

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIKA TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali hu sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

OLYSIO 150 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha simeprevir sodium ekwivalenti għal 150 mg ta' simeprevir.

Eċċipjent b'effett magħruf: kull pillola fiha 78.4 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

Kapsula bajda tal-ġelatina twila madwar 22 mm, immarkata b' "TMC435 150" b'linka sewda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

OLYSIO huwa indikat biex jingħata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, għat-trattament ta' epatite Ċ kronika (CHC) (chronic hepatitis C, CHC) f'pazjenti adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għall-attività speċifika marbuta mal-ġenotip tal-virus ta' epatite Ċ (HCV) (hepatitis C Virus, HCV), ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'OLYSIO għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' CHC.

Pożoloġija

Id-dożaġġ rakkomandat ta' OLYSIO hu ta' kapsula waħda ta' 150 mg darba kuljum, mal-ikel.

OLYSIO għandu jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament ta' CHC (ara sezzjoni 5.1). Meta wiehed jikkonsidra t-trattament ta' kombinazzjoni ta' OLYSIO b'peginterferon alfa u ribavirin f'pazjenti li għandhom HCV b'ġenotip 1a, il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għall-preżenza ta' virus bil-polimorfizmu NS3 Q80K qabel ma jibda jingħata t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Irrferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li ser jintużaw flimkien ma' OLYSIO.

Il-prodott(i) mediċinali amministrati fl-istess waqt u t-tul tat-trattament għal trattament ta' kombinazzjoni ta' OLYSIO huma provduti f'tabelli 1 u 2.

Tabella 1: Tul ta' żmien ta' trattament rakkomandat għat-terapija b'OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir ma' ribavirin jew minghajru f'pazjenti b'HCV tal-ġenotipi 1 jew 4

Popolazzjoni ta' pazjenti	Tul ta' żmien tat-trattament
Pazjenti minghajr ċirrozi	12-il ġimgha OLYSIO + sofosbuvir
Pazjenti b'ċirrozi ¹	24 ġimgha OLYSIO + sofosbuvir jew 12-il ġimgha OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin ² 12-il ġimgha OLYSIO + sofosbuvir (minghajr ribavirin) jista' jiġi kkunsidrat għal pazjenti meqjusa li għandhom riskju baxx għal progressjoni klinika tal-marda u li sussegwentement ikollhom għażliet għal trattament mill-ġdid (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

¹ F'pazjenti infettati bil-ġenotip 1a ta' HCV b'ċirrozi, jista' jitqies ittestjar għall-preżenza ta' polimorfiżmu ta' Q80K qabel il-bidu tat-terapija b'OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir (ara sezzjoni 4.4).

² Id-doża ta' kuljum ta' ribavirin hija bbażata fuq il-piż (< 75 kg = 1,000 mg u ≥ 75 kg = 1,200 mg) u tingħata mill-halq maqsuma fuq żewġ dożi mal-ikel; irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

Tabella 2: Tul ta' żmien rakkomandat għat-terapija b'OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin¹ f'pazjenti bil-ġenotip 1 jew 4 ta' HCV

Popolazzjoni ta' pazjenti	Tul ta' żmien tat-trattament
Pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel u dawk li qabel kienu rkadew	
b'ċirrozi jew minghajrha, li mhumiex infettati b'HIV	24 ġimgha ³
minghajr ċirrozi li huma infettati b'HIV fl-istess waqt	It-trattament b'OLYSIO għandu jinbeda flimkien ma' peginterferon alfa + ribavirin u jingħata għal 12-il ġimgha mbagħad jiġi segwit minn 12-il ġimgha addizzjonali ta' peginterferon alfa + ribavirin.
b'ċirrozi, li huma infettati b'HIV fl-istess waqt	48 ġimgha ³ It-trattament b'OLYSIO għandu jinbeda flimkien ma' peginterferon alfa + u jingħata għal 12-il ġimgha mbagħad jiġi segwit minn 36 ġimgha addizzjonali ta' peginterferon alfa u + ribavirin.
Pazjenti li qabel ma rrispondewx għat-trattament (inkluz dawk li rrispondew b'mod parzjali u dawk li ma rrispondew xejn) ²	
b'ċirrozi jew minghajrha, b'infjezzjoni ta' HIV fl-istess waqt jew minghajrha	48 ġimgha ³ It-trattament b'OLYSIO għandu jinbeda flimkien ma' peginterferon alfa + ribavirin u jingħata għal 12-il ġimgha mbagħad jiġi segwit minn 36 ġimgha addizzjonali ta' peginterferon alfa + ribavirin.

¹ Meta jkun qed jiġi kkunsidrat it-trattament b'OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin f'pazjenti b'HCV ta' ġenotip 1a, għandu jsir ittestjar għall-polimorfiżmu ta' NS3 Q80K qabel jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

² Wara trattament preċedenti b'interferon (pegilat jew mhux pegilat) b'ribavirin jew mingħajru (ara sezzjoni 5.1).

