

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OLYSIO 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur simeprevīra nātrija sāli, kas atbilst 150 mg simeprevīra (*simeprevirum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra kapsula satur 78,4 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Aptuveni 22 mm gara, balta želatīna kapsula ar melnas tintes marķējumu “TMC435 150”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

OLYSIO kombinācijā ar citām zālēm indicēts hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par specifisku aktivitāti pret C hepatīta vīrusa (CHV) genotipiem skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar OLYSIO jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze HCH ārstēšanā.

Devas

OLYSIO ieteicamā deva ir viena 150 mg kapsula vienreiz dienā, lietojot kopā ar uzturu.

OLYSIO jālieto kombinācijā ar citiem HCH ārstēšanas līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Apsverot OLYSIO kombinētu terapiju ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav vīruss ar NS3 Q80K polimorfismu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Skatīt arī kombinācijā ar OLYSIO lietoto zāļu aprakstus.

Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles un OLYSIO kombinētās terapijas ilgums ir norādīts 1. un 2. tabulā.

1. tabula. Ieteicamais OLYSIO un sofosbuvīra kombinācijas lietošanas ilgums tiem pacientiem ar 1. vai 4. genotipa CHV infekciju, kuri saņem vai nesaņem ribavirīnu

Pacientu populācija	Terapijas ilgums
Pacienti, kam nav cirozes	12 nedēļu ilga OLYSIO un sofosbuvīra kombinācijas lietošana
Pacienti, kam ir ciroze ¹	24 nedēļu ilga OLYSIO un sofosbuvīra kombinācijas lietošana vai 12 nedēļu ilga OLYSIO, sofosbuvīra un ribavirīna ² kombinācijas lietošana Attiecībā uz pacientiem, par kuriem tiek uzskatīts, ka viņiem ir mazs slimības klīniskas progresijas risks un vēlākas atkārtotas ārstēšanas iespējas, var apsvērt 12 nedēļu ilgu ārstēšanu ar OLYSIO un sofosbuvīra kombināciju (bez ribavirīna, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu)

¹ Ar HCV 1.a genotipu inficētiem pacientiem ar cirozi pirms ārstēšanas sākšanas ar OLYSIO kombinācijā ar sofosbuvīru var apsvērt pārbaudi uz Q80K polimorfisma esamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

² Ribavirīna dienas deva ir atkarīga no ķermeņa masas (< 75 kg = 1000 mg un ≥ 75 kg = 1200 mg), ko lieto iekšķīgi divās dalītās devās kopā ar uzturu; skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

2. tabula. Ieteicamais OLYSIO, alfa peginterferona un ribavirīna¹ kombinācijas lietošanas ilgums 1. vai 4. genotipa CHV gadījumā

Pacientu populācija	Terapijas ilgums
Vēl neārstēti pacienti un pacienti ar recidīvu anamnēzē ²	
ar cirozi vai bez tās, bet bez vienlaicīgas HIV infekcijas	24 nedēļas ³
bez cirozes, bet ar vienlaicīgu HIV infekciju	Ārstēšana ar OLYSIO jāsāk, to 12 nedēļas lietojot kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un pēc tam vēl 12 nedēļas lietojot alfa peginterferona un ribavirīna kombināciju.
ar cirozi un vienlaicīgu HIV infekciju	48 nedēļas ³
	Ārstēšana ar OLYSIO jāsāk, to 12 nedēļas lietojot kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un pēc tam vēl 36 nedēļas lietojot alfa peginterferona un ribavirīna kombināciju.
Agrāk nereaģējuši pacienti (arī tādi, kam bijusi daļēja atbildreakcija vai arī tā nav bijusi) ²	
kam ir ciroze vai tās nav vai vienlaicīga HIV infekcija vai tās nav	48 nedēļas ³
	Ārstēšana ar OLYSIO jāsāk, to 12 nedēļas lietojot kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un pēc tam vēl 36 nedēļas lietojot alfa peginterferona un ribavirīna kombināciju.

¹ Apsverot OLYSIO lietošanu kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic NS3 Q80K polimorfisma pārbaude (skatīt 4.4. apakšpunktu).

² Pēc ārstēšanas ar interferonu (pegilētu vai nepegilētu) kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

³ Ieteicamais ārstēšanas ilgums, ja vien pacientam nerodas apstākļi, kuru dēļ ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 3. tabulu).

Ārstēšanas pārtraukšanas noteikumus atbilstoši CHV RNS līmenim 4., 12. un 24. nedēļā pacientiem, kuriem veic ārstēšanu ar OLYSIO, alfa peginterferonu un ribavirīnu, skatīt 3. tabulā.

Ārstēšanas pārtraukšana pacientiem ar nepietiekamu viroloģisko atbildes reakciju OLYSIO kombinācijā ar sofosbuvīru

Viroloģisko ārstēšanas pārtraukšanas noteikumu, kas attiektos uz OLYSIO un sofosbuvīra kombināciju, nav.

OLYSIO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

Maz ticams, ka pacienti ar nepietiekamu viroloģisko atbildes reakciju ārstēšanas laikā sasniegs noturīgu viroloģisko atbildes reakciju (SVR; *sustained virological response*), tādēļ šiem pacientiem ieteicams pārtraukt ārstēšanu. CHV RNS robežvērtības, kuru gadījumā jāpārtrauc ārstēšana (t.i., ārstēšanas pārtraukšanas noteikumi), ir norādītas 3. tabulā.

3. tabula. Ārstēšanas pārtraukšanas noteikumi pacientiem, kuri saņem OLYSIO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un kuriem ir nepietiekama viroloģiskā atbildes reakcija ārstēšanas laikā

CHV RNS	Rīcība
4. ārstēšanas nedēļa: ≥ 25 SV/ml	Pārtraukt OLYSIO, alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu
12. ārstēšanas nedēļa: ≥ 25 SV/ml ¹	Pārtraukt alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu (ārstēšana ar OLYSIO ir pabeigta 12. nedēļā)
24. ārstēšanas nedēļa: ≥ 25 SV/ml ¹	Pārtraukt alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu

¹ Ja CHV RNS līmenis iepriekš nav bijis nosakāms, bet tagad ir ≥ 25 SV/ml, CHV RNS ieteicams izvērtēt atkārtoti, lai apstiprinātu CHV RNS līmeni pirms CHV infekcijas terapijas pārtraukšanas.

Devas pielāgošana vai OLYSIO terapijas pārtraukšana

Lai nepieļautu neveiksmīgu ārstēšanas rezultātu, OLYSIO devu nedrīkst samazināt un OLYSIO lietošanu nedrīkst pārtraukt. Ja ārstēšanu ar OLYSIO pārtrauc nevēlamu blakusparādību vai nepietiekamas viroloģiskās atbildes reakcijas ārstēšanas laikā dēļ, OLYSIO terapiju nedrīkst atsākt.

Kombinācijā ar OLYSIO HCH ārstēšanai lietoto zāļu devu pielāgošana vai lietošanas pārtraukšana

Ja nevēlamo blakusparādību, kuras varētu būt izraisījušas kombinācijā ar OLYSIO HCH ārstēšanai lietotās zāles, dēļ nepieciešama zāļu devas pielāgošana vai lietošanas pārtraukšana, skatīt norādījumus, kas sniegti šo zāļu aprakstos.

Ja kāda iemesla dēļ pilnībā tiek pārtraukta jebkuru citu kombinācijā ar OLYSIO HCH ārstēšanai lietoto zāļu lietošana, jāpārtrauc arī OLYSIO lietošana. Ja OLYSIO un sofosbuvīra kombinācijai pievienots ribavirīns un ribavirīna lietošana jāpārtrauc, ārstēšanu ar OLYSIO un sofosbuvīru var turpināt bez ribavirīna (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja ir izlaista OLYSIO deva, un pacients to pamana 12 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, pacientam jālieto izlaistā OLYSIO deva kopā ar uzturu pēc iespējas ātrāk un pēc tam jālieto nākamā OLYSIO deva ierastajā plānotajā laikā.

Ja OLYSIO deva ir izlaista un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas pēc ierastā lietošanas laika, pacientam nav jālieto izlaistā OLYSIO deva un jāatsāk OLYSIO lietošana kopā ar uzturu ierastajā plānotajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Dati par OLYSIO drošumu un efektivitāti par 65 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Dati par OLYSIO drošumu un efektivitāti par 75 gadiem vecākiem pacientiem nav pieejami. Gados vecākiem pacientiem OLYSIO deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem OLYSIO deva nav jāpielāgo. Individīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem novērota pastiprināta simeprevīra iedarbība.

OLYSIO nav pētīts ar CHV inficētiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze. Tā kā iedarbība ar CHV inficētiem pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi, var būt palielināta, parakstot OLYSIO šiem pacientiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Informāciju par lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt kombinācijā ar OLYSIO lietoto zāļu aprakstos.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) OLYSIO deva nav jāpielāgo. OLYSIO nav ieteicams pacientiem, kuriem ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Rase

Rases dēļ deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

OLYSIO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

CHV/1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) vienlaicīga infekcija

Pacientiem ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju OLYSIO deva nav jāpielāgo (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

OLYSIO kombinācijā ar sofosbuvīru: pacienti, kam vienlaikus ir CHV un HIV-1 infekcija, ir ārstējami tikpat ilgi kā pacienti ar CHV monoinfekciju.

OLYSIO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu: pacienti ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju jāārstē tikpat ilgi kā tikai ar CHV inficēti pacienti, izņemot pacientus ar vienlaicīgu infekciju, kuriem ir ciroze – viņiem pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar OLYSIO, alfa peginterferonu un ribavīrīnu pabeigšanas 36 nedēļas jālieto alfa peginterferons un ribavīrīns (kopējais ārstēšanas ilgums 48 nedēļas).

Informāciju par nozīmīgu mijiedarbību ar pretretrovīrusu līdzekļiem, lūdzu, skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

Lietošanas veids

OLYSIO jālieto iekšķīgi vienreiz dienā kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kapsula jānorij vesela.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi brīdinājumi

OLYSIO efektivitāte ar 2., 3., 5. vai 6. genotipa CHV inficētiem pacientiem nav pētīta, tādēļ OLYSIO nevajadzētu lietot šiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OLYSIO nedrīkst lietot monoterapijas veidā, un šīs zāles jāparaksta kombinācijā ar citām zālēm, kuras lieto HCH ārstēšanai.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar OLYSIO skatīt vienlaicīgi parakstīto zāļu aprakstus. Brīdinājumi un piesardzības pasākumi saistībā ar šīm zālēm attiecas arī uz to lietošanu kombinācijā ar OLYSIO.

Klīnisko datu par OLYSIO lietošanu, lai atkārtoti ārstētu pacientus, kuriem bijusi neveiksmīga CHV NS3-4A proteāzes inhibitoru saturoša terapija, nav (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Aknu dekompensācija un aknu mazspēja

Pacientiem, kas ārstēti ar OLYSIO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu un kombinācijā ar sofosbuvīru, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par aknu dekompensāciju un aknu mazspēju, tai

skaitā letāliem gadījumiem. Lai arī progresējušas aknu slimības dēļ cēlonisku saistību ir grūti pierādīt, iespējamu risku nevar izslēgt.

Tādēļ pacientiem, kuriem ir augsts aknu dekompensācijas vai aknu mazspējas risks, pirms OLYSIO kombinētās terapijas un atbilstoši klīniskām indikācijām arī tās laikā jākontrolē aknu darbība.

Aknu darbības traucējumi

OLYSIO nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Smaga bradikardija un sirds blokāde

OLYSIO lietojot kombinācijā ar sofosbuvīru un kopā ar amiodaronu, novēroti bradikardijas gadījumi. Šīs parādības mehānisms nav noskaidrots.

Šādi gadījumi var apdraudēt dzīvību, tādēļ pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar OLYSIO un sofosbuvīra kombināciju, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu antiaritmisko līdzekļu nepanesība vai to lietošana ir kontrindicēta.

Ja lietošana vienlaikus ar amiodaronu ir absolūti nepieciešama, sākot OLYSIO kombinēto terapiju ar sofosbuvīru, pacientus ieteicams stingri uzraudzīt. Pacienti, kuriem tiek atklāts augsts bradikardijas risks, 48 stundas atbilstošos klīniskos apstākļos nepārtraukti jānovēro.

Tā kā amiodaronam ir ilgs puseliminācijas periods, atbilstoši jānovēro arī pacienti, kuri amiodarona lietošanu pārtraukuši dažu iepriekšējo mēnešu laikā un kuriem tiek sākota ārstēšana ar OLYSIO kombināciju ar sofosbuvīru.

Visi pacienti, kuri saņem OLYSIO kombinēto ārstēšanu ar sofosbuvīru kopā ar amiodaronu un citām zālēm, kas samazina sirdsdarbības ātrumu, vai bez tām, jābrīdina par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jāiesaka šādu simptomu gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību.

NS3 Q80K polimorfisma pārbaude pirms ārstēšanas ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem

OLYSIO kombinācijā ar sofosbuvīru

Attiecībā uz pacientiem, kam ir 1.a genotipa CHV infekcija un ciroze, pirms OLYSIO un sofosbuvīra kombinācijas lietošanas sākšanas var apsvērt pārbaudi uz Q80K polimorfisma klātbūtni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar 1.a genotipa CHV infekciju, kuriem nebija cirozes, NS3 Q80K polimorfisma klātbūtne neietekmēja simeprevīra efektivitāti, to lietojot kombinācijā ar sofosbuvīru ieteicamo laiku (12 nedēļas) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OLYSIO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

Simeprevīra efektivitāte kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu ar 1.a genotipa C hepatītu inficētiem pacientiem ar NS3 Q80K polimorfismu pētījuma sākumā ir būtiski samazināta, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir 1.a genotipa C hepatīts bez Q80K polimorfisma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Apsverot ārstēšanu ar OLYSIO kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem stingri ieteicams pārbaudīt Q80K polimorfisma esamību. Ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem ar Q80K polimorfismu, kā arī gadījumos, kad šādu pārbaudi nav iespējams veikt, jāapsver alternatīva terapija.

Lietošana vienlaicīgi ar citām tiešas darbības pretvīrusu zālēm

OLYSIO vienlaicīgi ar citām tiešas darbības pretvīrusu zālēm drīkst lietot vienīgi tad, ja, ņemot vērā pieejamos datus, uzskata, ka to ieguvumi pārsniedz risku. Datu, kas atbalstītu OLYSIO lietošanu vienlaicīgi ar telaprevīru vai boceprevīru, nav. Uzskata, ka šie CHV proteāzes inhibitori ir krusteniski rezistenti, un to vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

OLYSIO kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu

Klīniskos pētījumos pacienti, kuri randomizēti ārstēšanai ar simeprevīru kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu, sasniedza skaitliski mazākus SVR12 rādītājus, kā arī vīrusu uzliesmojumu un vīrusu recidīvu piedzīvoja biežāk nekā pacienti, kurus ārstēja ar simeprevīru kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība un kontracepcija

OLYSIO grūtniecības laikā vai reproduktīvā vecuma sievietēm drīkst lietot vienīgi tad, ja iespējamais ieguvums attaisno risku. Reproduktīvā vecuma pacientēm jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietotajām zālēm noteiktās kontrindikācijas un brīdinājumi par lietošanu grūtniecības laikā, kā arī kontracepcijas prasības attiecas arī uz to lietošanu kombinācijā ar OLYSIO.

Ribavirīns tā iedarbībai pakļautajiem augļiem var izraisīt iedzimtus defektus un/vai nāvi. Tādēļ jāievēro liela piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm un vīriešu dzimuma pacientu partnerēm (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Fotosensitivitāte

OLYSIO kombinētas terapijas gadījumā ir novērotas fotosensitivitātes reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jābūt informētiem par fotosensitivitātes reakciju risku un to, cik svarīgi ir ārstēšanas laikā ar OLYSIO lietot aizsarglīdzekļus pret sauli. Ārstēšanas laikā ar OLYSIO jāizvairās no pārmērīgas saules iedarbības un sauļošanās ierīču izmantošanas. Ja rodas fotosensitivitātes reakcijas, jāapsver OLYSIO lietošanas pārtraukšana un pacienti jānovēro, līdz reakcija ir izzudusi.

Izsitumi

OLYSIO kombinētas terapijas gadījumā ir novēroti izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jānovēro, vai pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem izsitumiem tie neprogresē, vai netiek skartas gļotādas un vai nerodas sistēmiski simptomi. Smagu izsitumu gadījumā OLYSIO un citu HCH ārstēšanai vienlaicīgi lietoto zāļu lietošana ir jāpārtrauc un pacienti jānovēro līdz simptomu izzušanai.

