydytų anksčiau negydytų pacientų, pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis, anksčiau pasireiškė dalinis atsakas ir anksčiau nebuvo jokio atsako, buvo neišmatuojamos HCV RNR 4-ąją savaitę. IVA12 dažniai šiems pacientams buvo atitinkamai 89 %, 93 %, 75 % ir 90 %.

Dviem pacientams pasireiškė gydymo nuo ŽIV virusologinis neveiksmingumas, apibūdintas patvirtinta ŽIV-1 RNR koncentracija ≥ 200 kopijų/ml po anksčiau buvusios < 50 kopijų/ml koncentracijos. Toks neveiksmingumas pasireiškė, praėjus 36 ir 48 savaitėms po gydymo simepreviru pagalbos.

Veiksmingumas pacientams, užsikrėtusiems 4-ojo genotipo HCV infekcija

HPC3011 (RESTORE) tyrimo metu, anksčiau negydyti arba peg-IFN/RBV gydymo nesėkmę patyrę pacientai 12 savaitių vartojo simepreviro (150 mg kartą per parą) + peginterferono alfa-2a + ribavirino, vėliau dar 12 arba 36 savaitių peginterferono alfa-2a + ribavirino (žr. 17 ir 18 lenteles).

23 lentelėje nurodyti atsako dažniai pacientams, užsikrėtusiems 4-ojo genotipo HCV infekcija.

23 lentelė. Gydomo baigtis pacientams, užsikrėtusiems 4-ojo genotipo HCV infekcija (HPC3011 tyrimas)

Gydymo baigtis	Anksčiau negydyti pacientai N = 35 % (n/N)	Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis N = 22 % (n/N)	Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė dalinis atsakas N = 10 % (n/N)	Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako N = 40 % (n/N)
IVA12	83 % (29/35)	86 % (19/22)	60 % (6/10)	40 % (16/40)
Baigtis pacientams, kuriems nebuvo IVA12				
Neveiksmingumas gydymo metu	9 % (3/35)	9 % (2/22)	20 % (2/10)	45 % (18/40)
Virusologinis atkrytis	9 % (3/35)	5 % (1/22)	20 % (2/10)	15 % (6/40)
Atrinktų pogrupių IVA12 dažniai				
<i>METAVIR</i> fibrozės balas				
F0-2	85 % (22/26)	91 % (10/11)	100 % (5/5)	47 % (8/17)
F3-4	78 % (7/9)	82 % (9/11)	20 % (1/5)	35 % (7/20)
F4	50 % (1/2)	78 % (7/9)	20 % (1/5)	36 % (5/14)
<i>IL28B</i> genotipas				
CC	100 % (7/7)	100 % (1/1)	-	-
CT	82 % (14/17)	82 % (14/17)	60 % (3/5)	41 % (9/22)
TT	80 % (8/10)	100 % (4/4)	60 % (3/5)	39 % (7/18)

¹ Virusologinio atkryčio dažniai buvo apskaičiuoti, vardiklyje nurodant pacientų, kurių HCV RNR koncentracijos yra neišmatuojamos (arba nepatvirtintos išmatuojamos) faktinės PGP metu skaičių.

89 % (51 iš 57) simepreviro gydytų pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti ar kurie anksčiau patyrė atkrytį, galėjo gydytis visą 24 savaitių gydymo laikotarpį. IVA12 dažnis šių pacientų grupėje buvo 94 %. Atitinkamai 80 % (28 iš 35), 90 % (18 iš 20), 40 % (4 iš 10) ir 49 % (19 iš 39) simepreviro gydytų pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, pacientų, anksčiau patyrusių atkrytį, pacientų, anksčiau patyrusių dalinį atsaką, ir pacientų, kuriems anksčiau nebuvo jokio atsako, HCV RNR koncentracijos 4-ąją savaitę buvo neišmatuojamos. IVA12 dažniai šių pacientų grupėse buvo atitinkamai 96 %, 94 %, 100 % ir 68 %.