It-tul ta' żmien irrakkomandat tat-trattament kemm-il darba l-pazjent ma jissodisfax regola ta' waqfien (ara tabella 3).

Irreferi għal tabella 3 għal regoli marbuta ma' waqfien ta' trattament bażati fuq livelli ta' HCV RNA fil-ġimghat 4, 12 u 24 għal pazjenti fuq trattament ta' OLYSIO, peginterferon alfa u ribavirin.

Il waqfien ta' trattament f'pazjenti b'rispons viroloġiku inadegwat waqt it-trattament OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir

M'hemmx regoli ta' waqfien tat-trattament viroloġiku li japplikaw għal OLYSIO mogħti flimkien ma' sofosbuvir.

OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

Huwa improbabbli li pazjenti b'rispons viroloġiku inadegwat waqt it-trattament ser jiksbu rispons viroloġiku sostnut (SVR - sustained virologic response), għalhekk il-waqfien ta' trattament hu rakkomandat f'dawn il-pazjenti. Il-linji ta' riferiment ta' HCV RNA li jqanqlu l-waqfien ta' trattament (i.e., regoli ta' waqfien ta' trattament) hume preżentati f'tabella 3.

Tabella 3: Regoli ta' waqfien ta' trattament f'pazjenti li jirċievu OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin b'rispons viroloġiku inadegwat waqt it-trattament

HCV RNA	Azzjoni
Ġimgħa ta' trattament 4: ≥ 25 IU/ml	Waqfaw OLYSIO, peginterferon alfa u ribavirin
Ġimgħa ta' trattament 12: ≥ 25 IU/ml ¹	Waqfaw peginterferon alfa u ribavirin (trattament ma' OLYSIO huwa lest f'ġimgħa 12)
Ġimgħa ta' trattament 24: ≥ 25 IU/ml ¹	Waqfaw peginterferon alfa u ribavirin

¹ Evalwazzjoni mill-ġdid ta' HCV RNA hu rakkomandat f'każ ta' HCV RNA ≥ 25 IU/ml wara HCV RNA mhux osservat sabiex jiġi kkonfermat l-livelli ta' HCV RNA qabel ma jitwaqqaf it-trattament għal HCV.

Agġustament tad-doża jew interruzzjoni ta' trattament b'OLYSIO

Sabiex ma jkunx hemm falliment ta' trattament, id-doża ta' OLYSIO m'għardhiex titnaqqas jew tiġi interrotta. Jekk it-trattament b'OLYSIO jitwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi jew rispons viroloġiku inadegwat għat-trattament, it-trattament b'OLYSIO m'għandux jerga jinbeda.

Agġustament tad-doża jew interruzzjoni ta' prodotti mediċinali u ta' flimkien ma' OLYSIO għat-trattament ta' CHC

Jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi, potenzjalment relatati mal-prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' OLYSIO għat-trattament ta' CHC, ikunu jeli tiegħi agġustament tad-doża jew interruzzjoni tal-prodott(i) mediċinali, irreferi għall-istruzzjonijiet miġbura fil-qosor fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk il-prodotti mediċinali l-oħra li ser jintużaw f'kombinazzjoni ma' OLYSIO għat-trattament ta' CHC jitwaqqfu għal kollox għal kwalunkwe raġun, OLYSIO għandu jitwaqqaf ukoll. Meta ribavirin jiżdied mal-kombinazzjoni ta' OLYSIO u sofosbuvir, u ribavirin ikun mehtiegħ li jiġi mwaqqaf, it-trattament b'OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir minghajr ribavirin jista' jissokta (ara sezzjoni 5.1).

Doża li ma ttehdix

Jekk doża ta' OLYSIO ma ttehdix u l-pazjent jinduna fi żmien 12-il siegħa mill-hin li s-soltu jiehu d-doża, il-pazjent għandu jiehu d-doża li ma jkunx ha ta' OLYSIO mal-ikel kemm jista' jkun malajr u mbagħad jiehu d-doża li jmiss ta' OLYSIO fil-hin regolari skedat.

Jekk doża ta' OLYSIO ma ttehdix wara aktar minn 12-il siegħa mill-hin li s-soltu tittiehed id-doża, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża li ma jkunx ha ta' OLYSIO u għandu jkompli bid-doża tas-soltu ta' OLYSIO mal-ikel fil-hin regolari skedat.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (li għalqu 65 sena)

Heen m tagħrif limitat dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' OLYSIO f'pazjenti akbar minn 65 sena. Ma hemm l-ebda tagħrif dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' OLYSIO f'pazjenti li għalqu 75 sena. L-ebda agġustament fid-doża ta' OLYSIO mhu mehtiegħ f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda agġustament fid-doża ta' OLYSIO mhu mehtiegħ f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi hafif. Esponimenti oghla ta' simeprevir gew osservati f'individwi b'indeboliment tal-kliwi sever. OLYSIO ma giex studjat f'pazjenti infettati b'HCV li għandhom indeboliment tal-kliwi sever (tnehhija ta' kreatinina inqas minn 30 ml/min) jew fil-fażi tal-ahħar stadij tal-mard tal-kliwi, li jinkludu pazjenti li jehtiegu emodijalisi. Hekk kif l-esponiment jista' jiżdied f'pazjenti infettati b'HCV

b'indeboliment tal-kliewi sever, kawtela hi rakkomandata meta OLYSIO jiġi ordnat mit-tabib lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettivi tal-prodotti mediċinali użati f'kombinazzjoni ma' OLYSIO dwar l-użu tagħhom f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' OLYSIO mhu mehtieg f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A). OLYSIO mhuwix irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Razza