Laboratoriskās pārbaudes ārstēšanas laikā ar OLYSIO, alfa peginterferonu un ribavirīnu

CHV RNS līmenis jākontrolē 4. un 12. nedēļā un atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt arī vadlīnijas par ārstēšanas ilgumu un lietošanas pārtraukšanas noteikumus; 4.2. apakšpunkts). Ārstēšanas laikā CHV RNS līmeņa uzraudzībai ieteicams izmantot jutīgu kvantitatīvu CHV RNS pārbaudi. Prasības par tām laboratoriskajām pārbaudēm, kas jāveic pirms terapijas, tās laikā un pēc terapijas pabeigšanas, tai skaitā hematoloģiskajām, bioķīmiskajām (kas ietver aknu enzīmus un bilirubīnu) un grūtniecības pārbaudēm, skatīt alfa peginterferona un ribavirīna zāļu aprakstā.

Mijiedarbība ar zālēm

OLYSIO lietošana vienlaicīgi ar vielām, kas mēreni vai spēcīgi inducē vai inhibē citohromu P450 3A (CYP3A4), nav ieteicama, jo tā var attiecīgi būtiski samazināt vai palielināt simeprevīra iedarbību. Informāciju par mijiedarbību ar zālēm, lūdzu, skatīt 4.5. apakšpunktā.

B hepatīta vīrusa (BHV) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Pacienti, kuriem veikta orgānu transplantācija

OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaikus ar ciklosporīnu, jo, kā liecina starpanalīzes dati no pašreiz notiekošā 2. fāzes pētījuma, kurā piedalās pacienti ar CHV infekciju, kuriem veikta aknu transplantācija, tādā gadījumā ir būtiski spēcīgāka simeprevīra iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

OLYSIO kapsulu palīgviela

OLYSIO kapsulas satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē simeprevīra iedarbību

Galvenais simeprevīra biotransformācijā iesaistītais enzīms ir CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu), un ir iespējama klīniski nozīmīga citu zāļu ietekme uz simeprevīra farmakokinētiku ar CYP3A4 starpniecību. OLYSIO lietošana vienlaicīgi ar mēreniem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem var nozīmīgi palielināt simeprevīra ekspozīciju plazmā, bet lietošana vienlaicīgi ar mēreniem vai spēcīgiem CYP3A4 induktoriem var nozīmīgi samazināt simeprevīra ekspozīciju plazmā un izraisīt efektivitātes zudumu (skatīt 4. tabulu). Tādēļ OLYSIO lietošana vienlaicīgi ar vielām, kas mēreni vai spēcīgi inhibē vai inducē CYP3A4, nav ieteicama.

Simeprevīra saistīšanos aknās mediē OATP1B1/3. OATP1B1/3 inhibitori, piemēram, eltrombopags vai gemfibrozils, var paaugstināt simeprevīra koncentrāciju plazmā.

Zāles, kuras ietekmē simeprevīra lietošana

Simeprevīrs nedaudz inhibē CYP1A2 un zarnās esošā CYP3A4 darbību, bet tas neietekmē aknās esošā CYP3A4 darbību. OLYSIO lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras galvenokārt metabolizē CYP3A4, var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (skatīt 4. tabulu). Simeprevīrs *in vivo* neietekmē CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6.

Simeprevīrs inhibē OATP1B1/3, P-gp un BCRP transportvielas. OLYSIO lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir OATP1B1/3, P-gp un BCRP transportvielu substrāti, var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (skatīt 4. tabulu).

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar OLYSIO var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (*INR*) rādītāju uzraudzība.

Mijiedarbības tabula

Informācija par pierādītu un teorētisku mijiedarbību starp simeprevīru un atsevišķām zālēm ir sniegta 4. tabulā (vidējo rādītāju attiecība pēc mazāko kvadrātu metodes ar 90% ticamības intervāliem (90% TI), palielināšanās ir apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, izmaiņu neesamība ar “↔”). Ja nav norādīts citādi, mijiedarbības pētījumi ir veikti veseliem pieaugušajiem, lietojot ieteicamo devu - 150 mg simeprevīra vienreiz dienā.

4. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un ieteikumi par devām

Zāles atbilstoši terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējo rādītāju attiecība, mazāko kvadrātu metode (90% TI)	Ieteikums vienlaicīgas lietošanas gadījumā
ANALEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Kofeīns 150 mg	kofeīna AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeīna C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeīna C _{min} nav pētīta	Deva nav jāpielāgo.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns 0,25 mg	digoksīna AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksīna C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksīna C _{min} nav pētīta (P-gp transportvielas inhibīcija)	Jākontrolē digoksīna koncentrācija un tā jāizmanto digoksīna devas titrēšanai, lai iegūtu vēlamu klīnisko efektu.

Amiodarons	Nav pētīta. Lietojot amiodaronu iekšķīgi, iespējama neliela amiodarona koncentrācijas paaugstināšanās. (zarnā esošā CYP3A4 enzīma inhibīcija) Amiodarons inhibē CYP3A4, tādēļ simeprevīra koncentrācija var nedaudz paaugstināties.	<u>Terapijas shēma bez sofosbuvīra:</u> Ja amiodarons tiek lietots iekšķīgi, jāievēro piesardzība un ieteicama amiodarona terapeitiskā līmeņa uzraudzība plazmā un/vai klīniska uzraudzība (EKG u.c.). <u>Terapijas shēma ar sofosbuvīru:</u> Lietot tikai tad, ja alternatīva terapija nav pieejama. Ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar OLYSIO un sofosbuvīra kombināciju, ieteicama stingra uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Dizopiramīds Flekainīds Meksiletīns Propafenons Hinidīns	Nav pētīta. Lietojot šīs zāles iekšķīgi, iespējama neliela šo antiaritmisko līdzekļu koncentrācijas paaugstināšanās. (zarnās esošā CYP3A4 enzīma inhibīcija)	Jāievēro piesardzība un, lietojot iekšķīgi, ieteicams veikt šo antiaritmisko līdzekļu terapeitisku uzraudzību un/vai klīnisku uzraudzību (EKG u.c.).
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns un citi K vitamīna antagonisti	Varfarīns 10 mg: S-varfarīna AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-varfarīna C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-varfarīna C _{min} nav pētīta	Lai arī nav sagaidāmas izmaiņas varfarīna farmakokinētikā, lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar iespējamām aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar OLYSIO.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta. Paredzama nozīmīga simeprevīra koncentrācijas plazmā pazemināšanās. (spēcīga CYP3A4 indukcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar šiem pretkrampju līdzekļiem, jo vienlaicīgas lietošanas gadījumā var zust OLYSIO terapeitiskā ietekme.
ANTIDEPRESANTI		
Escitaloprāms 10 mg vienreiz dienā	escitaloprāma AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitaloprāma C _{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitaloprāma C _{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ simeprevīra AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ simeprevīra C _{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ simeprevīra C _{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Deva nav jāpielāgo.

PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI		
Astemizols Terfenadīns	Nav pētīta. Astemizols un terfenadīns var izraisīt sirds ritma traucējumus. Iespējama neliela šo prethistamīna līdzekļu koncentrācijas paaugstināšanās. (zarnās esošā CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar astemizolu vai terfenadīnu.
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Antibiotikas — makrolīdi (sistēmiski lietojamas)		
Azitromicīns	Nav pētīta. Ņemot vērā azitromicīna eliminācijas ceļu, zāļu mijiedarbība starp azitromicīnu un simeprevīru nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
Eritromicīns 500 mg trīsreiz dienā	eritromicīna AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ eritromicīna C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ eritromicīna C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ simeprevīra AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ simeprevīra C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ simeprevīra C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (gan eritromicīns, gan simeprevīrs inhibē CYP3A4 enzīmus un P-gp transportvielu)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar sistēmiski lietotu eritromicīnu.
Klaritromicīns Telitromicīns	Nav pētīta. Iespējama simeprevīra koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. (spēcīga CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar klaritromicīnu vai telitromicīnu.
Pretsēnīšu līdzekļi (sistēmiski lietojami)		
Itrakonazols Ketokonazols* Posakonazols	Nav pētīta. Paredzama nozīmīga simeprevīra koncentrācijas plazmā paaugstināšanās. (spēcīga CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar sistēmiski lietotu itrakonazolu, ketokonazolu vai posakonazolu.
Flukonazols Vorikonazols	Nav pētīta. Paredzama nozīmīga simeprevīra koncentrācijas plazmā paaugstināšanās. (viegla līdz mērena CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar sistēmiski lietotu flukonazolu vai vorikonazolu.
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Bedahilīns	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
Rifampicīns ¹ 600 mg vienreiz dienā	rifampicīna AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicīna C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicīna C _{min} nav pētīta 25-dezacetil-rifampicīna AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacetil-rifampicīna C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacetil-rifampicīna C _{min} nav pētīta simeprevīra AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simeprevīra C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ simeprevīra C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (CYP3A4 enzīma indukcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar rifampicīnu, jo vienlaicīgas lietošanas gadījumā var zust OLYSIO terapeitiskā ietekme.

Rifabufīns Rifapentīns	Nav pētīta. Paredzama nozīmīga simeprevīra koncentrācijas plazmā pazemināšanās. (CYP3A4 enzīma indukcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar rifabutīnu vai rifapentīnu, jo vienlaicīgas lietošanas gadījumā var zust OLYSIO terapeitiskā ietekme.
PRETKLEPUS LĪDZEKĻI		
Dekstrometorfāns (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nav pētīta dekstrorfāna AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstrorfāna C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstrorfāna C _{min} nav pētīta	Deva nav jāpielāgo.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI (lietoti iekšķīgi)		
Amlodipīns Bepridils Diltiazems Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Nizoldipīns Verapamils	Nav pētīta. Iespējama iekšķīgi lietotu kalcija kanālu blokatoru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. (zarnās esošā CYP3A4 enzīma un P-gp transportvielas inhibīcija) Amlodipīns CYP3A4 inhibē nedaudz, bet diltiazems un verapamils mēreni, tādēļ var paaugstināties simeprevīra koncentrācija.	Jāievēro piesardzība un, lietojot šos kalcija kanālu blokatorus iekšķīgi, ieteicama pacientu klīniska uzraudzība.
GLIKOKORTIKOĪDI		
Deksametazons (sistēmiski)	Nav pētīta. Paredzama pazemināta simeprevīra koncentrācija plazmā. (mērena CYP3A4 enzīma indukcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar sistēmiski lietotu deksametazonu, jo vienlaicīgas lietošanas rezultātā var zust OLYSIO terapeitiskā ietekme.
Budezonīds Flutikazons Metilprednizolons Prednizons	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
KUŅĀ-ZARNU TRAKTA LĪDZEKĻI		
Antacīdi		
Alumīnija vai magnija hidroksīds Kalcija karbonāts	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
H₂-receptoru antagonisti		
Cimetidīns Nizatidīns Ranitidīns	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
Propulsīvie līdzekļi		
Cisaprīds	Nav pētīta. Cisaprīds var izraisīt sirdsdarbības ritma traucējumus. Iespējama cisaprīda koncentrācijas paaugstināšanās. (zarnās esošā CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar cisaprīdu.

Protonu sūkņa inhibitori		
Omeprazols 40 mg	omeprazola AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazola C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazola C _{min} nav pētīta	Deva nav jāpielāgo.
Dekslansoprazols Esomeprazols Lansoprazols Pantoprazols Rabeprazols	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
ZĀLES CHV INFEKCIJAS ĀRSTĒŠANAI		
Pretvīrusu līdzekļi		
Daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā	daklatazvīra AUC 1,96 (1,84–2,10) ↑ daklatazvīra C _{max} 1,50 (1,39–1,62) ↑ daklatazvīra C _{min} 2,68 (2,42–2,98) ↑ simeprevīra AUC 1,44 (1,32–1,56) ↑ simeprevīra C _{max} 1,39 (1,27–1,52) ↑ simeprevīra C _{min} 1,49 (1,33–1,67) ↑	Daklatazvīra vai OLYSIO deva nav jāpielāgo.
Ledipasvīrs 30 mg vienreiz dienā	ledipasvīra AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ledipasvīra C _{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ledipasvīra C _{min} nav pētīta simeprevīra AUC 2,69 (2,44-2,96) ↑ simeprevīra C _{max} 2,61 (2,34-2,86) ↑ simeprevīra C _{min} nav pētīta	Simeprevīru lietojot vienlaikus ar ledipasvīru, gan ledipasvīra, gan simeprevīra koncentrācija ir paaugstināta. Lietošana vienlaikus nav ieteicama.
Sofosbuvīrs ² 400 mg vienreiz dienā	sofosbuvīra AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvīra C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvīra C _{min} nav pētīta GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} nav pētīta simeprevīra AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevīra C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ simeprevīra C _{min} nav pētīta	Farmakokinētikas papildpētījumā novērotā sofosbuvīra iedarbības palielināšanās nav klīniski nozīmīga.
ĀRSTNIECĪBAS AUGU LĪDZEKĻI		
Mārdadzis (<i>Silybum marianum</i>)	Nav pētīta. Paredzama simeprevīra koncentrācijas plazmā paaugstināšanās. (CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar mārdadzi.
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta. Paredzama nozīmīga simeprevīra koncentrācijas plazmā pazemināšanās. (CYP3A4 enzīma indukcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar divšķautņu asinszāli saturošiem preparātiem, jo vienlaicīgas lietošanas rezultātā var zust OLYSIO terapeitiskā ietekme.
ZĀLES HIV INFEKCIJAS ĀRSTĒŠANAI		
Pretretrovīrusu līdzekļi – CCR5 antagonists		
Maraviroks	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Lietojot OLYSIO vienlaicīgi ar maraviroku, ne vienu, ne otru zāļu deva nav jāpielāgo.

Pretretrovīrusu līdzekļi – integrāzes inhibitori		
Raltegravīrs 400 mg divreiz dienā	raltegravīra AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravīra C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravīra C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ simeprevīra AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simeprevīra C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ simeprevīra C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Deva nav jāpielāgo.
Dolutegravīrs	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zaļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
Pretretrovīrusu līdzekļi – nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
Efavirens 600 mg vienreiz dienā	efavirensa AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirensa C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirensa C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ simeprevīra AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simeprevīra C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ simeprevīra C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (CYP3A4 enzīma indukcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar efavirensu, jo vienlaicīgas lietošanas rezultātā var zust OLYSIO terapeitiskā ietekme.
Rilpivirīns 25 mg vienreiz dienā	rilpivirīna AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirīna C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirīna C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ simeprevīra AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simeprevīra C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ simeprevīra C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Deva nav jāpielāgo.
Citi NNRTI (delavirdīns, etravirīns, nevirapīns)	Nav pētīta. Paredzama izmainīta simeprevīra koncentrācija plazmā. (CYP3A4 enzīma indukcija [etravirīns vai nevirapīns] vai inhibīcija [delavirdīns])	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar delavirdīnu, etravirīnu vai nevirapīnu.
Pretretrovīrusu līdzekļi – nukleozīdu vai nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (N(t)RTI)		
Tenofovīra dizoproksila fumarāts 300 mg vienreiz dienā	tenofovīra AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovīra C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovīra C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ simeprevīra AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simeprevīra C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ simeprevīra C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Deva nav jāpielāgo.
Citi NRTI (abakavīrs, didanozīns, emtricitabīns, lamivudīns, stavudīns, zidovudīns)	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zaļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.

Preretrovirusu līdzekļi – proteāzes inhibitori (PI)		
Darunavīrs/ritonavīrs ³ 800/100 mg vienreiz dienā	darunavīra AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavīra C _{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavīra C _{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavīra AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavīra C _{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavīra C _{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ simeprevīra AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simeprevīra C _{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* simeprevīra C _{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavīrs/ritonavīrs + 50 mg simeprevīra salīdzinājumā ar 150 mg simeprevīra monoterapijā. (spēcīga CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar darunavīru/ritonavīru.
Ritonavīrs ¹ 100 mg divreiz dienā	simeprevīra AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simeprevīra C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ simeprevīra C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (spēcīga CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar ritonavīru.
Citi kopā ar ritonavīru vai bez tā lietoti HIV PI (atazanavīrs, (fos)amprenavīrs, lopinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs)	Nav pētīta. Paredzama izmainīta simeprevīra koncentrācija plazmā. (CYP3A4 enzīma indukcija vai inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar HIV PI kopā ar ritonavīru vai bez tā.
Kobicistatu saturošas zāles	Nav pētīta. Paredzama nozīmīga simeprevīra koncentrācijas plazmā paaugstināšanās. (spēcīga CYP3A4 enzīma inhibīcija)	OLYSIO nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar kobicistatu saturošām zālēm.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Rosuvastatīns 10 mg	rosuvastatīna AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatīna C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatīna C _{min} nav pētīta (OATP1B1/3, BCRP transportvielas inhibīcija)	Titrējiet rosuvastatīna devu rūpīgi un vienlaicīgi ar OLYSIO lietojiet mazāko nepieciešamo devu, uzraugot drošumu.
Pitavastatīns Pravastatīns	Nav pētīta. Paredzama pitavastatīna un pravastatīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās. (OATP1B1/3 transportvielas inhibīcija)	Titrējiet pitavastatīna un pravastatīna devu rūpīgi un vienlaicīgi ar OLYSIO lietojiet mazāko nepieciešamo devu, uzraugot drošumu.
Atorvastatīns 40 mg	atorvastatīna AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatīna C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatīna C _{min} nav pētīta 2-OH-atorvastatīna AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatīna C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatīna C _{min} nav pētīta (OATP1B1/3 transportvielas un/vai CYP3A4 enzīma inhibīcija) Atorvastatīns inhibē OATP1B1, tādēļ var paaugstināties simeprevīra koncentrācija.	Titrējiet atorvastatīna devu rūpīgi un vienlaicīgi ar OLYSIO lietojiet mazāko nepieciešamo devu, uzraugot drošumu.