Virusinio proveržio dažniai pacientams, užsikrėtusiems 4a, 4d ir 4 / kitokio genotipo virusais, buvo atitinkamai 24 % (11 iš 46), 20 % (5 iš 25) ir 11 % (4 iš 36). Klinikinė šių virusinio proveržio dažnių skirtumo reikšmė nežinoma.

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas QT intervalas

Simepreviro 150 mg dozės vieną kartą per parą ir 350 mg dozės vieną kartą per parą, vartojamų 7 paras, poveikis QT intervalui buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto, placebo ir aktyviai kontroliuojamo (400 mg moksifloksacino dozė vieną kartą per parą), 4 krypčių kryžminio tyrimo, kuriame dalyvavo 60 sveikų tiriamųjų, metu. Reikšmingų QTc intervalo pokyčių nepastebėta nei vartojant rekomenduojamą 150 mg dozę vieną kartą per parą, nei vartojant didesnę už gydymą 350 mg dozę vieną kartą per parą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti simepreviro tyrimų su vienu ar daugiau vaikų nuo 3 metų iki mažiau nei 18 metų amžiaus populiacijos pogrupių duomenis lėtiniam hepatitui C gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Simepreviro farmakokinetinės savybės buvo įvertintos sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota HCV infekcija. Simepreviro ekspozicijos HCV užsikrėtusių pacientų plazmoje (*AUC*) buvo maždaug 2-3 kartus didesnės, palyginti su sveikų

tiriamųjų. Simeprevirą vartojant derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, simepreviro C_{max} plazmoje ir AUC buvo panašios, palyginti su vieno simepreviro vartojimu.

Absorbcija

Vidutinis absoliutus simepreviro biologinis prieinamumas, išgėrus vieną 150 mg simepreviro dozę pavalgius, yra 62 %. Didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) paprastai atsiranda, praėjus nuo 4 iki 6 valandų po dozės pavartojimo.

In vitro tyrimai su žmogaus Caco-2 ląstelėmis parodė, kad simepreviras yra P-gp substratas.

Maisto poveikis absorbcijai

Palyginti su vartojimu be maisto, simepreviro vartojimas kartu su maistu sveikų tiriamųjų organizme AUC padidino 61 % po labai riebaus, labai kaloringo maisto (928 kcal) ir 69 % po normalaus kaloringumo (533 kcal) pusryčių bei užlaikė absorbciją atitinkamai 1 valanda ir 1,5 valandos.

Simepreviras turi būti vartojamas kartu su maistu (žr. 4.2 skyrių). Maisto rūšis neturi įtakos simepreviro ekspozicijai.

Pasiskirstymas

Simepreviras ekstensyviai jungiasi prie plazmos baltymų (> 99,9 %), daugiausia albuminų ir kiek mažiau prie alfa 1 rūgšties glikoproteinų. Prisijungimas prie plazmos baltymų pacientų, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, organizme reikšmingai nepaliko.

Biotransformacija

Simepreviras metabolizuojamas kepenyse. Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad daugiausia simepreviro metabolizuojama oksidacijos būdu kepenų CYP3A4 sistemoje. CYP2C8 ir CYP2C19 poveikio paneigti negalima. Vidutinio stiprumo ir stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai reikšmingai padidina simepreviro ekspoziciją plazmoje, o vidutinio stiprumo ir stipraus poveikio CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai reikšmingai sumažina simepreviro ekspoziciją plazmoje. Simepreviras nesužadina CYP1A2 ar CYP3A4 *in vitro*. Simepreviras kliniškai reikšmingai neslopina katepsino A fermento aktyvumo.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad simepreviras yra vaistinių medžiagų nešiklių P-glikoproteino (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 ir OATP2B1 substratas. Simepreviras slopina apykaitos nešiklius OATP1B1/3 ir NTCP bei šalinimo iš ląstelės nešiklius P-gp/MDR1, MRP2, BCRP ir BSEP. OATP1B1/3 ir MRP2 dalyvauja bilirubino pernašoje į hepatocitus ir iš hepatocitų. Simepreviras neslopina OCT2 *in vitro*.