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tar-razza (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' OLYSIO fit-tfal u l-adolesxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Koinfezzjoni ta' HCV/Virus ta' immunodeficienza umana-1 (HIV-1)

L-ebda aġġustament fid-doża ta' OLYSIO mhu mehtieg f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir: pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 għandhom jiġu ttrattati għall-istess tul ta' żmien bħal pazjenti infettati b'HCV biss.

OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1, għandhom jiġu ttrattati għall-istess tul ta' żmien bħal pazjenti infettati b'HCV biss, hlief għal pazjenti koinfettati b'ċirrozi li għandhom jirċievu 36 ġimgha ta' trattament b'peginterferon alfa u ribavirin wara li jkunu lestew 12-il ġimgha ta' trattament b'OLYSIO, peginterferon alfa u ribavirin (48 ġimgha ta' kemm idur b'kolliox it-trattament).

Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.5 għall-interazzjonijiet rilevanti ma' sustanzi antiretrovirali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

OLYSIO għandu jittiehed mill-ħafq darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-kapsula għandha tinbela' shiha.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

L-effikaċja ta' OLYSIO ma ġiex studjata f'pazjenti b'HCV ġenotipi 2,3,5 jew 6; għalhekk OLYSIO m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

OLYSIO m'għandux jingħata bħala monoterapija u għandu jiġi ordnat biex jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament ta' CHC.

Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali preskritti fl-istess waqt qabel tinbela' t-terapija b'OLYSIO. Twissijiet u prekawzjonijiet marbuta ma' dawn il-prodotti mediċinali japplikaw ukoll għall-użu tagħhom fit-trattament kkombinat ma' OLYSIO.

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' OLYSIO f'pazjenti trattati mill-ġdid li jkunu f'lewa terapija abbażi tal-impeditur ta' protease ta' HCV NS3-4A (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3).

Dikumpens tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied

Wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati dikumpens tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti trattati b'OLYSIO mogħti flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin u flimkien ma' sofosbuvir. Għalkemm huwa diffiċli li tistabbilixxi l-kawża minhabba mard avanzat tal-fwied fl-isfond, ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà ta' riskju.

Għalhekk, f'pazjenti li qegħdin f'riskju kbir ta' dikumpens tal-fwied jew insuffiċjenza tal-fwied, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel u kif ikun indikat b'mod kliniku waqt it-terapija b'OLYSIO flimkien mal-medicini l-oħra.

Indeboliment tal-fwied

OLYSIO mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Bradikardija severa u imblokk tal-qalb

Ġew osservati każijiet ta' bradikardija meta OLYSIO jintuza flimkien ma' sofosbuvir mogħti flimkien ma' amiodarone. Il-mekkanizmu mhuwiex determinat.

Il-każijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja, għalhekk amiodarone għandu jintuza f'pazjenti fuq terapija ta' OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir biss meta trattamenti antiaritmici alternattivi oħra ma jkunux ittollerati jew ikunu kontraindikati.

Jekk l-użu flimkien ma' amiodarone jkun meqjus li huwa meħtieġ, huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jinbeda t-trattament b'OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir. Il-pazjenti li huma identifikati li għandhom riskju kbir ta' bradikardija għandhom jiġu mmonitorjati kontinwament għal 48 siegħa f'ambjent kliniku xieraq.

Minhabba l-half-life twila ta' eliminazzjoni ta' amiodarone, monitoraġġ xieraq għandu jsir ukoll għal pazjenti li waqqfu amiodarone f'dawn l-aħħar xhur u se jinfexxu fuq it-trattament ta' OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir.

Il-pazjenti kollha li jkunu qed jirċievu OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir flimkien ma' amiodarone ma' medicini oħra li jbaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom għandhom jiġu mwissija bis-sintomi ta' bradikardija u imblokk tal-qalb u għandu jingħatalhom parir biex ifittxu parir mediku urgenti jekk ikollhom dawn is-sintomi.

Ittestjar qabel it-trattament għal polimorfiżmu Q80K ta' NS3 f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1a OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir

F'pazjenti infettati bil-ġenotip 1a ta' HCV b'ċirrozi, jista' jittqies ittestjar għall-preżenza ta' polimorfiżmu Q80K qabel il-bidu tat-terapija b'OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti infettati bil-ġenotip 1a ta' HCV mingħajr ċirrozi, l-effikaċja ta' simprevir mogħti flimkien ma' sofosbuvir għat-tul ta' żmien ta' trattament rrakkomandat ta' 12-il ġimgħa ma gietx affettwata mill-preżenza tal-polimorfiżmu NS3 Q80K (ara sezzjoni 5.1).

OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

L-effikaċja ta' simprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin titnaqqas b'mod sostanzjali f'pazjenti infettati b'epatite C ġenotip 1a bil-polimorfiżmu NS3 Q80K fil-linja bażi meta mqabbel ma' pazjenti b'epatite C ġenotip 1a mingħajr il-polimorfiżmu ta' Q80K (ara sezzjoni 5.1). L-ittestjar għall-preżenza tal-polimorfiżmu Q80K f'pazjenti ta' epatite C b'ġenotip 1a huwa rakkomandat bis-saħħa meta wieħed jikkonsidra terapija b'OLYSIO f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Terapija alternattiva għandha tiġi kkonsidrata għal pazjenti infettati b'HCV ġenotip 1a bil-polimorfiżmu Q80K jew f'każijiet fejn l-ittestjar mhux aċċessibbli.

L-ghoti fl-istess waqt ta' antivirali oħra li jaġixxu direttament kontra HCV

OLYSIO għandu jingħata biss flimkien ma' prodotti mediċinali antivirali oħra li jaġixxu direttament jekk il-benefiċċji huma kkonsidrati li jstabli r-riskji abbażi tat-tagħrif disponibbli. M'hemmx tagħrif li jsostni l-ghoti fl-istess waqt ta' OLYSIO u telaprevir jew boceprevir. Dawn l-impedituri ta' protease għal HCV huma preveduti li huma reżistenti b'mod inkroċjat u l-ghoti fl-istess waqt mhux rakkomandat (ara wkoll sezzjoni 4.5).

OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa-2b

Fl-istudji kliniċi, pazjenti magħżula b'mod każwali għal simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin kellhom rati ta' SVR12 numerikament aktar baxxi u anke esperjenzaw sfondament virali u rkadar virali aktar frekwenti minn dawk trattati b'simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin (ara sezzjoni 5.1).

Tqala u kontraċezzjoni

OLYSIO għandu jintuża fit tqala jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal biss kemm-il darba l-benefiċċju jiġġustifika r-riskju. Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw forma effettiva ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6).

Il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet dwar il-htigijiet ta' tqala u kontraċezzjoni applikabbli għal prodotti mediċinali amministrati fl-istess waqt japplikaw ukoll għall-użu fi trattament ta' kombinazzjoni b'OLYSIO.

Ribavirin jista' jikkaguna mankamenti u/jew mewt għall-fetu espost. Għalhekk, attenzjoni kbira għandha tingħata sabiex it-tqala tiġi evitata f'pazjenti nisa u f'imsieħba nisa ta' pazjenti rġiel (ara sezzjoni 4.6).

Fotosensittività

Reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew osservati b'OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu informati dwar ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività u dwar l-importanza li jiġu applikati miżuri ta' protezzjoni mix-xemx xierqa waqt it-trattament b'OLYSIO. Esponiment eċċessiv għax-xemx u l-użu ta' tagħmir biex tismar il-ġilda waqt it-trattament b'OLYSIO għandu jiġi evitat. Jekk ikun hemm reazzjonijiet ta' fotosensittività, il-waqfien ta' OLYSIO għandu jiġi kkonsidrat u pazjenti għandhom jiġu sorveljati sakemm ir-reazzjoni tiġi riżolta.

Raxx

Ir-raxx ġie osservat b'OLYSIO fi trattament ikkombinat (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'raxxijiet ħfief sa moderati għandhom jiġu sorveljati għal progressjoni possibbli ta' raxx, li jinkludi l-iżvilupp ta' sinjali jew sintomi sistemici. F'każ ta' raxx sever, OLYSIO u prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess waqt għat-trattament ta' CHC għandhom jiġu monitorati sakemm is-sintomi jkunu ġew riżolti.

Testijiet tal-laboratorju waqt it-trattament b'OLYSIO, peginterferon alfa u ribavirin

Il-livelli ta' HCV RNA għandhom jiġu monitorati fil-ġimghat 4 u 12 u kif klinikament indikat (ara wkoll linji gwida għat-tul ta' trattament u regoli għal waqfien; sezzjoni 4.2). Huwa rakkomandat li jintużaw assaġġi sensitivi għal HCV RNA għal monitoraġġ ta' livelli waqt it-trattament. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal peginterferon alfa u ribavirin għar-rekwiziti ta' testijiet tal-laboratorju qabel it-trattament, waqt it-trattament u wara t-trattament li jinkludu ematoloġija, bijekimika (li jinkludu enzimi tal-fwied u bilirubina) u rekwiziti dwar testijiet tat-tqala.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

L-ghoti koinġunt ta' OLYSIO ma' sustanzi li b'mod moderat jew qawwi jissensibilizzaw jew jimpedixxu cytochrome P450 3A (CYP3A4) mhux rakkomandat peress li dan jista' jwassal għal traġġis sinifikanti jew esponiment oghla għal simeprevir rispettivament. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.5 dwar tagħrif fuq interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali.