Simvastatīns 40 mg	simvastatīna AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatīna C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatīna C _{min} nav pētīta simvastatīna skābes AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatīna skābes C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatīna skābes C _{min} nav pētīta (OATP1B1 transportvielas un/vai CYP3A4 enzīma inhibīcija)	Titrējiet simvastatīna devu rūpīgi un vienlaicīgi ar OLYSIO lietojiet mazāko nepieciešamo devu, uzraugot drošumu.
Lovastatīns	Nav pētīta. Paredzama lovastatīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās. (OATP1B1 transportvielas un/vai CYP3A4 enzīma inhibīcija)	Titrējiet lovastatīna devu rūpīgi un vienlaicīgi ar OLYSIO lietojiet mazāko nepieciešamo devu, uzraugot drošumu.
Fluvastatīns	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.
HORMONĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols un noretindrons 0,035 mg vienreiz dienā/ 1 mg vienreiz dienā	etinilestradiola AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinilestradiola C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinilestradiola C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindrona AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindrona C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindrona C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Deva nav jāpielāgo.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns 100 mg individualizēta deva noteiktam pacientam ⁴	ciklosporīna AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciklosporīna C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciklosporīna C _{min} nav pētīta simeprevīra AUC 5,81 (3,56–9,48) ↑ ⁵ simeprevīra C _{max} 4,74 (3,12–7,18) ↑ ⁵ simeprevīra C _{min} nav pētīta ⁵ (Ciklosporīns inhibē OATP1B1/3, P-gp un CYP3A)	OLYSIO un ciklosporīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Takrolims 2 mg individualizēta deva noteiktam pacientam ⁴	takrolima AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolima C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolima C _{min} nav pētīta simeprevīra AUC 1,85 (1,18–2,91) ↑ ⁶ simeprevīra C _{max} 1,79 (1,22–2,62) ↑ ⁶ simeprevīra C _{min} nav pētīta ⁶ (Takrolims inhibē OATP1B1)	OLYSIO lietojot vienlaicīgi ar takrolimu, nevienu zāļu deva nav jāpielāgo. Ieteicams kontrolēt takrolima koncentrāciju asinīs.
Sirolims	Nav pētīta. Iespējama nedaudz paaugstināta vai pazemināta sirolima koncentrācija plazmā.	Ieteicams kontrolēt sirolima koncentrāciju asinīs.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons ⁷ 30-150 mg vienreiz dienā, individuāli pielāgota deva	R(-) metadona AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-)metadona C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-)metadona C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Deva nav jāpielāgo.
Buprenorīns Naloksons	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.

5. TIPA FOSFODIESTERĀZES INHIBITORI		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Nav pētīta. Iespējama neliela FDE-5 inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanās. (zarnās esošā CYP3A4 enzīma inhibīcija) Sildenafilis nedaudz inhibē OATP1B1, tādēļ nedaudz var paaugstināties simeprevīra koncentrācija.	Lietojot OLYSIO vienlaicīgi ar sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu devām, kas indicētas erektilās disfunkcijas ārstēšanai, deva nav jāpielāgo. FDE-5 inhibitora deva var būt jāpielāgo, lietojot OLYSIO vienlaicīgi ar ilgstoši, pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai nepieciešamām sildenafilu vai tadalafilu devām. Apsveriet terapijas uzsākšanu ar mazāko FDE-5 inhibitora devu un palieliniet to pēc nepieciešamības, veicot atbilstošu klīnisku uzraudzību.
SEDATĪVIE/ANKSIOLĪTISKIE LĪDZEKĻI		
Midazolāms <i>Iekšķīgi:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenozi:</i> 0,025 mg/kg	<i>Iekšķīgi:</i> midazolāma AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolāma C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolāma C _{min} nav pētīta <i>Intravenozi:</i> midazolāma AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolāma C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolāma C _{min} nav pētīta (viegla zarnās esošā CYP3A4 enzīma inhibīcija)	Ievadot intravenozi, midazolāma koncentrācija plazmā nemainījās, jo simeprevīrs neinhibē aknās esošo CYP3A4. Lietojot šīs zāles ar šauru terapeitisko indeksu vienlaicīgi ar OLYSIO iekšķīgi, jāievēro piesardzība.
Triazolāms (iekšķīgi)	Nav pētīta. Paredzama neliela triazolāma koncentrācijas paaugstināšanās. (zarnās esošā CYP3A4 enzīma inhibīcija)	Lietojot šīs zāles ar šauru terapeitisko indeksu vienlaicīgi ar OLYSIO iekšķīgi, jāievēro piesardzība.
STIMULĒJOŠI LĪDZEKĻI		
Metilfenidāts	Nav pētīta. Klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.

Bultiņas virziens (↑ = pieaugums, ↓ = samazinājums, ↔ = izmaiņu nav) katram farmakokinētikas rādītājam ir norādīts, ņemot vērā, vai ģeometriski vidējās attiecības 90% ticamības intervāls ir 0,80 – 1,25 diapazonā (↔), mazāks (↓) vai lielāks (↑).

- ¹ Šis mijiedarbības pētījums ir veikts ar lielāku devu par ieteicamo simeprevīra devu, vērtējot maksimālo ietekmi uz vienlaicīgi lietotām zālēm. Ieteikumi par dozēšanu attiecas uz ieteicamo simeprevīra devu 150 mg vienreiz dienā.
 - ² Salīdzinājums, pamatojoties uz vēsturiskiem kontroles datiem. Mijiedarbību starp simeprevīru un zālēm vērtēja farmakokinētikas papildpētījumā 2. fāzes pētījuma ietvaros 22 ar CHV inficētiem pacientiem.
 - ³ Simeprevīra deva šajā mijiedarbības pētījumā bija 50 mg, lietojot kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, salīdzinot ar 150 mg simeprevīra monoterapijas grupā.
 - ⁴ Individualizēta deva noteiktam pacientam pēc ārsta ieskatiem, atbilstoši vietējai klīniskai praksei.
 - ⁵ Salīdzinājums balstīts uz vēsturiskām kontroles grupām. Starpanalīzes dati no 2. fāzes pētījuma ar 9 pacientiem ar CVH infekciju un veiktu aknu transplantāciju.
 - ⁶ Salīdzinājums balstīts uz vēsturiskām kontroles grupām. Starpanalīzes dati no 2. fāzes pētījuma ar 11 pacientiem ar CVH infekciju pēc aknu transplantācijas.
 - ⁷ Mijiedarbību starp simeprevīru un zālēm vērtēja farmakokinētikas pētījumā no opioīdiem atkarīgiem pieaugušajiem, kuriem veic stabilu metadona balstterapiju.
- * Ketokonazols: precīzāks ATĶ klasifikācijas kods tiks piešķirts.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi ar simeprevīru grūtniecēm nav veikti. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta ietekme uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). OLYSIO grūtniecības laikā vai reproduktīvā vecuma sievietēm drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku. Reprodukīvā vecuma pacientēm jālieto efektīva kontracepcija.

OLYSIO ir jālieto vienlaicīgi ar citām HCH ārstēšanai paredzētām zālēm, tādēļ šīm zālēm piemērojamās kontraindikācijas un brīdinājumi attiecas arī uz to lietošanu kombinācijā ar OLYSIO (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visām dzīvnieku sugām, kuras pakļautas ribavirīna iedarbībai, konstatēja nozīmīgu teratogēnu un/vai embriocīdu ietekmi. Jāievēro īpaša piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm un vīriešu dzimuma pacientu partnerēm. Reprodukīvā vecuma pacientēm un vīriešu dzimuma pacientu partnerēm ārstēšanas laikā ar ribavirīnu un pēc ribavirīna terapijas pabeigšanas ribavirīna zāļu aprakstā norādīto laiku ir jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai simeprevīrs vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Lietojot žurkām zīdīšanas periodā, simeprevīru konstatēja ar mātiņas pienu barotu žurkulēnu plazmā, iespējams tādēļ, ka simeprevīrs izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku jaundzimušajam/zīdaiņim nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar OLYSIO, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par simeprevīra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekmi uz fertilitāti nekonstatēja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

OLYSIO neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kombinēta OLYSIO un citu zāļu terapija HCH ārstēšanai var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Informāciju par iespējamo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus skatīt šo vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstos.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Simeprevīra kopējās drošuma īpašības pamato dati par 580 pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju, kuri saņēma simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju kopā ar ribavīrīnu vai bez tā (2. fāzes klīniskā pētījumā HPC2002 un 3. fāzes klīniskajos pētījumos HPC3017 un HPC3018 iegūtie apvienotie dati) un 1486 pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju, kuri saņēma simeprevīra vai placebo kombināciju ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (2. fāzes klīniskajos pētījumos C205 un C206 un 3. fāzes klīniskajos pētījumos C208, C216 un HPC3007 iegūtie apvienotie dati).

Kombinācijā ar sofosbuvīru vai kombinācijā alfa peginterferonu un ribavīrīnu lietota simeprevīra drošuma īpašības pacientiem ar 4. genotipa CHV infekciju un 1. genotipa CHV infekciju ir līdzīgas.

Simeprevīrs kombinācijā ar sofosbuvīru

Simeprevīra un sofosbuvīra kombinācijas drošuma īpašības pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju un cirozi (vai bez tās) pamato 2. fāzes pētījumā HPC2002 un 3. fāzes pētījumos HPC3017 un HPC3018 iegūtie apvienotie dati par iekļautajiem 472 pacientiem, kas saņēma simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju, nelietojot ribavīrīnu (155, 286 un 31 pacients tika ārstēts attiecīgi 8, 12 vai 24 nedēļas), un 108 pacientiem, kas saņēma simeprevīra, sofosbuvīra un ribavīrīna kombināciju (katrs no 54 pacientiem tika ārstēts 12 vai 24 nedēļas).

Vairumā gadījumu ir ziņots par 1. smaguma pakāpes nevēlamajām blakusparādībām. 2. un 3. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības tika novērotas attiecīgi 3,5% (n = 10) un 0,3% (n = 1) pacientu, kas 12 nedēļas pēc kārtas bija saņēmuši simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju. Par 4. smaguma pakāpes blakusparādībām nav ziņots. Tiem pacientiem, kas 24 nedēļas saņēma simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju, 2. un 3. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības netika novērotas, bet vienam pacientam (3,2%) bija 4. smaguma pakāpes nevēlama blakusparādība (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs). Nopietnas nevēlamas blakusparādības netika novērotas.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (to sastopamība 12 vai 24 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā bija $\geq 5\%$) bija izsitumi, nieze, aizcietējums un fotosensitivitātes reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamu blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta vienam pacientam (0,3%) no 12 nedēļu terapijas grupas, bet nevienam pacientam no 24 nedēļu terapijas grupas.

Simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu

Simeprevīra, alfa peginterferona un ribavīrīna kombinācijas drošuma īpašības pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju pamato 2. un 3. fāzes pētījumos C205, C206, C208, C216 un HPC3007 iegūtie apvienotie dati par iekļautajiem 924 pacientiem, kas 12 nedēļas pēc kārtas vienreiz dienā saņēma pa 150 mg simeprevīra, un 540 pacientiem, kas saņēma placebo, alfa peginterferona un ribavīrīna kombināciju.

Starp apvienotiem 3. fāzes drošuma datiem lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots 12 nedēļu ilgās ārstēšanas ar simeprevīru laikā, bija 1. – 2. smaguma pakāpes. Par 3. vai 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām ziņots 3,1% pacientu, kuri saņēma simeprevīru kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, salīdzinot ar 0,5% pacientu, kuri saņēma placebo kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu. Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām ziņots 0,3% ar simeprevīru ārstēto pacientu (divi fotosensitivitātes gadījumi, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija) un nevienam pacientam, kurš saņēma placebo kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu.

Pirmajās 12 ārstēšanas nedēļās biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 5\%$) bija slikta dūša, izsitumi, nieze, dispnoja, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs un fotosensitivitātes reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Simeprevīra lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ pārtrauca 0,9% pacientu, kuri saņēma simeprevīru kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, ko pieaugušiem pacientiem, kam ir 1. genotipa CHV infekcija, ir izraisījusi simeprevīra kombinācija ar sofosbuvīru vai kombinācija ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, norādītas 5. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (SOC; *system organ class*) un biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēc simeprevīra un sofosbuvīra vai simeprevīra, alfa peginterferona un ribavīrīna kombinācijas lietošanas¹

Orgānu sistēmu klasifikācija Sastopamības grupa	simeprevīrs + sofosbuvīrs		simeprevīrs + alfa peginterferons + ribavīrīns N = 781
	12 nedēļas N = 286	24 nedēļas N = 31	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>			
ļoti bieži			elpas trūkums*
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>			
ļoti bieži			slikta dūša
bieži	aizcietējums	aizcietējums	aizcietējums
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>			
bieži	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs*	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs*	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs*
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>			
ļoti bieži		izsitumi*	izsitumi*, nieze*
bieži	izsitumi*, nieze*, fotosensitivitātes reakcija*	nieze*, fotosensitivitātes reakcija*	fotosensitivitātes reakcija*

¹ Simeprevīrs kombinācijā ar sofosbuvīru: apvienotie pētījuma HPC2002, HPC3017 un HPC3018 rezultāti (pēc 12 nedēļām) vai HPC2002, HPC3017 un HPC2002 rezultāti (pēc 24 nedēļām); simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu: apvienotie 3. fāzes pētījuma C208, C216 un HPC3007 rezultāti par terapijas pirmajām 12 nedēļām.

* sīkāku informāciju skatīt nākamā sadaļā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Izsitumi un nieze

Vairumā gadījumu ar simeprevīru ārstētajiem pacientiem izsitumi un nieze bija viegla vai vidēji smaga (1. vai 2. smaguma pakāpes).

Simeprevīrs kombinācijā ar sofosbuvīru: jebkuras smaguma pakāpes izsitumi un nieze ir novērota attiecīgi 8,0% un 8,4% 12 nedēļas ārstēto pacientu salīdzinājumā ar attiecīgi 12,9% un 3,2% 24 nedēļas ārstēto pacientu. 3. smaguma pakāpes izsitumi, kuru dēļ bija jāpārtrauc terapija, tika novēroti vienam 12 nedēļu terapijas grupas pacientam (0,3%), bet 4. smaguma pakāpes izsitumi netika novēroti nevienam pacientam. Nevienam pacientam netika novērota 3. vai 4. smaguma pakāpes nieze; niezes dēļ nevienam pacientam netika pārtraukta terapija.

Pētījumā HPC2002 par izsitumiem (grupēts termins) ziņoja 10,7% pacientu, kas saņēma simeprevīru un sofosbuvīru bez ribavīrīna 12 nedēļas, salīdzinot ar 20,4% pacientu, kas saņēma simeprevīru un sofosbuvīru ar ribavīrīnu 12 nedēļas.

Simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu: 12 nedēļas ilgas ārstēšanas ar simeprevīru laikā par izsitumiem un niezi ziņoja attiecīgi 21,8% un 21,9% ar simeprevīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar attiecīgi 16,6% un 14,6% placebo saņēmušo pacientu (visas pakāpes; apvienoti 3. fāzes pētījumi). Trešās pakāpes izsitumi vai nieze radās attiecīgi 0,5% un 0,1% ar simeprevīru ārstēto pacientu. Simeprevīra lietošanu izsitumu vai niezes dēļ pārtrauca attiecīgi 0,8% un 0,1% ar simeprevīru ārstēto pacientu salīdzinājumā ar attiecīgi 0,3% un nevienu pacientu, kurš saņēma placebo.

Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs

Ziņots, ka ar simeprevīru ārstētajiem pacientiem ir novērota tiešā un netiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās un ka vairumā gadījumu tā ir bijusi viegla vai mērena. Parasti bilirubīna līmeņa paaugstināšanās nav bijusi saistīta ar aknu transamināžu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos un pēc terapijas pabeigšanas ir pārgājusi.

Simeprevīrs kombinācijā ar sofosbuvīru: paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (jebkuras smaguma pakāpes) ir novērots 1,0% 12 nedēļas ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 3,2% 24 nedēļas ārstēto pacientu. Ziņots, ka vienam 12 nedēļas ārstētajam pacientam (0,3%) ir bijusi asinīs esošā bilirubīna līmeņa 2. smaguma pakāpes paaugstināšanās. Par 3. smaguma pakāpes gadījumiem nav ziņots. Vienam 24 nedēļas ārstētam pacientam (3,2%) bija asinīs esošā bilirubīna līmeņa 4. smaguma pakāpes paaugstināšanās gadījums. Paaugstināta asinīs esošā bilirubīna līmeņa dēļ terapija netika pārtraukta nevienam pacientam.

Pētījumā HPC2002 par paaugstinātu bilirubīna līmeni ziņoja 0% pacientu, kas saņēma simeprevīru un sofosbuvīru bez ribavīrīna 12 nedēļas, salīdzinot ar 9,3% pacientu, kas saņēma simeprevīru un sofosbuvīru ar ribavīrīnu 12 nedēļas.

Simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu: 12 nedēļas ilgās ārstēšanas ar simeprevīru laikā par paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs ziņots 7,4% ar simeprevīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,8% placebo saņēmušo pacientu (visas pakāpes; apvienoti 3. fāzes pētījumi). Par 3. vai 4. pakāpes bilirubīna līmeņa paaugstināšanos asinīs ziņots attiecīgi 2% un 0,3% ar simeprevīru ārstēto pacientu (apvienoti 3. fāzes pētījumi). Simeprevīra lietošanas pārtraukšanas gadījumi paaugstināta bilirubīna līmeņa asinīs dēļ bija reti (0,1%; n = 1).

Fotosensitivitātes reakcijas

Simeprevīrs kombinācijā ar sofosbuvīru: jebkuras smaguma pakāpes fotosensitivitātes reakcijas ir novērotas 3,1% ar simeprevīru 12 nedēļas ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 6,5% ar simeprevīru 24 nedēļas ārstēto pacientu. Vairums fotosensitivitātes reakciju bija vieglas (1. smaguma pakāpes), un 2. smaguma pakāpes fotosensitivitātes reakcijas tika novērotas diviem 12 nedēļas ārstētajiem pacientiem (0,7%). Par 3. vai 4. smaguma pakāpes fotosensitivitātes reakcijām nav ziņots, un nevienam pacientam to dēļ terapija netika pārtraukta.

Pētījumā HPC2002 par fotosensitivitātes reakcijām ziņoja 7,1% pacientu, kas saņēma simeprevīru un sofosbuvīru bez ribavīrīna 12 nedēļas, salīdzinot ar 5,6% pacientu, kas saņēma simeprevīru un sofosbuvīru ar ribavīrīnu 12 nedēļas.

Simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu: 12 nedēļas ilgās ārstēšanas ar simeprevīru laikā par fotosensitivitātes reakcijām ziņots 4,7% ar simeprevīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,8% placebo saņēmušo pacientu (visas pakāpes; apvienoti 3. fāzes pētījumi). Lielākā daļa fotosensitivitātes reakciju ar simeprevīru ārstētiem pacientiem bija vieglas vai vidēji smagas (1. vai 2. pakāpe); 0,3% ar simeprevīru ārstēto pacientu radās nopietnas fotosensitivitātes reakcijas, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dispnoja

Simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu: pirmo 12 simeprevīru terapijas nedēļu laikā par dispnoju ziņots 11,8% ar simeprevīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 7,6% placebo saņēmušo pacientu (visas pakāpes; apvienoti 3. fāzes pētījumi). Ziņots tikai par 1. un 2. pakāpes gadījumiem, un nebija neviena gadījuma, kura dēļ būtu jāpārtrauc kādu pētījuma zāļu lietošana. Par 45 gadiem vecākiem pacientiem par dispnoju ziņots 16,4% ar simeprevīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 9,1% placebo saņēmušo pacientu (visas pakāpes, apvienoti 3. fāzes pētījumi).

Sirds aritmija

OLYSIO lietojot kombinācijā ar sofosbuvīru un vienlaikus ar amiodaronu, novēroti bradikardijas gadījumi (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās novirzes

Simeprevīrs kombinācijā ar sofosbuvīru

Ar simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju ārstētiem pacientiem novērotas terapijas izraisītas ar amilāzes un lipāzes līmeni saistītas laboratorisko parametru novirzes no normas (6. tabula). Amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās bija pārejoša un galvenokārt viegla vai mērena. Amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās nebija saistīta ar pankreatītu.

6. tabula. Ar simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju 12 vai 24 nedēļas ārstētajiem pacientiem novērotās terapijas izraisītas ar amilāzes un lipāzes līmeni saistītas laboratorisko parametru novirzes no normas (apvienotie 12 nedēļu pētījumu HPC2002, HPC3017 un HPC3018 rezultāti; 24 nedēļu pētījuma HPC2002 rezultāti)

Laboratoriskie parametri	PVO definētais toksicitātes diapazons ¹	12 nedēļas simeprevīrs + sofosbuvīrs n = 286 n (%)	24 nedēļas simeprevīra + sofosbuvīrs n = 31 n (%)
Asiņu ķīmiskais sastāvs			
Amilāzes līmenis			
1. smaguma pakāpe	≥ 1,1 līdz ≤ 1,5 x NAR	34 (11,9%)	8 (25,8%)
2. smaguma pakāpe	> 1,5 līdz ≤ 2,0 x NAR	15 (5,2%)	2 (6,5%)
3. smaguma pakāpe	> 2,0 līdz ≤ 5,0 x NAR	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipāzes līmenis			
1. smaguma pakāpe	≥ 1,1 līdz ≤ 1,5 x NAR	13 (4,5%)	1 (3,2%)
2. smaguma pakāpe	> 1,5 līdz ≤ 3,0 x NAR	22 (7,7%)	3 (9,7%)
3. smaguma pakāpe	> 3,0 līdz ≤ 5,0 x NAR	1 (0,3%)	1 (3,2%)
4. smaguma pakāpe	> 5,0 x NAR	1 (0,3%)	1 (3,2%)

¹ PVO 1.-4. smagākās toksicitātes pakāpe.
NAR – normas augšējā robeža.

Simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

Hemoglobīna, neitrofilo leikocītu vai trombocītu rādītāji starp abām terapijas grupām neatšķīrās. Ar ārstēšanu saistītas laboratoriskās novirzes, kuru sastopamība ar simeprevīru ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, alfa peginterferonu un ribavirīnu, ir norādītas 7. tabulā.

7. tabula. Ar ārstēšanu saistītas laboratoriskas novirzes, kuru sastopamība simeprevīru kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu saņēmušiem pacientiem bija lielāka (apvienoti 3. fāzes pētījumi C208, C216 un HPC3007; pirmās 12 ārstēšanas nedēļas)

Laboratoriskais rādītājs	PVO toksicitātes diapazons ¹	simeprevīrs + alfa peginterferons + ribavirīns N = 781 n (%)
Ķīmiskās analīzes		
Sārmainā fosfatāze		
1. pakāpe	no ≥ 1,25 līdz ≤ 2,50 x NAR	26 (3,3%)
2. pakāpe	no > 2,50 līdz ≤ 5,00 x NAR	1 (0,1%)
Hiperbilirubinēmija		
1. pakāpe	no ≥ 1,1 līdz ≤ 1,5 x NAR	208 (26,7%)
2. pakāpe	no > 1,5 līdz ≤ 2,5 x NAR	143 (18,3%)
3. pakāpe	no > 2,5 līdz ≤ 5,0 x NAR	32 (4,1%)
4. pakāpe	> 5,0 x NAR	3 (0,4%)

¹ PVO 1. – 4. smagākās toksicitātes pakāpe
NAR = normas augšējā robeža

Citas īpašas pacientu grupas

Ar HIV-1 vienlaicīgi inficēti pacienti

Kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu lietota simeprevīra drošuma profils ar 1. genotipa CHV inficētiem pacientiem ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju un bez tās, ir salīdzināms.

Aziātu izcelsmes pacienti

Kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu lietota OLYSIO 150 mg drošuma raksturojums 3. fāzes pētījumā, kas veikts aziātu izcelsmes pacientiem Ķīnā un Dienvidkorejā, ir līdzīgs apkopotiem datiem par neaziātu izcelsmes pacientiem 3. fāzes populācijā visā pasaulē veiktos pētījumos, izņemot lielāku paaugstināta bilirubīna līmeņa asinīs gadījumu sastopamību (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Paaugstināta bilirubīna līmeņa asinīs gadījumi, kas novēroti aziātu izcelsmes pacientiem 3. fāzes pētījumā HPC3005, salīdzinot ar apkopotiem 3. fāzes pētījumu C208, C216 un HPC3007 datiem par pacientiem, kas saņēmuši simeprevīru vai placebo kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (pirmās 12 ārstēšanas nedēļas)

Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	3. fāzes pētījums aziātu izcelsmes pacientiem		Apkopoti 3. fāzes pētījumi	
	simeprevīrs + alfa peginterferons + ribavīrīns N = 152 n (%)	placebo + alfa peginterferons + ribavīrīns N = 152 n (%)	simeprevīrs + alfa peginterferons + ribavīrīns N = 781 n (%)	placebo + alfa peginterferons + ribavīrīns N = 397 n (%)
Visas pakāpes	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
3. pakāpe	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
4. pakāpe	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Saistīti lietošanas pārtraukšanas gadījumi	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Lietojot simeprevīru kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, tiešā un netiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās parasti nebija saistīta ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos un pēc ārstēšanas beigām normalizējās.

Aknu darbības traucējumi

Simeprevīra iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir nozīmīgi palielināta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Līdz ar simeprevīra ekspozīcijas plazmā palielināšanos novēroja noslieci uz lielāku paaugstināta bilirubīna līmeņa sastopamību. Šī bilirubīna līmeņa paaugstināšanās nebija saistīta ar nelabvēlīgu ietekmi uz aknu drošumu. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par aknu dekompensāciju un aknu mazspēju kombinētas OLYSIO terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots, ka simeprevīra, alfa peginterferona un ribavīrīna kombināciju saņēmušajiem pacientiem ar progresējušu fibrozi biežāk ir novērota anēmija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par simeprevīra pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota. Veselām pieaugušām pētāmām personām, kuras saņem vienreizējas devas līdz 600 mg vai līdz 400 mg vienreiz dienā piecas dienas, un ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem, kuri saņem 200 mg vienreiz dienā četras nedēļas,

nevēlamās blakusparādības bija tādas pašas, kā novērots klīniskos pētījumos, lietojot ieteicamo devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Specifiska antidota OLYSIO pārdozēšanas gadījumā nav. OLYSIO pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt parastos uzturošos pasākumus un novērot pacienta klīnisko stāvokli.

Simeprevīrs izteikti saistās ar proteīniem, tādēļ maz ticams, ka ar dialīzi būs iespējams izvadīt nozīmīgu daudzumu simeprevīra (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AE14.

Darbības mehānisms

Simeprevīrs ir specifisks CHV NS3/4A serīna proteāzes inhibitors. Šī proteāze ir nozīmīga vīrusu replikācijas procesā. Bioķīmiskā testā simeprevīrs inhibēja rekombinanta 1.a un 1.b genotipa CHV NS3/4A proteāzes ar vidējām K_i vērtībām attiecīgi 0,5 nM un 1,4 nM.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Simeprevīra mediānās EC_{50} un EC_{90} vērtības pret 1.b genotipa CHV replikonu bija attiecīgi 9,4 nM (7,05 ng/ml) un 19 nM (14,25 ng/ml). Himēriskiem replikoniem, kas satur NS3 sekvenču, kas iegūtas no pacientiem ar 1.a un 1.b genotipa CHV infekciju, kuri iepriekš nav ārstēti ar PI, konstatēja mediānās simeprevīra EC_{50} vērtību kārtas pārmaiņas (FC; *fold change*) attiecīgi par 1,4 (N = 78) un 0,4 (N = 59), salīdzinot ar atsauces 1.b genotipa replikonu. 1.a un 1.b genotipa izolātiem ar sākotnēju Q80K polimorfismu simeprevīra EC_{50} mediānā FC bija attiecīgi 11 (N = 33) un 8,4 (N = 2). Simeprevīra mediānās FC vērtības pret pārbaudītajiem 2. un 3. genotipa sākotnējiem izolātiem bija attiecīgi 25 (N = 4) un 1014 (N = 2). Simeprevīra FC vērtību mediānas salīdzinājumā ar sākotnējiem 4.a, 4.d un citu 4. veida genotipu izolātiem bija attiecīgi 0,5 (n = 38), 0,4 (n = 24) un 0,8 (n = 29). 50% cilvēka seruma klātbūtne samazināja simeprevīra replikona aktivitāti 2,4 reizes. *In vitro* simeprevīra kombinācija ar interferonu, ribavirīnu, NS5A vai NS5B inhibitoriem radīja aditīvu vai sinerģisku ietekmi.

Pretvīrusu aktivitāte *in vivo*

Īstermiņa simeprevīra monoterapijas dati no pētījumiem C201 (1. genotips) un C202 (2., 3., 4., 5. un 6. genotips) pacientiem, kuri saņēma 200 mg simeprevīra vienreiz dienā 7 dienas, ir iekļauti 9. tabulā.

9. tabula. Simeprevīra 200 mg monoterapijas pretvīrusu aktivitāte (C201 un C202 pētījumi)

Genotips	HCV RNS vidējās (SK) izmaiņas 7./8. dienā (\log_{10} SV/ml)
1. genotips (N = 9)	-4,18 (0,158)
2. genotips (N = 6)	-2,73 (0,71)
3. genotips (N = 8)	-0,04 (0,23)
4. genotips (N = 8)	-3,52 (0,43)
5. genotips (N = 7)	-2,19 (0,39)
6. genotips (N = 8)	-4,35 (0,29)

Rezistence

Šūnu kultūras rezistence

Rezistenci pret simeprevīru raksturoja 1.a un 1.b genotipa CHV replikonu saturošās šūnās. Deviņdesmit sešiem procentiem ar simeprevīru atlasīto 1. genotipa replikonu bija viena vai vairākas aminoskābju substitūcijas NS3 proteāzes 43., 80., 155., 156. un/vai 168. pozīcijā, visbiežāk novēroja substitūcijas NS3 pozīcijā D168 (78%). Papildus rezistenci pret simeprevīru vērtēja 1.a un 1.b

genotipa CHV replikonu testos, izmantojot uz konkrētu vietu vērstus mutantus un himēriskos replikonus, kas satur no klīniskiem izolātiem iegūtas NS3 sekvences. Aminokābju substitūcijas NS3 43., 80., 122., 155., 156. pozīcijā samazināja simeprevīra aktivitāti *in vitro*. Tādas substitūcijas kā D168V vai A un R155K parasti bija saistītas ar izteiktu jutības pret simeprevīru samazinājumu *in vitro* ($EC_{50} FC > 50$), bet citas substitūcijas, piemēram, Q80K vai R, S122R un D168E *in vitro* uzrādīja zema līmeņa rezistenci ($EC_{50} FC 2 - 50$). Citas substitūcijas, piemēram, Q80G vai L, S122G, N vai T nemazināja simeprevīra aktivitāti ($EC_{50} FC \leq 2$). Aminokābju substitūcijas NS3 80., 122., 155. un/vai 168. pozīcijā, kas saistītas ar zema līmeņa rezistenci *in vitro*, ja rodas pa vienai, samazināja simeprevīra aktivitāti vairāk nekā 50 reizi, ja radās kombinācijā.

Rezistence klīniskos pētījumos

Apvienotā analizē pacientiem, kuri ārstēti ar 150 mg simeprevīra kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un kuri nerasniedza SVR kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos (pētījumi C205, C206, C208, C216, HPC3007), aminokābju substitūcijas NS3 80., 122., 155. un/vai 168. pozīcijā novēroja 180 no 197 (91%) pacientiem. Substitūcijas D168V un R155K atsevišķi vai kombinācijā ar citām mutācijām šajās pozīcijās radās visbiežāk (10. tabula). Pierādīts, ka lielākā daļa šo substitūciju samazina simeprevīra anti-CHV aktivitāti šūnu kultūras replikonu testos.