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną 200 mg ^{14}C -simepreviro dozę, daugumą radioaktyvumo (iki 98 %) sudarė nepakitęs vaistas, o maža dalis radioaktyvumo plazmoje buvo susijusi su metabolitais (nei vienas iš jų nėra pagrindinis metabolitas). Išmatose nustatyti metabolitai susiformavo oksidacijos makrocikliniame fragmente arba aromatiniaame žiede arba abiejose dalyse būdu, ir dėl O-demetilavimo, kuris vyksta po oksidacijos.

Eliminacija

Simepreviras eliminuojamas su tulžimi. Klirensas per inkstus yra nereikšmingas vaistinio preparato eliminacijos būdas. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną 200 mg ^{14}C -simepreviro dozę, vidutiniškai 91 % visos radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis. Mažiau kaip 1 % suvartotos dozės pasišalino su šlapimu. Nepakitęs simepreviras išmatose sudarė vidutiniškai 31 % suvartotos dozės.

Simepreviro galutinės eliminacijos pusinis periodas sveikų tiriamųjų organizme trunka nuo 10 iki 13 valandų ir 41 valandą HCV užsikrėtusių pacientų, vartojančių 200 mg simepreviro dozę, organizme.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Vartojant kartotines nuo 75 mg iki 200 mg dozes vieną kartą per parą, C_{max} plazmoje ir plotas po koncentracijų plazmoje laiko atžvilgiu kreivė (angl., *the area under the plasma concentration time*

curve [AUC]) didėja daugiau nei proporcingai dozei ir vaistinis preparatas, vartojant kartotines jo dozes, kaupiasi organizme. Pusiausvyros apykaita pasiekama po 7 parų vaistinio preparato dozių vartojimo vieną kartą per parą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (vyresni kaip 65 metų)

Duomenys apie simepreviro vartojimą vyresniems kaip 65 metų pacientams yra riboti. Remiantis farmakokinetikos duomenų simepreviru gydytų HCV užsikrėtusių pacientų populiacijoje ($n = 21$, vyresnio kaip 65 metų amžiaus) analize, amžius (18-73 metai) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos simepreviro farmakokinetinėms savybėms. Vyresniems pacientams simepreviro dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Simepreviro eliminacija per inkstus yra nereikšminga. Todėl nesitikima, kad inkstų funkcijos sutrikimas turės kliniškai reikšmingą poveikį simepreviro ekspozicijai.

Palyginti su sveikais tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali (klasifikuojama, naudojant modifikuotą (angl., *the Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]*) eGFG formulę, pagal kurią atsižvelgiama į dietą ir inkstų ligą, $eGFG \geq 80$ ml/min.), vidutinis simepreviro pusiausvyros apykaitos *AUC* buvo 1,62 karto didesnis (90 % pasikliautinis intervalas: 0,73-3,6 karto didesnio) tiriamiesiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($eGFG$ mažesnis kaip 30 ml/min.). Kadangi ekspozicija HCV užsikrėtusių pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme gali padidėti, tokiems pacientams simepreviro rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi simepreviras labai gerai jungiasi prie plazmos baltymų, nėra tikėtina, kad jo reikšmingai pasišalintų dializės metu.

Apie derinyje su simepreviru vartojamų vaistinių preparatų vartojimą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia žiūrėti šių vaistų preparato charakteristikų santraukose.

Sutrikusi kepenų funkcija

Simepreviras daugiausia metabolizuojamas kepenyse.

Simepreviro ekspozicija HCV užsikrėtusių pacientų plazmoje buvo maždaug 2-3 kartus didesnė, palyginti su stebėta sveikų tiriamųjų plazmoje.

Palyginti su sveikais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, vidutinis simepreviro pusiausvyros apykaitos *AUC* buvo 2,4 karto didesnis HCV infekcija neužsikrėtusių tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B pagal *Child-Pugh*), organizme ir 5,2 karto didesnis HCV infekcija neužsikrėtusių tiriamųjų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C pagal *Child-Pugh*), organizme.