Koinfezzjoni b'virus ta' Epatite B (HBV)

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, *hepatitis B virus*), xi whud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara trattament b'sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett. Għandu jsir eżami għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa qeghdin f'riskju għal attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Pazjenti bi trapjant ta' organu

L-ghoti fl-istess waqt ta' OLYSIO ma' ciclosporin mhux rakkomandat peress li dan iwassal għal esponiment sinifikanti oghla ta' simeprevir (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjent tal-kapsuli ta' OLYSIO

Il-kapsuli OLYSIO fihom lactose monohydrate. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal gallatosju, defiċjenza ta' lattosju ta' Lapp jew assorbiment hażin ta' glukosju-gallatosju m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment ta' simeprevir

L-enzima prinċipali involuta fil-bijotrasformazzjoni ta' simeprevir hi CYP3A4 (ara sezzjoni 5.2) u jistgħu jsehhu effetti klinikament rilevanti minn prodotti mediċinali ohra fuq il-farmakokinetika ta' simeprevir permezz ta' CYP3A4. L-ghoti kongunt ta' OLYSIO ma' impedituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 jista' jżid b'mod sinifikanti l-esponiment ta' simeprevir fil-plażma, filwaqt li l-ghoti kongunt ma' sensibilizzaturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-esponiment ta' simeprevir fil-plażma u jwassal għal telf fl-effikaċja (ara tabella 4). Għalhekk, l-ghoti kongunt ta' OLYSIO ma' sustanzi li jimpedixxu jew jinduċu b'mod moderat jew qawwi CYP3A4 mhux rakkomandat.

It-tehid mill-fwied ta' simeprevir isir permezz ta' OATP1B1/3. Impedituri ta' OATP1B1/3 bħal eltrombopag jew gemfibrozil jistgħu jirriżultaw f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' simeprevir fil-plażma.

Prodotti mediċinali li huma affettwati bl-użu ta' simeprevir

Simeprevir jimpedixxi b'mod hafif l-attività ta' CYP1A2 u l-attività ta' CYP3A4 fl-imsaren, filwaqt li ma jaffettwax l-attività ta' CYP3A4 fil-fwied. L-ghoti kongunt ta' OLYSIO ma' prodotti mediċinali li huma prinċipalment metabolizzati b'CYP3A4 jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara tabella 4). Simeprevir ma jaffettwax CYP2C9, CYP2C19 jew CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir jimpedixxi t-trasportaturi OATP1B1/3, P-gp u BCRP. L-ghoti kongunt ta' OLYSIO ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati għat-trasport ta' OATP1B1/3, P-gp u BCRP jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara tabella 3).

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitammina K

Peress li l-funzjoni tal-fwied tista' tinbidel waqt il-kura b'OLYSIO, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-Prothrombin Normalizzat Internazzjonali (INR).

Tabella ta' interazzjonijiet

Interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi bejn simeprevir u prodotti mediċinali magħzula huma elenkati f'tabella 4 (l-inqas proporzjonijiet medji kwadri b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% (90% CI) huma preżentati. L'żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", l-ebda bidla bħala "↔"). L-istudji ta' interazzjoni sara fuq adulti b'saħħithom bid-doża rakkomandata ta' 150 mg ta' simeprevir darba kuljum għal meta jiġi nnotat mod ieħor.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli ta' medicina L-Inqas Proporzjon Medju Kwadru (90%CI)	Rakkomandazzjoni għal għoti kongunt
ANALETTIĊI		
Kafeina 150 mg	kafeina AUC 1.26 (1.21-1.32) ↑ kafeina C _{max} 1.12 (1.06-1.10) ↔ kafeina C _{min} ma ġiex studjat	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