1. genotipa CHV apakštipam specifisku ar simeprevīra terapiju saistītu aminokābju substitūciju veidu novēroja pacientiem, kuri nerasniedz SVR. Ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem galvenokārt bija R155K substitūcija viena pati vai kombinācijā ar aminokābju substitūcijām NS3 80., 122. un/vai 168. pozīcijā, bet ar 1.b genotipa CHV inficētiem pacientiem visbiežāk bija D168V substitūcija (10. tabula). Pacientiem, kuri inficēti ar 1.a genotipa CHV un kuriem sākotnēji bija Q80K aminokābju substitūcija, neveiksmīgas terapijas gadījumā visbiežāk novēroja R155K substitūciju.

10. tabula. Ārstēšanas laikā radušās aminokābju substitūcijas apvienotos 2. un 3. fāzes pētījumos: pacienti, kuri nerasniedza SVR, lietojot 150 mg simeprevīra kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

Radušās aminokābju substitūcijas NS3	Visi CHV genotipi N = 197 % (n)	1.a genotips ¹ N = 116 % (n)	1.b genotips N = 81 % (n)
Jebkāda substitūcija NS3 43., 80., 122., 155., 156. vai 168. pozīcijā 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	Mazāk nekā 10%	Mazāk nekā 10%	Mazāk nekā 10%

¹ Var ietvert dažus pacientus, kuri inficēti ar cita, nevis 1.a/1.b genotipa CHV.

² Atsevišķi vai kombinācijā ar citām substitūcijām (ietver jauktas formas).

³ Substitūcijas novērotas tikai kombinācijā ar citām substitūcijām vienā vai vairākās NS3 pozīcijās – 80., 122., 155. un/vai 168.

⁴ Pacienti ar šīm kombinācijām ir iekļauti arī citās rindās, kurās raksturotas atsevišķas substitūcijas. X apzīmē vairākas aminokābes. Citas divkārtšas vai trīskārtšas mutācijas novēroja retāk.

⁵ Diviem pacientiem radās viena substitūcija I170T.

Jāņem vērā, ka substitūcijas NS3 43. un 156. pozīcijā, kas saistītas ar samazinātu simeprevīra aktivitāti *in vitro*, neveiksmīgas terapijas laikā nenovēroja.

HPC3011 pētījumā ar 4. genotipa CHV inficētiem pacientiem 28 no 32 pacientiem (88%), kuri nerasniedza SVR, radās aminokābju substitūcijas NS3 80., 122., 155., 156. un/vai 168. pozīcijā

(galvenokārt substitūcijas 168. pozīcijā; 24 no 32 pacientiem [75%]), līdzīgi kā aminoskābju substitūcijas, kas novērotas ar 1. genotipa CHV inficētiem pacientiem.

Vairumam to ar simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju (vienlaikus lietojot vai nelietojojot ribavīrīnu) 12 vai 24 nedēļas ārstēto pacientu, kam bija 1. genotipa CHV infekcija un kas viroloģisku iemeslu dēļ nerasniedza SVR, par kuriem bija pieejami ar sekvencēšanu saistītie dati, 168. pozīcijā radās NS3 aminoskābju substitūcijas un/vai R155K – minētais tika novērots pieciem no sešiem pētījuma HPC2002 dalībniekiem, vienam no trijiem pētījuma HPC3017 dalībniekiem un 11 no 13 pētījuma HPC3018 dalībniekiem. Radušās NS3 aminoskābju substitūcijas bija līdzīgas tām, kas novērotas tiem pacientiem, kuri pēc ārstēšanas ar simeprevīra, alfa peginterferona un ribavīrīna kombināciju nebija sasnieguši SVR. Pacientiem, kas pēc 12 vai 24 nedēļas ilgās ārstēšanas ar simeprevīra un sofosbuvīra kombināciju (kopā ar ribavīrīnu vai bez tā) nebija sasnieguši SVR, ar rezistenci pret sofosbuvīru saistītās NS5B aminoskābju substitūcijas nav novērotas.

Ar rezistenci saistītu substitūciju saglabāšanās

Ar rezistenci pret simeprevīru saistītu NS3 aminoskābju substitūciju saglabāšanos vērtēja pēc ārstēšanas neveiksmes.

Veicot apvienotu analīzi pacientiem, kuri saņēma 150 mg simeprevīra kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos, terapijas laikā radušies ar rezistenci pret simeprevīru saistīti varianti 90 no 180 pacientiem (50%) pētījumu beigās pēc mediāni 28 nedēļas (0 – 70 nedēļas) ilgās novērošanas nebija konstatējami. 32 no 48 pacientiem (67%), kuriem bija radusies tikai D168V substitūcija, un 34 no 66 pacientiem (52%), kuriem bija radusies tikai R155K substitūcija, atbilstošos variantus pētījumu beigās vairs nekonstatēja.

Dati no notiekoša ilgstoša novērojuma (HPC3002 pētījuma) pacientiem, kuri nerasniedza SVR, izmantojot simeprevīru saturošu shēmu iepriekšējā 2. fāzes pētījumā, liecināja, ka 70% (16/23) šo pacientu radušās mutācijas pēc mediāni 88 nedēļas (47 – 147 nedēļas) ilgās novērošanas vairs netika konstatētas.

Ar rezistenci pret simeprevīru saistīto substitūciju rašanās vai saglabāšanās ilgtermiņa klīniskā ietekme nav zināma.

Sākotnējo CHV polimorfismu ietekme uz atbildes reakciju pret ārstēšanu

Veica analīzes, lai noskaidrotu saistību starp dabīgām sākotnējām NS3/4A aminoskābju substitūcijām (polimorfismiem) un ārstēšanas iznākumu.

Sākotnējie polimorfismi NS3 43., 80., 122., 155., 156. un/vai 168. pozīcijā, kas saistīti ar samazinātu simeprevīra aktivitāti *in vitro*, parasti pacientiem, kuri inficēti ar 1. genotipa CHV, kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos (n = 2007; apvienoti 2. un 3. fāzes pētījumi par simeprevīru kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu) bija sastopamas retāk (1,3%), izņemot Q80K substitūciju ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem, kas novērotas 30% ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem un 0,5% ar 1.b genotipa CHV inficētiem pacientiem. Eiropā izplatība bija mazāka, 19% (73/377) ar 1.a genotipa CHV un 0,3% (3/877) ar 1.b genotipa CHV inficētiem pacientiem.

Q80K polimorfismu nenovēroja ar 4. genotipa CHV inficētiem pacientiem.

Q80K esamība pētījuma sākumā bija saistīta ar sliktākiem SVR rādītājiem ar 1.a genotipa CHV inficētiem pacientiem, kuri ārstēti ar simeprevīru kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (19., 21., 22. tabula).

Krusteniskā rezistence

Pierādīts, ka dažas ārstēšanas laikā radušās NS3 aminoskābju substitūcijas, kas konstatētas klīniskos pētījumos ar simeprevīru ārstētiem pacientiem, kuri nerasniedza SVR (piemēram, R155K), mazina telaprevīra, boceprevīra un citu NS3/4A PI pret-CHV aktivitāti. Iepriekšējās simeprevīra iedarbības ietekme uz turpmāku uz CHV NS3/4A PI balstītu shēmu efektivitāti pacientiem, kuri nerasniedz SVR,

nav pierādīta. Klīnisku datu pat simeprevīra efektivitāti pacientiem, kuri anamnēzē ir pakļauti NS3/4A PI telaprevīra vai boceprevīra iedarbībai, nav.

Krusteniskā rezistence starp tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, kam raksturīgs atšķirīgs darbības mehānisms, nav paredzama. Pētītie pret simeprevīru rezistentie varianti saglabāja jutību pret atsevišķiem CHV nukleozīdu un nenukleozīdu polimerāzes inhibitoriem un NS5A inhibitoriem. Variantiem ar aminoskābju substitūcijām bija samazināta jutība pret NS5A inhibitoriem (L31F/V, Y93C/H), nukleozīdu polimerāzes inhibitoriem (S282T) un nenukleozīdu polimerāzes inhibitoriem (C316N, M414I/L, P495A), bet tie saglabāja jutību pret simeprevīru *in vitro*.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Noturīga viroloģiska atbildes reakcija (SVR) bija primārais analīzes rezultāts visos pētījumos, un tas definēts kā CHV RNS līmenis zem kvantitatīvās noteikšanas līmeņa (LLOQ), kas atklāts vai nav atklājams 12 nedēļas (SVR12) vai 24 nedēļas (SVR24) pēc terapijas plānotās pabeigšanas (pētījumā C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 un HPC3011) vai reālās pabeigšanas (pētījumā HPC2014, HPC3017, HPC3018 un HPC3021) (LLOQ – 25 SV/ml un noteikšanas robežvērtība – 15 SV/ml, izņemot pētījumos HPC2014 un HPC3021, kur LLOQ un noteikšanas robežvērtība bija 15 SV/ml).

Pacientiem bija kompensēta aknu slimība (tai skaitā ciroze), CHV RNS līmenis vismaz 10 000 SV/ml un aknu histopatoloģiskā atrade, kas atbilst HCH (ja pieejama).

Simeprevīrs kombinācijā ar sofosbuvīru

Simeprevīra (150 mg reizi dienā) efektivitāti interferonu nesaturošas shēmas ietvaros (sofosbuvīrs 400 mg reizi dienā) vērtēja pacientiem ar 1. vai 4. genotipa CHV infekciju, kas iepriekš vai nu bija saņēmuši terapiju, vai nebija (pēc iepriekš veiktas ārstēšanas ar interferonu) (11. tabula).

11. tabula. Ar simeprevīru + sofosbuvīru veikti pētījumi: populācija un pētījuma plānojuma kopsavilkums

Pētījums ¹	Populācija	Iekļauto pacientu skaits	Pētījuma plānojuma kopsavilkums
HPC3017 (OPTIMIST-1; 3. fāze)	1.genotips, iepriekš neārstēti vai ārstēti ² , bez cirozes	310	8 vai 12 nedēļas SMV + sofosbuvīrs
HPC3018 (OPTIMIST-2; 3. fāze)	1.genotips, iepriekš neārstēti vai ārstēti ² , ar kompensētu cirozi	103	12 nedēļas SMV + sofosbuvīrs
HPC2002 (COSMOS; 2. fāze)	1.genotips, iepriekš neārstēti vai ārstēti ³ , ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	167	12 vai 24 nedēļas SMV + sofosbuvīrs ar ribavirīnu vai bez tā ⁴
HPC2014 (OSIRIS; 2. fāze)	4.genotips, iepriekš neārstēti vai ārstēti ² , ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	63	pacienti bez cirozes: 8 vai 12 nedēļas SMV + sofosbuvīrs; pacienti ar cirozi: 12 nedēļas SMV + sofosbuvīrs
HPC3021 (PLUTO; 3. fāze)	4.genotips, iepriekš neārstēti vai ārstēti ² , ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	40	12 nedēļas SMV + sofosbuvīrs

SMV = simeprevīrs.

¹ Nemaskēti, randomizēti, izņemot pētījumus HPC3018 un HPC3021, kas bija vienas grupas, un pētījumu HPC2014, kas bija daļēji randomizēts.

² Ietver pacientus, kam bijis recidīvs, daļēja atbildes reakcija, vai pacienti bez atbildes reakcijas pret iepriekš veiktu ārstēšanu ar interferonu (pegilētu vai nepegilētu) ar ribavirīnu vai bez tā.

³ Pret iepriekš veiktu ārstēšanu ar alfa peginterferonu un ribavirīnu.

⁴ Ribavirīna lietošana divreiz dienā atbilstoši ķermeņa masai un saskaņā ar ribavirīna zāļu aprakstu.

Efektivitāte pacientiem ar 1. genotipa CHV

OPTIMIST-1 un OPTIMIST-2

Pētījumos HPC3017 (OPTIMIST-1) un HPC3018 (OPTIMIST-2) pacienti ar 1. genotipa CHV infekciju, kas iepriekš nebija ārstēti vai bija ārstēti (ieskaitot pacientus, kam bijuši recidīvi vai kas nav reaģējuši uz terapiju, kā arī pacientus, kas nepanes interferonu) saņēma simeprevīru + sofosbuvīru 8 nedēļas (tikai HPC3017) vai 12 nedēļas (HPC3017 un HPC3018) (skatīt 11. tabulu).

Pētījumā HPC3017 bija iekļauti pacienti bez cirozes; pētījumā HPC3018 bija iekļauti pacienti ar cirozi (12. tabula).

12. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi (pētījumi HPC3017 un HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Vecums (gadi)		
mediāna (robežas)	56 (19-70)	58 (29-69)
Vecāki par 65 g. (%)	6%	6%
Vīriešu dzimums		
	55%	81%
Rase		
Baltā	80%	81%
Melnā/Afroamerikāņi	18%	19%
Spāņu		
	16%	16%
KMI ≥ 30 kg/m²		
	34%	40%
CHV RNS līmeņa mediāna (log₁₀ SV/ml)		
	6.8	6.8
Cirozes esamība		
nav cirozes	100%	0%
ir ciroze	0%	100%
Iepriekšējās ārstēšanas anamnēze		
Iepriekš neārstēti	70%	49%
Iepriekš ārstēti ¹	30%	51%
IL28B genotips		
CC	27%	28%
ne-CC	73%	72%
CHV geno/apakštīps un Q80K polimorfisma esamība sākotnēji CHV 1.a genotipam		
CHV 1.a genotips	75%	70%
ar Q80K	41%	47%
CHV 1.b genotips	25%	30%

¹ Ieskaitot pacientus, kam bijis recidīvs, daļēja atbildes reakcija, vai pacienti bez atbildes reakcijas pret iepriekš veiktu ārstēšanu ar interferonu (pegilētu vai nepegilētu) ar ribavirīnu vai bez tā un pacientus, kas nepanes interferonu.

Kopējais SVR12 biežums pacientiem bez cirozes, kas 8 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru, bija 83% (128/155); visiem pacientiem, kas nerasniedza SVR12, bija vīrusu recidīvs (17%; 27/155). Atbildes reakcijas biežums pacientiem ar cirozi vai bez tās, kas 12 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru, parādīts 13. tabulā.

13. tabula. Ārstēšanas iznākums ar 1. genotipa CHV inficētiem pacientiem, kas 12 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru (pētījumi HPC3017 un HPC3018)

Ārstēšanas iznākums	Pacienti bez cirozes N = 155 % (n/N)	Pacienti ar cirozi N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Iznākums pacientiem bez SVR12		
Neveiksmīga ārstēšana ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Vīrusu recidīvs ³	3% (4/154)	13% (13/99)
SVR12 biežums izvēlētām apakšgrupām		
Iepriekšējās ārstēšanas anamnēze		
iepriekš neārstēti	97% (112/115)	88% (44/50)

iepriekš ārstēti ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno/apakštīps un Q80K polimorfisma esamība sākotnēji HCV 1.a genotipam		
1.a genotips	97% (112/116)	83% (60/72)
ar Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
bez Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
1.b genotips	97% (38/39)	84% (26/31)

- ¹ Labāks salīdzinājumā ar vēsturisku kontrolbiežumu (vēsturiskais SVR biežums apstiprinātas kombinētas terapijas gadījumā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu).
- ² No 3 pacientiem, kam ārstēšana bija neveiksmīga, 2 pacientiem bija vīrusu uzliesmojums un viens pacients pārtrauca ārstēšanu priekšlaikus blakusparādības dēļ.
- ³ Vīrusu recidīva rādītājus aprēķina, kā saucēju izmantojot tādu pacientu skaitu, kuriem CHV RNS līmenis reālā EOT brīdī ir nenosakāms (nosakāms, bet neapstiprināts).
- ⁴ Ieskaitot pacientus, kam bijis recidīvs, daļēja atbildes reakcija, vai pacientus bez atbildes reakcijas pret iepriekš veiktu ārstēšanu ar interferonu (pegilētu vai nepegilētu) ar ribavirīnu vai bez tā.

COSMOS

Pētījumā HPC2002 (COSMOS) pacienti bez iepriekšējas atbildes reakcijas un ar METAVIR fibrozes rādītāju F0–F2 vai iepriekš neārstēti pacienti un pacienti, kuriem iepriekš atbildes reakcija nav bijusi, ar METAVIR fibrozes rādītāju F3–F4 un kompensētu aknu slimību saņēma simeprevīru + sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu vai bez tā 12 vai 24 nedēļas (skatīt 11. tabulu). 167 iekļautajiem pacientiem vecuma mediāna bija 57 gadi (robežās no 27 līdz 70 gadiem; 5% vairāk par 65 gadiem); 64% bija vīrieši; 81% baltādaini, 19% melnādaini vai afroamerikāņi un 21% bija spāņu izcelsmes; 37% KMI bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; sākotnējā CHV RNS līmeņa mediāna bija 6,7 \log_{10} SV/ml; 75% nebija cirozes (fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas F0–3) un 25% bija ciroze (fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas F4); 78% bija CHV 1.a genotipa infekcija, no kuriem 45% pētījuma sākumā bija Q80K polimorfisms, un 22% bija CHV 1.b genotipa infekcija; 86% bija neCC IL28B alēles (CT vai TT); 76% pacientu nebija reaģējuši uz jau saņemto terapiju ar alfa peginterferona un ribavirīna kombināciju, bet 24% pacientu vēl nebija ārstēti.