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, simepreviro dozės koreguoti nereikia. Simepreviro saugumas ir veiksmingumas nenustatyti HCV infekuotiems pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo ar sunkus (B arba C pagal *Child-Pugh*). OLYSIO nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Apie derinyje su simepreviru vartojamų vaistinių preparatų vartojimą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, reikia žiūrėti šių vaistų preparato charakteristikų santraukose.

Lytis

Dėl lyties dozės koreguoti nereikia. Lytis neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos simepreviro farmakokinetinėms savybėms, remiantis farmakokinetikos duomenų HCV užsikrėtusių pacientų, gydytų simepreviru derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, populiacijoje analize.

Kūno masė

Dėl kūno svorio arba kūno masės indekso dozės koreguoti nereikia. Šios savybės neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos simepreviro farmakokinetinėms savybėms, remiantis farmakokinetikos duomenų HCV užsikrėtusių pacientų, gydytų simepreviru derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, populiacijoje analize.

Rasė

Simepreviro ekspozicijos farmakokinetiniai įverčiai populiacijoje buvo panašūs pacientams baltaodžiams ir juodaodžiams / afroamerikiečiams, užsikrėtusiems HCV ir gydytiems simepreviru derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

Remiantis Kinijoje ir Pietų Korėjoje atlikto III fazės tyrimo duomenimis, vidutinė simepreviro ekspozicija HCV užsikrėtusių pacientų azijiečių plazmoje buvo 2,1 karto didesnė, palyginti su HCV užsikrėtusių pacientų ne azijiečių duomenimis, gautais apibendrinus populiacijos rezultatus visų pasaulyje atliktų III fazės tyrimų metu.

Dėl rasės dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurie taip pat yra užsikrėtę ŽIV-1

Simepreviro farmakokinetiniai parametrai buvo panašūs tarp pacientų su 1-ojo genotipo HCV infekcija, kurie buvo arba nebuvo taip pat užsikrėtę ŽIV-1.

Vaikų populiacija

Simepreviro farmakokinetika jaunesniems nei 18 metų vaikams nežinoma.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Grauzikų tyrimų metu simepreviras sukėlė toksinį poveikį kepenų, kasos ir virškinimo trakto sistemoms. Dozuojant gyvūnams, jų organizme ekspozicijos buvo panašios (šunims) arba mažesnės (žiurkėms) už tas, kurios buvo nustatytos rekomenduojamą 150 mg dozę vieną kartą per parą vartojančiam žmogui. Tyrimų su šunimis duomenimis, simepreviras buvo susijęs su grįžtama daugiažidinine kepenų ląstelių nekroze ir su ja susijusiu ALT, AST ir šarminės fosfatazės suaktyvėjimu ir (arba) bilirubino koncentracijos padidėjimu. Šis poveikis buvo stebėtas, kai sisteminės ekspozicijos buvo didesnės (11 kartų) už tas, kurios būna rekomenduojamą 150 mg dozę vieną kartą per parą vartojančio žmogaus organizme.

Simepreviras labai lengvai dirgino akis *in vitro*. Tyrimų *in vitro* duomenimis, simepreviras sužadino fototoksišką atsaką BALB/c 3T3 fibroblastams po UVA ekspozicijos, naudojant ir nenaudojant baltymų papildus. Simepreviras nedirgino triušių odos ir ir nėra tikėtina, kad sukeltų odos jautrinimą.

Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė nepageidaujamo simepreviro poveikio gyvybinėms funkcijoms (širdies, kvėpavimo ir centrinei nervų sistemai).

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Simepreviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu. Simepreviro kancerogeniškumo tyrimai neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su žiurkėmis atlikti tyrimai neparodė reikšmingos įtakos vislumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi arba pre- ir post-nataliniam vystymuisi, vartojant visas tiriamąsias dozes (atitinkančias sisteminę ekspoziciją žiurkėms, kurios buvo panašios arba mažesnės už tas, kurios būna rekomenduojamą 150 mg dozę vieną kartą per parą vartojančio žmogaus organizme). Buvo pranešta apie šonkaulių skaičiaus padidėjimą ir vėluojantį kaulėjimą pelėms, esant 4 kartus didesnėms ekspozicijoms už tas, kurios buvo stebėtos rekomenduojamą 150 mg dozę vieną kartą per parą vartojančio žmogaus organizme.