ANTIARRITMIČI		
Digoxin 0.25 mg	digoxin AUC 1.39 (1.16-1.67) ↑ digoxin C _{max} 1.31 (1.14-1.51) ↑ digoxin C _{min} ma ġiex studjat (impediment ta' trasportatur ta' P-gp)	Il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin għandhom jiġu monitorati u użati fit-tittrazzjoni tad-doża ta' digoxin sabiex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq.
Amiodarone	Ma ġiex studjat. Jistgħu jkunu mistennija židiet żgħar fil-koncentrazzjonijiet ta' amiodarone meta jingħata mill-halq. (inibizzjoni tal-enzima CYP3A4 tal-intestini) Jistgħu jsehhu židiet żgħar fil-koncentrazzjonijiet ta' simeprevir minħabba inibizzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' amiodarone.	<u>Skeda ta' trattament mingħajr sofosbuvir:</u> Hija meħtieġa l-kawtela u huma rrakkomandati monitoraġġ tal-medicina terapewtika għal amiodarone u/jew monitoraġġ kliniku (ECG eċċ.) meta jingħata mill-halq. <u>Skeda ta' trattament b' sofosbuvir:</u> Uża biss jekk ma jkun hemm l-ebda alternattiva oħra. Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib jekk dan il-prodott medicinali jingħata ma' OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir (ara sezzjoni 4.4).
Disopyramide Flecainide Mexiletine Propafenone Quinidine	Ma ġiex studjat. Židiet b'fief fil-koncentrazzjonijiet ta' dawn l-antiarritmiċi huma mistennija meta dawn il-prodotti medicinali jingħataw mill-halq. (impediment tal-enzima CYP3A4 intestinali)	Kawtela hija meħtieġa u monitoraġġ terapewtiku tal-medicina għal dawn l-antiarritmiċi u/jew monitoraġġ kliniku (ECG eċċ.) meta jingħataw mill-halq huwa rrakkomandat
ANTIKOAGULANTI		
Warfarin u antagonisti oħra tal-vitamina K	warfarin 10 mg: S-warfarin AUC 1.04 (1.00-1.07) ↔ S-warfarin C _{max} 1.00 (0.94-1.06) ↔ S-warfarin C _{min} ma ġiex studjat	Filwaqt li ma hija mistennija l-ebda bidla fil-farmakokinetiċi ta' warfarin, huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minħabba l-possibbiltà ta' bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'OLYSIO.
ANTIKONVULANTI		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Ma ġiex studjat. Tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjoni ta' simeprevir fil-plażma hu mistenni (sensibilizzatur qawwi ta' CYP3A4)	Mhux rrakkomandat li OLYSIO jingħata b' mod kongunttiv ma' dawn l-antikonvulsanti peress li l-ghoti kongunt jista' jirriżulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' OLYSIO.

MEDIĊINA GHAL KONTRA D-DIPRESSJONI		
Escitalopram 60 mg darba kuljum	escitalopram AUC 1.00 (0.97-1.03) ↔ escitalopram C _{max} 1.03 (0.99-1.07) ↔ escitalopram C _{min} 1.00 (0.95-1.05) ↔ simeprevir AUC 0.75 (0.68-0.83) ↓ simeprevir C _{max} 0.80 (0.71-0.89) ↓ simeprevir C _{min} 0.68 (0.59-0.79) ↓	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
ANTISTAMINI		
Astemizole Terfenadine	Ma ġiex studjat. Astemizole u terfenadine għandhom il-potenzjal għal aritmiji kardijaci. Żidiet ħfief fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antistamini huma mistennija (impediment tal-enzima CYP3A4 intestinali)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata fl-istess waqt ma' astemizole jew terfenadine
ANTINFETTIVI		
Antibijotiċi – makrolidi (amministrazzjoni sistemika)		
Azithromycin	Ma ġiex studjat. Abbażi tal-passaġġ ta' eliminazzjoni ta' azithromycin, l-ebda interazzjoni tal-mediċina mhu mistenni bejn azithromycin u simeprevir.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
Erythromycin 500 mg tliet darbiet kuljum	erythromycin AUC 1.90 (1.53-2.36) ↑ erythromycin C _{max} 1.59 (1.23-2.05) ↑ erythromycin C _{min} 3.08 (2.54-3.73) ↑ simeprevir AUC 7.47 (6.41-8.70) ↑ simeprevir C _{max} 4.53 (3.91-5.25) ↑ simeprevir C _{min} 12.74 (10.19-15.93) ↑ (impediment ta' enzimi ta' CYP3A4 u t-trasportatur ta' P-gp kemm minn erythromycin u simeprevir).	Mhux rakkomandat li tagħti OLYSIO ma' erythromycin sistemiku.
Clarithromycin Telithromycin	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet oghla ta' simepravir fil-plażma huma mistennija (impediment qawwi tal-enzima ta' CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' clarithromycin jew telithromycin.
Antifungali (ghoti sistemiku)		
Itraconazole Ketoconazole Posaconazole	Ma ġiex studjat. Żidiet sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' simeprevir fil-plażma hu mistenni (impediment qawwi tal-enzima ta' CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' itraconazole, ketoconazole jew posaconazole b' mod sistemiku.
Fluconazole Voriconazole	Ma ġiex studjat. Żidiet sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' simeprevir fil-plażma huma mistennija (impediment minn hafif għal moderat bl-enzima ta' CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' fluconazole sistemiku jew voriconazole.
Antimikobatteriċi		
Bedaquiline	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.