14. tabulā parādīts atbildes reakcijas biežums pacientiem bez cirozes (fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas F0–3), kas 12 nedēļas saņēma simeprevīru +sofosbuvīru ar ribavirīnu vai bez tā; ārstēšanas paildzināšana līdz 24 nedēļām nepalielināja atbildes reakcijas biežumu, salīdzinot ar 12 nedēļu ārstēšanu. Ribavirīna lietošana un iepriekšējās terapijas statuss (iepriekš neārstēti un iepriekš bez atbildes reakcijas) neietekmēja ārstēšanas iznākumu. Kopējais SVR12 biežums pacientiem, kas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru ar ribavirīnu vai bez tā, bija vienāds. Atbildes reakcijas biežums pacientiem ar cirozi (fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas F4), kas 12 vai 24 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru, parādīts 15. tabulā.

14. tabula. Ārstēšanas iznākums ar 1. genotipa CHV inficētiem pacientiem bez cirozes, kas 12 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru ar ribavirīnu vai bez tā (pētījums HPC2002)

Ārstēšanas iznākums	simeprevīrs + sofosbuvīrs N = 21 % (n/N)	simeprevīrs + sofosbuvīrs + ribavirīns N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Iznākums pacientiem bez SVR12		
Neveiksmīga ārstēšana	0% (0/21)	0% (0/43)
Vīrusu recidīvs ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

- ¹ Vīrusu recidīva rādītājus aprēķina, kā saucēju izmantojot tādu pacientu skaitu, kuriem CHV RNS līmenis EOT ir nenosakāms un kuriem ir veikts vismaz viens novērošanas CHV RNS novērtējums.

15. tabula. Ārstēšanas iznākums ar 1. genotipa CHV inficētiem pacientiem ar cirozi, kas 12 vai 24 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru ar ribavīrīnu vai bez tā (pētījums HPC2002)

Ārstēšanas iznākums	12 nedēļas		24 nedēļas	
	simeprevīrs + sofosbuvīrs N = 7 % (n/N)	simeprevīrs + sofosbuvīrs + ribavīrīns N = 11 % (n/N)	simeprevīrs + sofosbuvīrs N = 10 % (n/N)	simeprevīrs + sofosbuvīrs + ribavīrīns N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Iznākums pacientiem bez SVR12				
Neveiksmīga ārstēšana ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Vīrusu recidīvs ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ Viens pacients, kam bija neveiksmīga ārstēšana, ārstēšanu pārtrauca priekšlaikus blakusparādības dēļ.

² Vīrusu recidīva rādītājus aprēķina, kā saucēju izmantojot tādu pacientu skaitu, kuriem CHV RNS līmenis EOT ir nenosakāms un kuriem ir veikts vismaz viens novērošanas CHV RNS novērtējums.

Efektivitāte pieaugušajiem ar 4. genotipa CHV infekciju

Pētījumā HPC2014 (OSIRIS) pacienti saņēma simeprevīru + sofosbuvīru 8 nedēļas (pacienti bez cirozes) vai 12 nedēļas (pacienti ar cirozi vai bez tās) (skatīt 11. tabulu). 63 iekļautajiem pacientiem vecuma mediāna bija 51 gads (robežās no 24 līdz 68 gadiem; 2% bija vecāki par 65 gadiem); 54% bija vīrieši; 43% KMI bija ≥ 30 kg/m²; sākotnējā CHV RNS līmeņa mediāna bija 6,01 log₁₀ SV/ml; 37% bija ciroze; 30% bija CHV 4.a genotipa infekcija; 56% bija CHV 4.c vai 4.d genotipa infekcija; 79% bija neCC *IL28B* alēles (CT vai TT); 52% vēl nebija ārstēti, bet 48% jau bija ārstēti.

Pētījumā HPC3021 (PLUTO) pacienti 12 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru (skatīt 11. tabulu). 40 iekļautajiem pacientiem vecuma mediāna bija 51 gads (robežās no 29 līdz 69 gadiem; 5% bija vecāki par 65 gadiem), 73% bija vīrieši; 18% KMI bija ≥ 30 kg/m²; sākotnējā CHV RNS līmeņa mediāna bija 6,35 log₁₀ SV/ml; 18% bija ciroze; 25% bija CHV 4.a genotipa infekcija; 73% bija CHV 4.d genotipa infekcija; 85% bija neCC *IL28B* alēles (CT vai TT); 33% vēl nebija ārstēti, bet 68% jau bija ārstēti.

Kopējais SVR12 biežums pacientiem bez cirozes, kas 8 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru, bija 75% (15/20); visiem pacientiem, kas nerasniedza SVR12, bija vīrusu recidīvs (25%; 5/20). Visi pacienti ar cirozi vai bez tās, kas 12 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru, sasniedza SVR12 (skatīt 16. tabulu).

16. tabula. Ārstēšanas iznākums ar 4. genotipa CHV inficētiem pacientiem, kas 12 nedēļas saņēma simeprevīru + sofosbuvīru (pētījumi HPC2014 un HPC3021)

Ārstēšanas iznākums	Pētījums HPC2014 N = 43 % (n/N)	Pētījums HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
ar cirozi	100% (20/20)	100% (33/33)
bez cirozes	100% (23/23)	100% (7/7)

Simeprevīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu

Simeprevīra efektivitāti kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu vērtēja pacientiem ar 1. vai 4. genotipa CHV infekciju un HIV-1 blakusinfekciju vai bez tās, kas vai nu vēl nebija ārstēti vai jau bija ārstēti (pēc iepriekšējās terapijas ar interferonu) (17. un 18. tabula).

17. tabula. Ar simeprevīru + alfa peginterferonu + ribavīrīnu veikti pētījumi: populācija un pētījuma plānojuma kopsavilkums

Pētījums ¹	Populācija	Iekļauto pacientu skaits	Pētījuma plānojuma kopsavilkums
C208 - C216 (QUEST-1 un QUEST-2; 3. fāze)	1. genotips, iepriekš neārstēti pacienti ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	785	12 nedēļas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, pēc tam 12 vai 36 nedēļas peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>kontrolgrupa: 48 nedēļas placebo + peg-IFN-alfa + RBV</u>
HPC3007 (PROMISE; 3. fāze)	1. genotips, iepriekš recidīvs ² ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	393	
C206 (ASPIRE; 2. fāze)	1. genotips, iepriekš ārstēti ⁴ pacienti ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	462	12, 24 vai 48 nedēļas SMV kombinācijā ar 48 nedēļas peg-IFN-alfa + RBV; kontrolgrupa: 48 nedēļas placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (3. fāze)	1. genotips, iepriekš neārstēti vai jau ārstēti ⁴ pacienti, CHV/HIV-1 blakusinfekcija ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	106	<u>iepriekš neārstēti pacienti vai pacienti ar iepriekšēju recidīvu bez cirozes: 12 nedēļas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, pēc tam 12 vai 36 nedēļas peg-IFN-alfa + RBV³; pacienti bez iepriekšējas atbildes reakcijas (daļēja atbildes reakcija un bez atbildes reakcijas) bez cirozes un visi iepriekš neārstētie un jau ārstētie pacienti ar cirozi: 12 nedēļas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, pēc tam 36 nedēļas peg-IFN-alfa + RBV</u>
HPC3011 (RESTORE; 3. fāze)	4. genotips, iepriekš neārstēti vai jau ārstēti ⁴ pacienti ar kompensētu cirozi vai bez cirozes	107	<u>iepriekš neārstēti pacienti vai pacienti ar iepriekšēju recidīvu: 12 nedēļas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, pēc tam 12 vai 36 nedēļas peg-IFN-alfa + RBV³; pacienti bez iepriekšējas atbildes reakcijas (daļēja atbildes reakcija un bez atbildes reakcijas): 12 nedēļas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, pēc tam 36 nedēļas peg-IFN-alfa + RBV</u>

peg-IFN-alfa = alfa peginterferons; RBV = ribavīrīns (deva divreiz dienā atkarībā no ķermeņa masas saskaņā ar ribavīrīna zāļu aprakstu); SMV = simeprevīrs.

¹ Dubultmaskēti, randomizēti, placebo kontrolēti, izņemot pētījumus C212 un HPC3011, kas bija nemaskēti, vienas grupas pētījumi.

² Recidīvs pēc iepriekšējas terapijas ar interferonu.

³ Kopējo ārstēšanas ilgumu ar peg-IFN-alfa un RBV noteica atbildes reakcija. Plānotais kopējais CHV ārstēšanas ilgums bija 24 nedēļas, ja atbilda šādiem protokolā definētiem kritērijiem terapijas laikā, ko noteica atbildes reakcija: CHV RNS < 25 SV/ml nosakāmas vai nenosakāmas 4. nedēļā UN nenosakāmas CHV RNS 12. nedēļā. Lai nodrošinātu, ka pacienti ar nepietiekamu viroloģisko atbildes reakciju ārstēšanas laikā laikus pārtrauku terapiju, izmantoja noteikumus par CHV terapijas pārtraukšanu.

⁴ Ietver pacientus ar recidīvu, daļēju atbildes reakciju vai bez atbildes reakcijas pret iepriekšēju ārstēšanu ar peginterferonu un ribavīrīnu.

18. tabula. Ar simeprevīru + alfa peginterferonu + ribavirīnu veikti pētījumi: demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi

	Apkopoti C208 un C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Vecums (gadi)					
mediāna (robežas)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
vairāk par 65 g. (%)	2%	3%	3%	2%	5%
Vīriešu dzimums	56%	66%	67%	85%	79%
Rase					
Baltā	91%	94%	93%	82%	72%
Melnā/Afroamerikāņu	7%	3%	5%	14%	28%
Aziāti	1%	2%	2%	1%	-
Spāņu	17%	7%	-	6%	7%
KMI ≥ 30 kg/m ²	23%	26%	25%	12%	14%
Sākotnējais CHV RNS līmenis > 800 000 SV/ml	78%	84%	86%	86%	60%
Fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
IL28B genotips					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
CHV geno/apakštips un Q80K polimorfisma sākotnēja esamība CHV 1.a genotipa gadījumā					
CHV 1.a genotips	48%	42%	41%	82%	-
ar Q80K	34%	31%	27%	34%	-
CHV 1.b genotips	51%	58%	58%	17%	-
CHV 4.a – 4.d genotips	-	-	-	-	42% - 24%
Iepriekšējās ārstēšanas anamnēze					
iepriekš neārstēti	100%	-	-	50%	33%
iepriekš ārstēti ²	-	-	-	-	-
iepriekš recidīvs	-	100%	40%	14%	21%
iepriekš daļēja	-	-	35%	9%	9%
atbildes reakcija	-	-	25%	26%	37%
iepriekš nav atbildes reakcijas	-	-	-	-	-

¹ Pacienti ar CHV/HIV-1 blakusinfekciju.

² Iepriekš ārstēti ar peginterferonu un ribavirīnu.

Efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju

C208 pētījumā (QUEST 1) un C216 pētījumā (QUEST 2) iepriekš neārstēti pacienti 12 nedēļas saņēma simeprevīru (vienreiz dienā 150 mg) + alfa peginterferonu + ribavirīnu, pēc tam vēl 12 vai 36 nedēļas alfa peginterferonu + ribavirīnu (skatīt 17. un 18. tabulu). Pētījumā C208 visi pacienti saņēma alfa-2a peginterferonu; pētījumā C216 69% pacientu saņēma alfa-2a peginterferonu un 31% saņēma alfa-2b peginterferonu.

19. tabulā redzami atbildes reakcijas rādītāji iepriekš neārstētiem pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju.

19. tabula. Ārstēšanas iznākums iepriekš neārstētiem pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju (apvienoti dati no C208 un C216 pētījumiem)

Ārstēšanas iznākums	simeprevīrs + peginterferons + ribavīrīns N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferons + ribavīrīns N = 264 % (n/N)
Vispārējais SVR12 rādītājs	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Iznākums pacientiem bez SVR12		
Neveiksmīgs iznākums ārstēšanas laikā	8% (42/521)	33% (87/264)
Vīrusu recidīvs ²	11% (51/470)	23% (39/172)
SVR12 biežums izvēlētām apakšgrupām		
Fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
IL28B genotips		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
CHV geno/apakštips un Q80K polimorfisma esamība CHV 1.a genotipa gadījumā		
1.a genotips	75% (191/254)	47% (62/131)
ar Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
bez Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
1.b genotips	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001.

² Vīrusu recidīva rādītājus aprēķina, kā saucēju izmantojot tādu pacientu skaitu, kuriem CHV RNS līmenis reālā EOT brīdī ir nenosakāms. Ietver četrus ar simeprevīru ārstētus pacientus, kuriem bijis recidīvs pēc SVR12.

Astoņdesmit astoņi procenti (459/521) ar simeprevīru ārstēto pacientu bija piemēroti kopumā 24 nedēļas ilgai ārstēšanai; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 88%.

Septiņdesmit deviņiem procentiem (404/509) ar simeprevīru ārstēto pacientu bija nenosakāms CHV RNS līmenis 4. nedēļā; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 90%. Ar simeprevīru ārstēto pacientu, kuriem CHV RNS līmenis 4. nedēļā bija nosakāms < 25 SV/ml, īpatsvars bija 14% (70/509); 67% sasniedza SVR12.

Apvienotā C208 un C216 pētījumu analīzē 69% (58/84) ar 1.a genotipa CHV inficēto pacientu ar Q80K polimorfismu pētījuma sākumā, kurus ārstēja ar simeprevīru, bija piemēroti visa 24 nedēļu ārstēšanas kursa veikšanai; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 78%. Sešdesmit pieciem procentiem (53/81) ar 1.a genotipa CHV inficēto pacientu, kuri ārstēti ar simeprevīru un kuriem ir Q80K polimorfisms, CHV RNS līmenis 4. nedēļā nebija nenosakāms; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 79%.

SVR12 rādītāji pacientiem, kuri saņēma simeprevīru kopā ar alfa-2a peginterferonu vai alfa-2b peginterferonu un ribavīrīnu (attiecīgi 88% un 78%) bija statistiski nozīmīgi lielāki nekā pacientiem, kuri saņēma placebo kopā ar alfa-2a peginterferonu vai alfa-2b peginterferonu un ribavīrīnu (attiecīgi 62% un 42%) (C216 pētījums).

Efektivitāte iepriekš ārstētiem pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju

HPC3007 pētījumā (PROMISE) pacienti, kuriem bija recidīvs pēc iepriekš veiktas terapijas uz IFN bāzes, 12 nedēļas saņēma simeprevīru (150 mg dienā) + alfa-2a peginterferonu + ribavīrīnu, pēc tam 12 vai 36 nedēļas alfa-2a peginterferonu + ribavīrīnu (skatīt 17. un 18. tabulu).

C206 pētījumā (ASPIRE) pacientiem, kuriem iepriekšējā terapija ar peg-INF/RBV bijusi neveiksmīga, 12, 24 vai 48 nedēļas saņēma simeprevīru (100 mg vai 150 mg reizi dienā) kombinācijā ar 48 nedēļas ilgu alfa-2a peginterferona + ribavīrina terapiju (skatīt 17. un 18. tabulu).

20. tabulā redzami atbildes reakcijas rādītāji iepriekš ārstētiem pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju. 21. tabulā redzami SVR rādītāji izvēlētajām apakšgrupām HPC3007 pētījumā.

20. tabula. Ārstēšanas iznākums iepriekš ārstētiem¹ pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju (pētījumi HPC3007 un C206)

Ārstēšanas iznākums	Pētījums HPC3007		Pētījums C206	
	simeprevīrs % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevīra 12 nedēļas % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
Iepriekš bijis recidīvs	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Iepriekš nav bijis atbildes reakcijas	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Iznākums pacientiem bez SVR				
Neveiksmīga ārstēšana				
Iepriekš bijis recidīvs	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Iepriekš nav bijusi atbildes reakcija	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Vīrusu recidīvs⁴				
Iepriekš bijis recidīvs	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Iepriekš nav bijusi atbildes reakcija	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Iepriekš ārstēti ar peginterferonu un ribavīnu.

² SVR: SVR12 pētījumam HPC3007 un SVR24 pētījumam C206.