Remiantis žiurkių veisimosi tyrimų duomenimis, simepreviro koncentracijos placentoje, vaisiaus kepenyse ir vaisiuje buvo mažesnės, palyginti su tomis, kurios stebėtos kraujyje. Vartojant simeprevirą žiurkėms laktacijos laikotarpiu, simepreviro buvo aptikta žindomų žiurkiukų plazmoje, tikėtina dėl simepreviro ekskrecijos į pieną.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Simepreviras klasifikuojamas kaip PBT (patvari, bioakumuliacinė ir toksiška) medžiaga (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Kroskarmeliozės natrio druska

Laktozė monohidratas

Kapsulės dangalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Juodasis spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpykles pobūdis ir jos turinys

Nereminamos polivinilchlorido / polietileno / polivinilidenechlorido (PVC / PE / PVDC) aliuminio išspaudžiamos lizdinių plokštelių juostelės, kuriose yra 7 kapsulės.

Pakuotės dydis: 7 arba 28 kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali kelti riziką aplinkai (žr. 5.3 skyrių). Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. gegužės mėn. 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJĄ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Apskrymas	Terminas
Siekiant įvertinti su OLYSIO susijusios hepatoceliulinės karcinomos pasikartojimą, registruotojas turi atlikti prospektyvinį saugumo tyrimą panaudodamas duomenis iš gerai apibrėžtos grupės pacientų kohortos ir remdamasis suderintu protokolu. Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta:	2021 m. 2-ąjį ketvirtį

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OLYSIO 150 mg kietosios kapsulės
simeprevirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra simpreviro natrio druskos, atitinkančios 150 mg simpreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 kietosios kapsulės
28 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.



Spauskite kapsulės kišenėlės kraštą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Atliekų tvarkymas: perskaitykite pakuotės lapelį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TYPAS

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

olysio 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OLYSIO 150 mg kapsulės
simeprevirum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirm.
Antr.
Treč.
Ketv.
Penkt.
Šešt.
Sedm.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

OLYSIO 150 mg kietosios kapsulės simepreviras (*simeprevirum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra OLYSIO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant OLYSIO
3. Kaip vartoti OLYSIO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti OLYSIO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra OLYSIO ir kam jis vartojamas

Kas yra OLYSIO

- OLYSIO sudėtyje yra veikliosios medžiagos *simepreviro*. Jis veikia virusą, kuris sukelia hepatito C infekciją, vadinamą hepatito C virusu (HCV).
- OLYSIO negalima vartoti vieni, OLYSIO būtina vartoti kaip gydymo kurso dalį derinyje su kitais vaistais lėtinio hepatito C infekcijai gydyti. Todėl svarbu, kad Jūs taip pat perskaitytumėte šių kitų vaistų pakuočių lapelius, prieš pradėdami vartoti OLYSIO. Jei turite bet kokių klausimų apie bet kurį iš šių vaistų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kam OLYSIO skirtas

OLYSIO vartojamas derinyje su kitais vaistais lėtinei (ilgalaikei) hepatito C infekcijai gydyti suaugusiems pacientams.

Kaip OLYSIO veikia

OLYSIO padeda kovoti su hepatitu C neleidamas HCV daugintis. Vartojant derinyje su kitais vaistais, skirtais gydyti lėtinei hepatito C infekcijai, OLYSIO padeda išnaikinti HCV Jūsų organizme.

2. Kas žinotina prieš vartojant OLYSIO

OLYSIO vartoti negalima, jeigu yra alergija *simeprevirui* arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Nevartokite OLYSIO, jei kuri nors iš išvardytų būklių tinka Jums. Jeigu nesate tikri, prieš pradėdami vartoti OLYSIO, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dėl visų savo sveikatos būklių pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti OLYSIO, ypač jeigu:

- sergate hepatitu C, kurį sukėlė ne 1-ojo ar 4-jo genotipo virusai;
- Jūs kada nors vartojote kokių nors vaistų hepatitui C gydyti;

- be hepatito C turite bet kokių kitų kepenų veiklos sutrikimų;
- esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- Jums buvo arba bus atlikta organų transplantacija.