Rifampicin ¹ 600 mg darba kuljum	rifampicin AUC 1.00 (0.93-1.08) ↔ rifampicin C_{max} 0.92 (0.80-1.07) ↔ rifampicin C_{min} ma ġieħ studjat 25-desacetyl-rifampicin AUC 1.24 (1.13-1.36) ↑ 25-desacetyl-rifampicin C_{max} 1.08 (0.98-1.19) ↔ 25-desacetyl-rifampicin C_{min} ma ġieħ studjat simeprevir AUC 0.52 (0.41-0.67) ↓ simeprevir C_{max} 1.31 (1.03-1.66) ↑ simeprevir C_{min} 0.08 (0.06-0.11) ↓ (sensibilizzazzjoni tal-enzima CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma' rifampicin peress li l-ġhoti flimkien jista' jirriżulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' OLYSIO.
Rifabutin Rifapentine	Ma ġieħ studjat. Tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' simprevir fil-plażma hu mistenni (sensibilizzazzjoni tal-enzima CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma' rifabutin jew rifapentine peress li l-ġhoti flimkien jista' jirriżulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' OLYSIO.
ANTITUSSIV		
Dextromethorphan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1.08 (0.87-1.35) ↑ DXM C_{max} 1.21 (0.93-1.57) ↑ DXM C_{min} ma ġieħ studjat dextrophan AUC 1.09 (1.03-1.15) ↔ dextrophan C_{max} 1.03 (0.93-1.15) ↔ dextrophan C_{min} ma ġieħ studjat	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
IMBLOKKATURI TAL-KANAL TAL-KALĊJU (tinghata mill-halq)		
Amlodipine Bepidil Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Nisoldipine Verapamil	Ma ġieħ studjat. Żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' imblokkaturi fil-kanal tal-kalċju li jinghataw mill-halq huwa mistenni. (impediment tal-enzima ta' CYP3A4 intestinali u trasportatur ta' P-gp) Żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' simprevir tista' sseħħ minnhaoba impediment hafif ta' CYP3A4 b' amlodipine u impediment moderat ta' CYP3A4 b' diltiazem u verapamil.	Kawtela hija meħtieġa u monitoraġġ kliniku ta' pazjenti huwa rakkomandat meta dawn l-imblokkaturi fil-kanal tal-kalċju jinghataw mill-halq.
GLUCOCORTICOIDS		
Dexamethasone (sistemika)	Ma ġieħ studjat. Tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' simprevir fil-plażma hu mistenni (sensibilizzazzjoni moderata tal-enzima ta' CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma' dexamethasone sistemiku peress li l-ġhoti flimkien jista' jirriżulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' OLYSIO.
Budesonide Fluticasone Methylprednisolone Prednisone	Ma ġieħ studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u ohra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
PRODOTTI GASTROINTESTINALI		
Antaċidu		
Aluminium jew Magnesium hydroxide Calcium carbonate	Ma ġieħ studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u ohra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

H₂-antagonisti tar-riċettatur		
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u ohra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
Propulsive		
Cisapride	Ma ġiex studjat. Cisapride għandu l-potenzjal li jikkaguna aritmiji kardijaċi. Konċentrazzjonijiet oghla ta' cisapride jistgħu jkunu possibbli (impediment tal-enzima intestinali ta' CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' cisapride.
Impedituri tal-proton-pump		
Omeprazole 40 mg	omeprazole AUC 1.21 (1.00-1.46) ↑ omeprazole C _{max} 1.14 (0.93-1.39) ↑ omeprazole C _{min} ma ġiex studjat	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Pantoprazole Rabeprazole	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u ohra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
PRODOTTI GHAL HCV		
Antivirali		
Daclatasvir 60 mg darba kuljum	daclatasvir AUC 1.96 (1.84-2.10) ↑ daclatasvir C _{max} 1.50 (1.39-1.62) ↑ daclatasvir C _{min} 2.68 (2.42-2.98) ↑ simeprevir AUC 1.44 (1.32-1.56) ↑ simeprevir C _{max} 1.39 (1.27-1.52) ↑ simeprevir C _{min} 1.49 (1.33-1.67) ↑	L-ebda aġġustament fid-doża ta' daclatasvir jew OLYSIO mhu mehtieg.
Ledipasvir ² 90 mg darba kuljum	ledipasvir AUC 1.75 (1.56-1.95) ↑ ledipasvir C _{max} 1.64 (1.45-1.86) ↑ ledipasvir C _{min} 1.74 (1.55-1.97) ↑ simeprevir AUC 3.35 (2.43-3.84) ↑ simeprevir C _{max} 2.54 (1.95-2.81) ↑ simeprevir C _{min} 4.69 (3.40-6.47) ↑	Mhux irrakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' prodott medikinali li fih ledipasvir.
Sofosbuvir ³ 400 mg darba kuljum	sofosbuvir AUC 3.16 (2.25-4.44) ↑ sofosbuvir C _{max} 1.91 (1.26-2.90) ↑ sofosbuvir C _{min} ma ġiex studjat GS-331007 AUC 1.09 (0.87-1.37) ↔ GS-331007 C _{max} 0.69 (0.52-0.93) ↓ GS-331007 C _{min} ma ġiex studjat simeprevir AUC 0.94 (0.67-1.33) ↔ simeprevir C _{max} 0.96 (0.71-1.30) ↔ simeprevir C _{min} ma ġiex studjat	Żieda fl-esponiment ta' sofosbuvir osservat fis-sottostudju farmakokinetiku mhux klinikament rilevanti.
PRODOTTI TA' HXEJJEX		
Tfief (<i>Silybum marianum</i>)	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet oghla ta' simeprevir fil-plażma huma mistennija (impediment tal-enzima ta' CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' tfief.
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ma ġiex studjat. Tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' simeprevir fil-plażma hu mistenni (sensibilizzazzjoni tal-enzima CYP3A4)	Mhux rakkomandat li jingħataw prodotti li jkun fihom St John's Wort ma' OLYSIO peress li l-ghoti kongunt jista' jirrizulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' OLYSIO.