³ p < 0,001.

⁴ Vīrusu recidīva rādītājus aprēķina, kā saucēju izmantojot tādu pacientu skaitu, kuriem CHV RNS līmenis EOT ir nenosakāms un kuriem ir veikts vismaz viens novērošanas CHV RNS novērtējums. Pētījums HPC3007: ietver 5 ar simeprevīru ārstētus pacientus, kam pēc SVR12 bija recidīvs.

21. tabula. SVR12 biežums izvēlētajām apakšgrupām (pētījums HPC3007)

Apakšgrupa	simeprevīrs + peginterferons + ribavīrīns % (n/N)	placebo + peginterferons + ribavīrīns % (n/N)
Fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
IL28B genotips		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
CHV geno/apakštīps un Q80K polimorfisma esamība CHV 1.a genotipa gadījumā		
1.a genotips	70% (78/111)	28% (15/54)

ar Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
bez Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
1.b genotips	86% (128/149)	43% (34/79)

HPC3007 pētījumā 93% (241/260) ar simeprevīru ārstēto pacientu bija piemērota kopumā 24 nedēļas ilga ārstēšana; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 83%. Septiņdesmit septiņiem procentiem (200/259) ar simeprevīru ārstēto pacientu 4. nedēļā CHV RNS līmenis bija nenosakāms; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 87%. Tādu ar simeprevīru ārstēto pacientu īpatsvars, kuriem CHV RNS līmenis 4. nedēļā bija nosakāms < 25 SV/ml, bija 18% (47/259); 60% sasniedza SVR12.

HPC3007 pētījumā 80% (24/30) ar simeprevīru ārstēto pacientu, kam bija CHV 1.a genotipa infekcija un sākotnēji Q80K polimorfisms, bija piemērota kopumā 24 nedēļas ilga ārstēšana; šiem pacientiem SVR12 rādītājs 58%. Četrdesmit pieciem (13/29) ar simeprevīru ārstēto pacientu, kam bija CHV 1.a genotipa infekcija un Q80K polimorfisms, 4. nedēļā bija nenosakāmas CHV RNS; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 77%.

Efektivitāte pacientiem ar vienlaicīgu 1. genotipa CHV un HIV-1 infekciju

C212 pētījumā pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV-1 un iepriekš nav ārstēti vai iepriekšējā CHV infekcijas terapija ar peg-IFN/RBV bijusi neveiksmīga, 12 nedēļas saņēma simeprevīru (150 mg vienreiz dienā) + alfa-2a peginterferonu + ribavirīnu, pēc tam vēl 12 vai 36 nedēļas alfa-2a peginterferonu + ribavirīnu (skatīt 17. un 18. tabulu).

Astoņdesmit astoņi procenti (n = 93) pacientu saņēma terapiju pret HIV, visbiežāk 2 NRTI + raltegravīru. Mediānais sākotnējais CD4+ šūnu skaits pacientiem, kuri lietoja ļoti aktīvu pretretrovīrusu terapiju (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), bija 561×10^6 šūnas/ml (diapazonā no 275 līdz 1047×10^6 šūnām/ml).

22. tabulā norādīti atbildes reakcijas rādītāji ar CHV 1. genotipu un HIV-1 vienlaikus inficētiem pacientiem.

22. tabula. Ārstēšanas iznākums pacientiem ar vienlaicīgu 1. genotipa CHV un HIV-1 infekciju (C212 pētījums)

Ārstēšanas iznākums	Iepriekš neārstēti pacienti N = 53 % (n/N)	Pacienti, kuriem iepriekš bijis recidīvs N = 15 % (n/N)	Pacienti, kuriem iepriekš bijusi daļēja atbildes reakcija N = 10 % (n/N)	Pacienti, kuriem iepriekš atbildes reakcija nav bijusi N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Iznākums pacientiem bez SVR12				
Neveiksmīgs iznākums ārstēšanas laikā	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Vīrusu recidīvs ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
SVR12 rādītājs atsevišķām apakšgrupām				
Fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
IL28B genotips				
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)
CHV geno/apakštips un Q80K polimorfisma esamība CHV 1.a genotipa gadījumā				

1.a genotips	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
ar Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
bez Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
1.b genotips	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001, salīdzinot ar vēsturiskiem alfa peginterferona un ribavirīna kontroles datiem.

² Vīrusu recidīva rādītājus aprēķina, kā saucēju izmantojot tādu pacientu skaitu, kuriem CHV RNS līmenis reālā EOT brīdī ir nenosakāms un kuriem ir veikts vismaz viens novērošanas CHV RNS novērtējums. Ietver vienu pacientu, kuram iepriekš nebija bijusi atbildes reakcija, kuram radās recidīvs pēc SVR12 un kuram bija atkārtota HCV infekcija (pamatojoties uz filoģenētiskajām analizēm).

Astoņdesmit deviņiem procentiem (54/61) ar simeprevīru ārstēto pacientu bez cirozes, kuriem iepriekš nebija veikta ārstēšana vai bija bijis recidīvs, bija piemērota 24 nedēļas ilga ārstēšana; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 87%.

Septiņdesmit vienam procentam (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) un 36% (10/28) ar simeprevīru ārstēto pacientu, kuri iepriekš attiecīgi nebija ārstēti, kuriem iepriekš bija bijis recidīvs, daļēja atbildes reakcija vai atbildes reakcijas nebija bijis, CHV RNS līmenis 4. nedēļā bija nenosakāms. Šiem pacientiem SVR12 rādītāji bija attiecīgi 89%, 93%, 75% un 90%.

Diviem pacientiem bija HIV viroloģiska neveiksme, kas definēta kā apstiprināts HIV-1 RNS līmenis ≥ 200 kopijas/ml, ja iepriekš tas bijis < 50 kopijas/ml; šīs neveiksmes konstatēja 36 un 48 nedēļas pēc ārstēšanas ar simeprevīru pabeigšanas.

Efektivitāte pacientiem ar 4. genotipa CHV infekciju

HPC3011 pētījumā (RESTORE) pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti vai kuriem iepriekš veiktā ārstēšana ar peg-IFN/RBV bijusi neveiksmīga, 12 nedēļas saņēma simeprevīru (150 mg vienreiz dienā) + alfa-2a peginterferonu + ribavirīnu, pēc tam 12 vai 36 nedēļas alfa-2a peginterferonu + ribavirīnu (skatīt 17. un 18. tabulu).

23. tabulā parādīts atbildes reakcijas biežums ar 4. genotipa CHV inficētiem pacientiem.

23. tabula. Ārstēšanas iznākums pacientiem ar 4. genotipa CHV infekciju (HPC3011 pētījums)

Ārstēšanas iznākums	Iepriekš neārstēti pacienti N = 35 % (n/N)	Pacienti, kuriem iepriekš bijis recidīvs N = 22 % (n/N)	Pacienti, kuriem bijusi daļēja atbildes reakcija N = 10 % (n/N)	Pacienti, kuriem iepriekš atbildes reakcija nav bijusi N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Iznākums pacientiem bez SVR12				
Neveiksmīgs iznākums ārstēšanas laikā	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Vīrusu recidīvs ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
SVR12 rādītājs atsevišķām apakšgrupām				
Fibrozes novērtējums pēc METAVIR skalas				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
IL28B genotips				
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 Vīrusu recidīva rādītājus aprēķina, kā saucēju izmantojot tādu pacientu skaitu, kuriem CHV RNS līmenis reālā EOT brīdī ir nenosakāms (nosakāms, bet neapstiprināts).

Astoņdesmit deviņiem procentiem (51/57) ar simeprevīru ārstēto pacientu, kuriem iepriekš nebija veikta ārstēšana vai bija bijis recidīvs, bija piemērota kopumā 24 nedēļas ilga ārstēšana; šiem pacientiem SVR12 rādītājs bija 94%. Astoņdesmit procentiem (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) un 49% (19/39) ar simeprevīru ārstēto pacientu, kuri attiecīgi iepriekš nebija ārstēti, kuriem iepriekš bija bijis recidīvs, kuriem iepriekš bija daļēja atbildes reakcija vai kuriem atbildes reakcijas nebija bijis, 4. nedēļā CHV RNS līmenis bija nenosakāms. Šiem pacientiem SVR12 rādītāji bija attiecīgi 96%, 94%, 100% un 68%.

Vīrusu uzliesmojuma rādītāji pacientiem ar 4.a, 4.d un citu 4. genotipa apakštipu bija attiecīgi 24% (11/45), 20% (5/25) un 11% (4/36). Vīrusu uzliesmojumu rādītāju atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Klīniskais pētījums, kurā vērtēts QT intervāls

Simeprevīra ietekmi uz QT intervālu, lietojot pa 150 mg vienreiz dienā un pa 350 mg vienreiz dienā septiņas dienas, vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo un pozitīvu kontroles līdzekli (400 mg moksifloksacīna vienreiz dienā) kontrolētā četru virzienu krusteniskā pētījumā 60 veselām pētāmām personām. Nozīmīgas QTc intervāla pārmaiņas nenovēroja, ne lietojot ieteicamo 150 mg devu vienreiz dienā, ne supraterapeitisko 350 mg devu vienreiz dienā.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus simeprevīru vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās vecumā no 3 līdz 18 gadiem hroniska C vīrushepatīta ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Simeprevīra farmakokinētiskās īpašības vērtēja veselām pieaugušām pētāmām personām un ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem. Simeprevīra ekspozīcija plazmā (AUC) ar CHV inficētiem pacientiem bija aptuveni 2 – 3 reizes lielāka nekā veselām pētāmām personām novērotā. Simeprevīra plazmas C_{max} un AUC, lietojot simeprevīru kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, bija līdzīgi kā simeprevīra monoterapijas gadījumā.

Uzsūkšanās

Simeprevīra vidējā absolūtā biopieejamība pēc vienreizējas perorālas simeprevīra 150 mg devas lietošanas pēc ēšanas ir 62%. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) parasti tiek sasniegta 4 – 6 stundas pēc devas lietošanas.

In vitro eksperimenti ar cilvēka Caco-2 šūnām liecināja, ka simeprevīrs ir P-gp substrāts.

Uztura ietekme uz uzsūkšanos

Salīdzinot ar lietošanu bez uztura, lietojot simeprevīru kopā ar uzturu veselām pētāmām personām, AUC pēc trekņas, kalorijām bagātas maltītes (928 kcal) palielinājās par 61% un pēc normālas kalorāžas (533 kcal) brokastīm par 69% un uzsūkšanās aizkavējās attiecīgi par 1 stundu un 1,5 stundu.

Simeprevīrs jālieto kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Uztura veids neietekmē simeprevīra iedarbību.

Izkliede

Simeprevīrs plaši saistās ar plazmas proteīniem (> 99,9%), galvenokārt ar albumīnu un mazākā mērā ar alfa-1-skābes glikoproteīnu. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās ar plazmas proteīniem būtiski nemainās.

Biotransformācija

Simeprevīrs metabolizējas aknās. *In vitro* eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām liecināja, ka simeprevīrs galvenokārt tiek pakļauts oksidatīvam metabolismam aknu CYP3A4 sistēmas ietekmē. CYP2C8 un CYP2C19 iesaistīšanos nevar izslēgt. Mēreni un spēcīgi CYP3A4 inhibitori nozīmīgi palielina simeprevīra ekspozīciju plazmā un mēreni vai spēcīgi CYP3A4 induktori nozīmīgi samazina simeprevīra ekspozīciju plazmā. Simeprevīrs neinducē CYP1A2 vai CYP3A4 *in vitro*. Simeprevīrs nav klīniski nozīmīgs katēpsīna A enzīma aktivitātes inhibitors.

In vitro eksperimenti liecina, ka simeprevīrs ir zāļu transportvielu P-glikoproteīna (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 un OATP2B1 substrāts. Simeprevīrs inhibē saistīšanos ar transportvielām OATP1B1/3 un NTCP un izplūdes transportvielas P-gp/MDR1, MRP2, BCRP un BSEP. OATP1B1/3 un MRP2 ir iesaistītas bilirubīna transportēšanā hepatocītos un ārā no tiem. Simeprevīrs *in vitro* neinhibē OCT2

Pēc vienreizējas perorālas 200 mg ¹⁴C-simeprevīra lietošanas veselām pētāmām personām lielāko daļu plazmā esošās radioaktivitātes (līdz 98%) veidoja neizmainītas zāles, un neliela daļa plazmā esošās radioaktivitātes bija saistīta ar metabolītiem (neviens no tiem nebija būtisks metabolīts). Izkārnījumos konstatētie metabolīti bija veidojušies makrocikliskās vai aromātiskās daļas vai abu oksidācijas rezultātā un notiekot O-demetilēšanai, kam seko oksidācija.

Eliminācija

Simeprevīra eliminācija notiek ekskrecijas veidā ar žulti. Nieru klīrensam eliminācijas nodrošināšanā ir nenozīmīga loma. Pēc vienreizējas perorālas 200 mg ¹⁴C-simeprevīra lietošanas veselām pētāmām personām vidēji 91% kopējās radioaktivitātes konstatēja izkārnījumos. Mazāk nekā 1% lietotās devas konstatēja urīnā. Nemainīts simeprevīrs izkārnījumos veidoja vidēji 31% no lietotās devas.

Simeprevīra terminālais eliminācijas pusperiods bija 10 – 13 stundas veselām pētāmām personām un 41 stunda ar CHV inficētiem pacientiem, kuri saņēma 200 mg simeprevīra.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vairāku 75 – 200 mg devu lietošanas vienreiz dienā C_{max} plazmā un laukums zem koncentrācijas plazmā un laika līknes (AUC) palielinājās vairāk nekā devai proporcionālā veidā, un pēc atkārtotas lietošanas notika zāļu uzkrāšanās. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts pēc zāļu lietošanas vienreiz dienā 7 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Dati par simeprevīra lietošanu par 65 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi (n = 21, vecums lielāks par 65 gadiem) ar CHV inficētiem un ar simeprevīru ārstētiem pacientiem, vecums (18 – 73 gadi) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz simeprevīra farmakokinētiku. Gados vecākiem pacientiem simeprevīra deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Simeprevīra eliminācija caur nierēm ir nebūtiska. Tādēļ nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi radīs klīniski nozīmīgu ietekmi uz simeprevīra iedarbību.

Salīdzinot ar veselām pētāmām personām ar normālu nieru darbību (klasifikācijai izmantojot Modificētas diētas nieru slimības gadījumā (*Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]) eGFR aprēķināšanas formulu; eGFR ≥ 80 ml/min), pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR < 30 ml/min) vidējais simeprevīra AUC līdzsvara apstākļos bija 1,62 reizes lielāks (90% ticamības intervāls 0,73–3,6). Tā kā ar CHV inficētiem pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi, ekspozīcija var būt palielināta, parakstot simeprevīru šiem pacientiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Simeprevīrs izteikti saistās ar plazmas proteīniem, tādēļ maz ticams, ka to nozīmīgā daudzumā varēs izvadīt ar dialīzi.

Informāciju par lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt attiecīgos kombinācijā ar simeprevīru lietoto zāļu aprakstos.

Aknu darbības traucējumi

Simeprevīrs metabolizējas galvenokārt aknās.

Simeprevīra ekspozīcija plazmā ar CHV inficētiem pacientiem bija aptuveni 2 – 3 reizes lielāka nekā veselām pētāmām personām.

Salīdzinot ar veselām pētāmām personām ar normālu aknu darbību, vidējais simeprevīra AUC līdzsvara apstākļos ar CHV neinficētām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija 2,4 reizes lielāks un ar CHV neinficētām pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) – 5,2 reizes lielāks.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem simeprevīra deva nav jāpielāgo. Simeprevīra drošums un efektivitāte ar CHV inficētiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav noskaidrota. OLYSIO nav ieteicams pacientiem, kuriem ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Informāciju par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem skatīt attiecīgos kombinācijā ar simeprevīru lietoto zāļu aprakstos.

Dzimums

Dzimuma dēļ deva nav jāpielāgo. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi ar CHV inficētiem pacientiem, kuri ārstēti ar simeprevīru kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, dzimums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz simeprevīra farmakokinētiku.

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz ķermeņa masu vai ķermeņa masas indeksu, deva nav jāpielāgo. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi ar CHV inficētiem pacientiem, kuri ārstēti ar simeprevīru kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu, šiem rādītājiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz simeprevīra farmakokinētiku.

Rase

Populācijas farmakokinētikas aprēķini par simeprevīra ekspozīciju bija salīdzināmi starp baltās rases un melnādaiņiem/afroamerikāņu izcelsmes ar CHV inficētiem pacientiem, kurus ārstēja ar simeprevīru kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu.