Jei kuri nors iš paminėtų būklių Jums tinka (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti OLYSIO.

Jei vartojate derinyje su OLYSIO, pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė šie simptomai, nes jie gali būti kepenų sutrikimų pasunkėjimo požymiai:

- odos ar akių pageltimas;
- tamsėnis nei įprastai šlapimas;
- patinimas pilvo srityje.

Tai ypač svarbu, jei šie simptomai pasireiškia su bet kuriuo iš šių simptomų:

- šleikštuliu (pykinimu), blogumo jausmu (vėmimu) ar apetito praradimu;
- sumišimu.

OLYSIO vartojant derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vartojant amjodaroną, vaisto nuo širdies ritmo sutrikimo, gali sulėtėti širdies ritmas (pulsas) bei pasireikšti kiti simptomai.

Pasitarkite su gydytoju, jei bet kuri iš paminėtų būklių Jums tinka:

- šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodaroną (jeigu vartojote šio vaisto, gydytojas gali apsvarstyti galimybę skirti kitą gydymą);
- vartojate kitus vaistus nereguliariam širdies plakimui ar aukštam kraujospūdžiui gydyti.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate OLYSIO derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vaistų nuo širdies sutrikimų, ir jei gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- dusulys;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- apalpimas.

Jautrumas šviesai

Vartojant OLYSIO Jūs galite būti jautresni saulės šviesai (žr. 4 skyrių informaciją apie šalutinį poveikį).

Gydymo OLYSIO metu naudokite tinkamą apsaugą nuo saulės (pavyzdžiui, kepure, akinius nuo saulės ir kremą nuo saulės). Ypač venkite intensyvaus ar ilgalaikio saulės poveikio (įskaitant įdegio prietaisų sukeltą).

Jeigu gydymo metu pasireiškė jautrumo šviesai reakcija, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Išbėrimas

Jums gali pasireikšti bėrimas gydymo OLYSIO metu. Bėrimas gali tapti sunkus.

Jei gydymo metu pasireiškia bėrimas, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Kraujo tyrimai

Gydytojas, prieš pradėdamas gydymą ir reguliariai gydymo metu, atliks Jūsų kraujo tyrimus. Šie kraujo tyrimai padės gydytojui

- patikrinti, ar gydymas Jums yra veiksmingas;
- patikrinti Jūsų kepenų funkciją.

Vaikams ir paaugliams

OLYSIO negalima vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), nes jis nebuvo tirtas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir OLYSIO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip yra todėl, kad OLYSIO ir kiti vaistai gali veikti vieni kitus.

Pirmiausia pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- digoksiną, dizopiramidą, flekainidą, meksiletiną, propafenoną arba chinidiną (kai vartojami per burną) arba amjodaroną nereguliariam širdies plakimui gydyti;

- klaritromiciną, eritromiciną (kai vartojama per burną arba švirkščijama) arba telitromiciną bakterinėms infekcijoms gydyti;
- varfariną ir kitus panašius vaistus, vadinamus vitamino K antagonistais, vartojamus kraujui skystinti. Jūsų gydytoji gali reikėti dažniau atlikti Jūsų kraujo tyrimus, kad patikrintų, kaip gerai gali krešėti Jūsų kraujas;
- karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitalį arba fenitoiną, kurie neleidžia atsirasti traukuliams;
- astemizolą arba terfenadiną alergijoms gydyti;
- itrakonazolą, flukonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą arba vorikonazolą (kai vartojama per burną arba švirkščijama) grybelinėms infekcijoms gydyti;
- rifabutiną, rifampiciną arba rifapentiną infekcijoms, tokioms kaip tuberkuliozė, gydyti;
- amlodipiną, bepridilį, diltiazemą, felodipiną, nikardipiną, nifedipiną, nifedipiną arba verapamilį (kai vartojama per burną) kraujospūdžiui mažinti;
- deksametazoną (kai švirkščijama arba vartojama per burną) astmai gydyti arba uždegiminėms ir autoimuninėms ligoms gydyti;
- cisapridą skrandžio būklėms gydyti;
- tikrąjį margainį (augalinį vaistą), vartojamą esant kepenų problemoms;
- paprastąją jonažolę (*Hypericum perforatum*, augalinį vaistą), vartojamą esant nerimui ar depresijai;
- ledipasvirą hepatito C infekcijai gydyti;
- kobicistatą, vaistą, kuris didina kai kurių vaistų, skirtų ŽIV infekcijai gydyti, koncentracijas;
- atazanavirą, darunavirą, delavirdiną, efavirenzą, etraviriną, fosamprenavirą, indinavirą, lopinavirą, nelfinavirą, nevirapiną, ritonavirą, sakvinavirą arba tipranavirą ŽIV infekcijai gydyti;
- atorvastatiną, lovastatiną, pitavastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną arba simvastatiną cholesterolio koncentracijoms mažinti;
- ciklosporiną, sirolimužą arba takrolimužą, skirtus mažinti imuninės sistemos reakcijai ar apsaugoti nuo persodintų organų atmetimo;
- sildenafilį arba tadalafilį plautinei arterinei hipertenzijai gydyti;
- midazolamą arba triazolamą (kai vartojama per burną), kurie padeda užmigti arba vartojami nuo nerimo.

Jeigu kuri nors iš paminėtų būklių Jums tinka (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti OLYSIO.

Taip pat pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate bet kokių vaistų, naudojamų nereguliariam širdies plakimui ar aukštam kraujospūdžiui gydyti.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėščios moterys OLYSIO neturėtų vartoti, išskyrus atvejį, kai jį skiria gydytojas.

Kai OLYSIO vartojamas derinyje su ribavirinu, perskaitykite ribavirino pakuotės lapelyje esančią informaciją dėl nėštumo.

Ribavirinas gali paveikti Jūsų negimusį kūdikį.

- Jei esate moteris, Jūs **neturėtumėte pastoti gydymo metu ir keletą mėnesių po jo.**

- Jei esate vyras, Jūsų partnerė **neturėtų pastoti Jūsų gydymo metu ir keletą mėnesių po jo.**

Jeigu pastojote šiuo laikotarpiu, nedelsdama susisieki su gydytoju.

Kontracepcija

Moterys turėtų vartoti veiksmingą kontracepciją gydymo OLYSIO metu.

Kai OLYSIO vartojamas derinyje su ribavirinu, perskaitykite ribavirino pakuotės lapelyje esančią informaciją apie kontracepcijos reikalavimus. Jūs ir Jūsų partneris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Jūsų gydymo metu ir keletą mėnesių po jo.

Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote kūdikį, prieš pradėdama vartoti OLYSIO, pasitarkite su gydytoju. Tai svarbu, nes nėra žinoma, ar simepreviras gali prasiskverbti į motinos pieną. Gydytojas Jums patars nutraukti žindymą arba nustoti vartoti OLYSIO žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lėtinio hepatito C infekcijos gydymui taikomas sudėtinis gydymas OLYSIO kartu su kitais vaistais gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei jaučiate silpnumą arba turite problemų su regėjimu. Perskaitykite minėtų kitų vaistų pakuotės lapelių informaciją dėl vairavimo ir mechanizmų valdymo.

OLYSIO sudėtyje yra laktozės

OLYSIO sudėtyje yra laktozės (tam tikro tipo cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūs netoleruojate kai kurių angliavandenių, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip vartoti OLYSIO

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūs turite vartoti OLYSIO kaip gydymo kurso dalį derinyje kitais vaistais lėtinio hepatito C infekcijai gydyti. OLYSIO vartojimo kursas trunka arba 12, arba 24 savaites, tačiau gydytojui nurodžius kitus vaistus Jums gali tekti vartoti ilgiau. Perskaitykite šių vaistų pakuotės lapelių informaciją apie dozavimą ir nuorodas kaip juos vartoti.