Trešās fāzes pētījumā, kas veikts Ķīnā un Dienvidkorejā, apkopoti dati no visā pasaulē veiktiem 3. fāzes pētījumiem liecina, ka simeprevīra vidējā kopējā iedarbība aziātu izcelsmes pacientiem ar HCV infekciju ir 2,1 reizi lielāka nekā neaziātu izcelsmes pacientiem ar HCV infekciju.

Rases dēļ deva nav jāpielāgo.

Pacienti ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju

Simeprevīra farmakokinētiskie rādītāji pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju un vienlaicīgu HIV-1 infekciju vai bez tās bija salīdzināmi.

Pediātriskā populācija

Simeprevīra farmakokinētika par 18 gadiem jaunākiem bērniem nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grauzējiem simeprevīrs radīja toksisku ietekmi uz aknām, aizkuņģa dziedzeri un kuņģa-zarnu traktu. Lietošana dzīvniekiem radīja līdzīgu (suņiem) vai mazāku (žurkām) iedarbību nekā novērots

cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu pa 150 mg vienreiz dienā. Suņiem simeprevīrs bija saistīts ar atgriezenisku multifokālu hepatocelulāru nekrozi un ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes un/vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Šo ietekmi novēroja pie augstākas sistēmiskās iedarbības (11 reizes) nekā cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu 150 mg vienreiz dienā.

In vitro apstākļos simeprevīrs ļoti nedaudz kairināja acis. *In vitro* simeprevīrs inducēja fototoksisku BALB/c 3T3 fibroblastu atbildes reakciju pēc UVA iedarbības proteīnu piedevu klātbūtnē un bez tām. Simeprevīrs nekairināja trušu ādu, un tas neizraisa ādas sensibilizāciju.

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja nelabvēlīgu simeprevīra ietekmi uz organisma galvenajām funkcijām (sirdi, elpošanas un centrālo nervu sistēmu).

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Simeprevīrs nebija genotoksisks *in vitro* un *in vivo* pārbaūžu sērijās. Kancerogenitātes pētījumi ar simeprevīru nav veikti.

Reproduktīvā toksikoloģija

Ar žurkām veiktos pētījumos nevienai no pārbaudītajām devām (sistēmiskā iedarbība žurkām ir līdzīga vai mazāka nekā novērots cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu 150 mg vienreiz dienā) nekonstatēja nozīmīgu ietekmi uz fertilitāti, embrija-augļa attīstību vai pre- un postnatālo attīstību. Pie četrreiz lielākas iedarbības nekā novērots cilvēkam, lietojot ieteicamo devu 150 mg vienreiz dienā, ziņots par papildu ribām un aizkavētu pārkaulošanos.

Grūsnām žurkām simeprevīra koncentrācija placentā, augļa aknās un augļa organismā bija zemāka nekā asinīs. Lietojot žurkām zīdīšanas periodā, simeprevīru konstatēja ar mātiņas pienu barotu žurkulēnu plazmā, jo simeprevīrs izdalās ar pienu.

Vides riska novērtējums (VRN)

Simeprevīrs ir klasificēta kā PBT (noturīga, bioakumulatīva un toksiska) viela (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Kroskarmelozes nātrija sāls

Laktozes monohidrāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Melna apdrukas tinte

Šellaka (E904)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgas polivinilhlorīda/polietilēna/polivinilidēnhlorīda (PVH/PE/PVDH) alumīnija izspiežamas blisterplāksnītes pa 7 kapsulām.

Iepakojuma lielums: 7 vai 28 kapsulas.
Visa iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 14. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus>**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vērtētu ar OLYSIO saistītas hepatocelulāras karcinomas recidīvu rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam, pamatojoties uz apstiprināto protokolu un izmantojot labi definētas pacientu grupas kohortas datus, jāveic prospektīvs drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz:	2021. gada 2. ceturksnim

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OLYSIO 150 mg cietās kapsulas
simeprevīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur simeprevīra nātrija sāli, kas atbilst 150 mg simeprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai



Piespiediet pie kabatiņas malas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

olysio 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OLYSIO 150 mg kapsulas
simeprevirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P
O
T
C
Pk
S
Sv

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

OLYSIO 150 mg cietās kapsulas simeprevīrum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir OLYSIO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms OLYSIO lietošanas
3. Kā lietot OLYSIO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt OLYSIO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir OLYSIO un kādam nolūkam to lieto

Kas ir OLYSIO

- OLYSIO satur aktīvo vielu simeprevīru. Tas darbojas pret vīrusu, kas izraisa C hepatītu un ko dēvē par C hepatīta vīrusu (CHV).
- OLYSIO nedrīkst lietot vienu pašu. OLYSIO vienmēr jālieto ārstēšanas kursa ietvaros kopā ar citiem hroniska C hepatīta ārstēšanas līdzekļiem. Tādēļ ir svarīgi, lai Jūs pirms OLYSIO lietošanas uzsākšanas izlasītu arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šīm zālēm, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kādam nolūkam OLYSIO lieto

OLYSIO lieto kopā ar citām zālēm hroniska (ilgstoša) C hepatīta ārstēšanai pieaugušajiem.

Kā OLYSIO darbojas

OLYSIO palīdz cīnīties ar C hepatītu, novēršot CHV vairošanos. Lietojot kopā ar citām hroniska C hepatīta ārstēšanai izmantotām zālēm, OLYSIO palīdz organismam atbrīvoties no CHV.

2. Kas Jums jāzina pirms OLYSIO lietošanas

Nelietojiet OLYSIO, ja Jums ir alerģija pret simeprevīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Nelietojiet OLYSIO, ja tas attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms OLYSIO lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms OLYSIO lietošanas pārrunājiet ar ārstu vai farmaceitu visus Jūsu medicīniskos traucējumus, īpaši šādus:

- ja Jums ir cita veida, nevis 1. vai 4. genotipa C hepatīts;
- ja Jūs kādreiz esat lietojis jebkādas zāles C hepatīta ārstēšanai;
- Jums ir vēl kādi citi aknu darbības traucējumi līdztekus C hepatītam;

- pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēšies novērot stingrāk;
- ja Jums ir veikta vai tiek plānota kāda orgāna transplantācija.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms OLYSIO lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kad OLYSIO lietojat kombinācijā ar citām zālēm, informējiet savu ārstu, ja Jums ir simptomi, kas var liecināt par aknu darbības traucējumu pastiprināšanos:

- ādas vai acu dzelte;
- urīns ir tumšāks nekā parasti;
- vēdera apjoma palielināšanās kuņģa apvidū.

Tas ir īpaši nozīmīgi, ja minētie simptomi ir kopā ar kādu no šiem simptomiem:

- slikta dūša, vemšana vai ēstgribas zudums;
- apjukums.

OLYSIO un sofosbuvīra kombinētā ārstēšana, lietojot šīs zāles vienlaikus ar amiodaronu, kas ir zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai, var izraisīt sirdsdarbības ātruma (pulsa) samazināšanos un citus simptomus.

Pastāstiet ārstam, ja uz Jums attiecas kāds no turpmāk minētajiem nosacījumiem:

- Jūs pašlaik vai dažu iepriekšējo mēnešu laikā esat lietojis amiodaronu (ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var apsvērt citu, Jums piemērotu ārstēšanu);
- Jūs lietojat citas zāles neregulāras sirdsdarbības vai augsta asinsspiediena ārstēšanai.
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja lietojat OLYSIO un sofosbuvīru kopā ar jebkādam citām zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas šādi simptomi:
 - aizdusa,
 - reibonis,
 - sirdsklauves,
 - ģībonis.

Jutība pret saules gaismu

Lietojo OLYSIO, Jums var būt palielināta jutība pret saules gaismu (fotosensitivitāte) (informāciju par blakusparādībām skatīt 4. punktā).

Ārstēšanas laikā ar OLYSIO lietojiet piemērotu aizsarglīdzekli pret sauli (piemēram, cepuri, saulesbrilles un saulesargu). Īpaši izvairieties no intensīvas vai ilgstošas saules gaismas iedarbības (arī no sauļošanās ierīcēm). Ja Jums ārstēšanas laikā rodas fotosensitivitāte, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Izsitumi

Ārstēšanas laikā ar OLYSIO Jums var rasties izsitumi. Izsitumi var būt smagā formā.

Ja Jums ārstēšanas laikā rodas izsitumi, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Asins analīzes

Ārsts Jums pārbaudīs asinis pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri tās laikā. Šīs asins analīzes palīdz ārstam

- pārbaudīt, vai ārstēšana iedarbojas,
- pārbaudīt Jūsu aknu darbību.

Bērni un pusaudži

OLYSIO nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un OLYSIO

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, jo OLYSIO un citas zāles var savstarpēji mijiedarboties.

Īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- digoksīns, dizopiramīds, flekainīds, meksiletīns, propafenons vai hinidīns (iekšķīgi) vai amiodarons pret neregulāru sirds darbību;
- klaritromicīns, eritromicīns (iekšķīgi vai injekcijās) vai telitromicīns bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis;
- karbamazepīns, okskarbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns krampju profilaksei;
- astemizols vai terfenadīns alerģijas ārstēšanai;
- itrakonazols, flukonazols, ketokonazols, pozakonazols vai vorikonazols (iekšķīgi vai injekcijās) sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- rifabutīns, rifampicīns vai rifapentīns infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- amlodipīns, bepridils, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, nisoldipīns vai verapamils (iekšķīgi) asinsspiediena pazemināšanai;
- deksametazons (injekcijās vai iekšķīgi) astmas vai iekaisumu un autoimūno slimību ārstēšanai;
- cisaprīds kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai;
- mārdaži saturoši līdzekļi, kas tiek lietoti pret aknu darbības traucējumiem;
- asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši augu līdzekļi trauksmes vai depresijas ārstēšanai;
- ledipasvīrs C hepatīta infekcijas ārstēšanai;
- kobicistats, lai paaugstinātu dažu HIV infekcijas ārstēšanai izmantojamo zāļu līmeni;
- atazanavīrs, darunavīrs, delavirdīns, efavirenzis, etravirīns, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, nevirapīns, ritonavīrs, sahinavīrs vai tipranavīrs HIV infekcijas ārstēšanai;
- atorvastatīns, lovastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- ciklosporīns, sirolīms vai takrolīms imūnreakcijas vājināšanai vai lai nepieļautu transplantēta orgāna atgrūšanu;
- sildenafilis vai tadalafils pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai;
- midazolāms vai triazolāms (iekšķīgi) vieglākai iemigšanai vai pret trauksmi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms OLYSIO lietošanas.

Pastāstiet savam ārstam arī par jebkādam zālēm, kuras lietojat neregulāras sirds darbības vai augsta asinsspiediena ārstēšanai.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtnieces nedrīkst lietot OLYSIO, izņemot gadījumus, kad tā rīkoties licis ārsts.

Lietojot OLYSIO kopā ar ribavīrīnu, lūdzu, izlasiet ribavīrīna lietošanas instrukcijā informāciju par grūtniecību. Ribavīrīns var ietekmēt vēl nedzimušu bērnu.

- Ja esat sieviete, **Jums nedrīkst iestāties grūtniecība ārstēšanas laikā un vairākus mēnešus pēc tam.**
- Ja esat vīrietis, Jūsu partnerei **nedrīkst iestāties grūtniecība ārstēšanas laikā un vairākus mēnešus pēc tam.**

Ja grūtniecība iestājas šajā laikā, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Kontracepcija

Ārstēšanas laikā ar OLYSIO sievietēm jālieto efektīva kontracepcija.

Lietojot OLYSIO kopā ar ribavīrīnu, izlasiet ribavīrīna lietošanas instrukcijā informāciju par kontracepcijas prasībām. Jums un Jūsu partnerei ārstēšanas laikā un vairākus mēnešus pēc tam jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Ja pirms OLYSIO lietošanas barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu. Tas ir svarīgi, jo nav zināms, vai simeprevīrs var izdalīties mātes pienā. Ārsts Jums ieteiks pārtraukt barošanu ar krūti vai OLYSIO lietošanu barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

OLYSIO lietošana kombinācijā ar citām zālēm, kuras lieto hroniska C hepatīta ārstēšanai, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja jūtat ģīboni vai ja Jums ir redzes traucējumi. Izlasiet šo citu zāļu lietošanas instrukcijās informāciju par transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.

OLYSIO satur laktozi

OLYSIO satur laktozi (cukura paveids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot OLYSIO

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums OLYSIO jālieto ārstēšanas kursa ietvaros kopā ar citiem hroniska C hepatīta ārstēšanas līdzekļiem. OLYSIO kurss ilgst 12 vai 24 nedēļas, bet citas zāles Jums var būt jālieto ilgāk, saskaņā ar Jūsu ārsta sniegtajiem norādījumiem. Izlasiet šo zāļu lietošanas instrukcijās informāciju par devām un norādījumus par lietošanu.

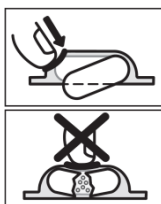
Kā lietot

- OLYSIO ieteicamā deva ir viena kapsula (150 miligrami) vienreiz dienā.
- Nedēļas dienas ir uzdrukātas uz blisterplāksnītes – tas Jums palīdzēs atcerēties, ka ir jālieto kapsula.
- Centieties lietot OLYSIO katru dienu vienā un tai pašā laikā.
- Vienmēr lietojiet OLYSIO kopā ar uzturu. Uztura veids nav svarīgs.
- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- Norijiet kapsulu veselu.

Kapsulas izņemšana

Piespiediet jebkuru kabatiņas **malu**, lai kapsulu izspiestu caur plēvi, kā parādīts attēlā.

Nespiediet kapsulu caur kabatiņas centru, jo tā varat sabojāt vai atlauzt kapsulu.



Ja kapsulas apvalks ir salauzts vai atvērts, var tikt pazaudēta daļa zāļu, tādēļ Jums jāņem jauna kapsula. Ja kapsulas apvalks ir robains vai saliekts, bet nav salauzts vai atvērts, kapsulu tomēr nav atļauts lietot.

Ja esat lietojis OLYSIO vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis OLYSIO vairāk, nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot OLYSIO

- Ja nākamā deva jālieto pēc vairāk nekā 12 stundām, lietojiet aizmirsto devu pēc iespējas ātrāk kopā ar uzturu. Pēc tam turpiniet OLYSIO lietošanu ierastajā plānotajā laikā.
- Ja nākamā deva jālieto mazāk nekā pēc 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Lietojiet nākamo OLYSIO devu ierastajā plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja nezināt, kā rīkoties, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nepārtrauciet OLYSIO lietošanu

Nepārtrauciet OLYSIO lietošanu, izņemot gadījumus, kad to darīt liek ārsts. Pārtraucot zāļu lietošanu, to iedarbība var nebūt pilnvērtīga.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, OLYSIO var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas

Pēc **OLYSIO un sofosbuvīra kombinācijas** lietošanas ir iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Bieži: var rasties ne vairāk kā vienam no 10 cilvēkiem:

- ādas nieze;
 - ādas izsitumi*;
 - aizcietējums;
 - jutība pret saules gaismu (fotosensitivitāte);
 - paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (bilirubīns ir aknu sintezēts pigments)*.
- * Pēc 24 nedēļas ilgās OLYSIO un sofosbuvīra kombinācijas lietošanas ļoti bieži (vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem) ir iespējami ādas izsitumi.

Tāpat kā visas zāles, **OLYSIO** lietošana **kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu** var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, var rasties šādas blakusparādības:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- slikta dūša;
- ādas nieze;
- izsitumi uz ādas;
- elpas trūkums.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (bilirubīns ir aknu sintezēts pigments)*;
 - jutība pret saules gaismu (fotosensitivitāte);
 - aizcietējums.
- * Klīniskajā pētījumā aziātu izcelsmes pacientiem no Ķīnas un Dienvidkorejas paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs novērots vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem (ļoti bieži).

Citu C hepatīta ārstēšanai lietoto zāļu instrukcijās izlasiet informāciju par blakusparādībām, kādas novērotas, lietojot šīs zāles.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt OLYSIO

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blisterepakojuma pēc "Der. līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

- Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko OLYSIO satur

- Aktīvā viela ir simeprevīrs. Katra kapsula satur simeprevīra nātrija sāli, kas atbilst 150 miligramiem simeprevīra.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, želatīns, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172) un šellaka (E904).

OLYSIO ārējais izskats un iepakojums

Cietās kapsulas ir baltas, ar melnas tintes uzdruku „TMC435 150”.

OLYSIO piegādā izspiežamās blisterplāksnītēs pa 7 kapsulām. Uz blisterplāksnītes ir uzdrukāti nedēļas dienu apzīmējumi.

OLYSIO ir pieejams iepakojumos pa 7 kapsulām (1 blisteris) vai 28 kapsulām (4 blisteri). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.