Kaip vartoti

- Rekomenduojama OLYSIO dozė yra viena kapsulė (150 milligramų) vieną kartą per parą.
- Savaitės dienos atspausdintos ant lizdinės plokštelės - tai padės Jums prisiminti išgerti kapsulę.
- Bandykite vartoti OLYSIO kiekvieną dieną tuo pačiu metu.
- Visada vartokite OLYSIO su maistu. Maisto rūšis nėra svarbu.
- Šį vaistą vartokite per burną.
- Nurykite visą kapsulę.

Kaip išimti kapsulę

Kad išspaustumėte kapsulę iš lizdinės plokštelės, spauskite kapsulės kišenėlės **kraštą**. Kaip parodyta.



Nespauskite kapsulės kišenėlės per vidurį, nes galite pažeisti ar sulaužyti kapsulę.



Jei kapsulės dangalas sulūžo ar atsidarė, turite paimti naują kapsulę, nes dalis vaisto galėjo išblyrėti. Jei kapsulės dangalas įspaustas ar sulenktas, bet nesulūžęs ir neatsidaręs, kapsulę galite vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę OLYSIO dozę?

Pavartojus didesnę OLYSIO dozę negu reikia, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti OLYSIO

- Jei liko daugiau nei 12 valandų iki kitos dozės, išgerkite praleistą dozę kuo greičiau kartu su maistu. Toliau vartokite OLYSIO įprastu laiku.
- Jei liko mažiau nei 12 valandų iki kitos dozės, pamirštą dozę praleiskite. Tada išgerkite kitą dozę OLYSIO įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nenustokite vartoti OLYSIO

Nenustokite vartoti OLYSIO, nebent taip patars Jūsų gydytojas. Jei taip padarysite, Jūsų vaistas gali tinkamai neveikti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis gali pasireikšti **OLYSIO** vartojant **derinyje su sofosbuviru**:

Dažnas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- odos niežulys;
- odos išbėrimas*;
- vidurių užkietėjimas;
- padidėjęs jautrumas saulės šviesai;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (bilirubinas yra kepenų gaminamas pigmentas).
- * Odos išbėrimas gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių (labai dažnas), kai OLYSIO vartojamas derinyje su sofosbuviru 24 savaites.

Vartojant **OLYSIO derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu** gali pasireikšti toliau išvardinti šalutiniai poveikiai:

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių.

- blogumas (pykinimas);
- odos niežulys;
- odos išbėrimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas.

Dažnas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- padidėjusios bilirubino koncentracijos kraujyje (bilirubinas yra kepenyse gaminamas pigmentas)*;
- jautrumas saulės šviesai;
- vidurių užkietėjimas.
- * Remiantis su pacientais azijiečiais iš Kinijos ir Pietų Korėjos atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, apie padidėjusias bilirubino koncentracijas kraujyje buvo pranešta daugiau kaip 1 iš 10 žmonių (labai dažnai).

Perskaitykite kitų vaistų, kuriuos vartojate hepatito C infekcijai gydyti, pakuotės lapelių informaciją dėl šalutinių šių vaistų poveikių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti OLYSIO

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

- Šis vaistinis preparatas gali kelti riziką aplinkai. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

OLYSIO sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra simepreviras. Kiekvienoje kapsulėje yra simepreviro natrio, atitinkančio 150 miligramų simepreviro.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio laurilsulfatas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, želatina, titano dioksidas (E171), juodasis geležies oksidas (E172) ir šelakas (E904).

OLYSIO išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietosios kapsulės yra baltos, ant jų juodu rašalu pažymėta 'TMC435 150'.

Tiekiamos išspaudžiamos OLYSIO lizdinės plokštelės po 7 kapsules.

Ant lizdinės plokštelės yra atspausdintos savaitės dienos.

OLYSIO yra tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 7 kapsulės (1 lizdinė plokštelė) arba 28 kapsulės (4 lizdinės plokštelės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 1 489 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 Engliša 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

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisiantie/Vaisialavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.