PRODOTTI GHAL HIV		
Antiretrovirali - antagonist ta' CCR5		
Maraviroc	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għall ebda wiehed mill-medicini meta OLYSIO jingħata flimkien ma' maraviroc.
Antiretrovirali – impeditur ta' integrase		
Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum	raltegravir AUC 1.08 (0.85-1.38) ↑ raltegravir C _{max} 1.03 (0.78-1.36) ↔ raltegravir C _{min} 1.14 (0.97-1.36) ↑ simeprevir AUC 0.89 (0.81-0.98) ↔ simeprevir C _{max} 0.93 (0.85-1.02) ↔ simeprevir C _{min} 0.86 (0.75-0.98) ↓	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Dolutegravir	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antiretrovirali – impedituri mhux nukleosidi ta' reverse transcriptase (NNRTIs - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)		
Efavirenz 600 mg darba kuljum	efavirenz AUC 0.90 (0.85-0.95) ↔ efavirenz C _{max} 0.97 (0.89-1.06) ↔ efavirenz C _{min} 0.87 (0.81-0.93) ↔ simeprevir AUC 0.29 (0.26-0.33) ↓ simeprevir C _{max} 0.49 (0.44-0.54) ↓ simeprevir C _{min} 0.09 (0.08-0.12) ↓ (sensibilizzazzjoni tal-enzima CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' efavirenz peress li l-ghoti flimkien jista' jirrizulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' OLYSIO.
Rilpivirine 25 mg darba kuljum	rilpivirine AUC 1.12 (1.05-1.19) ↔ rilpivirine C _{max} 1.04 (0.95-1.13) ↔ rilpivirine C _{min} 1.25 (1.16-1.35) ↑ simeprevir AUC 0.94 (0.67-1.33) ↔ simeprevir C _{max} 1.10 (0.97-1.26) ↑ simeprevir C _{min} 0.96 (0.83-1.11) ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
NNRTIs oħra (Delavirdine, Etravirine, Nevirapine)	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet mibdula ta' simeprevir fil-plażma huma mistennija (Sensibilizzazzjoni [etravirine jew nevirapine] jew impediment [delavirdine] tal-enzima ta' CYP3A4).	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' delavirdine, etravirine jew nevirapine.
Antiretrovirali - impedituri nukleosidi jew nukleotidi ta' reverse transcriptase (N(t)RTIs)		
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum	tenofovir AUC 1.18 (1.13-1.24) ↔ tenofovir C _{max} 1.19 (1.10-1.30) ↑ tenofovir C _{min} 1.24 (1.15-1.33) ↑ simeprevir AUC 0.86 (0.76-0.98) ↓ simeprevir C _{max} 0.85 (0.73-0.99) ↓ simeprevir C _{min} 0.93 (0.78-1.11) ↓	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
NRTIs oħra (Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Zidovudine)	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Antiretrovirali – impedituri ta’ protease (PIs)		
Darunavir/ritonavir ⁴ 800/100 mg darba kuljum	darunavir AUC 1.18 (1.11-1.25) ↑ darunavir C_{max} 1.04 (0.99-1.10) ↔ darunavir C_{min} 1.31 (1.13-1.52) ↑ ritonavir AUC 1.32 (1.25-1.40) ↑ ritonavir C_{max} 1.23 (1.14-1.32) ↑ ritonavir C_{min} 1.44 (1.30-1.61) ↑ simeprevir AUC 2.59 (2.15-3.11) ↑* simeprevir C_{max} 1.79 (1.55-2.06) ↑* simeprevir C_{min} 4.58 (3.54-5.92) ↑* * darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevir meta mqabbel ma’ 150 mg simeprevir wahdu. (impediment qawwi għall-enzima ta’ CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ darunavir/ritonavir.
Ritonavir ¹ 100 mg darbtejn kuljum	simeprevir AUC 7.18 (5.63-9.15) ↑ simeprevir C_{max} 4.70 (3.84-5.76) ↑ simeprevir C_{min} 14.35 (10.29-20.01) ↑ (impediment qawwi għall-enzima ta’ CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ ritonavir.
HIV PIs ohra mqawwija jew mhux mqawwija b’ritonavir (Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet mibdula ta’ simeprevir fil-plażma huma mistennija (Sensibilizzazzjoni jew impediment għall-enzima CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ xi HIV PI, bi jew minghajr ritonavir.
Prodotti mediċinali li fihom cobicistat	Ma ġiex studjat. Hu mistenni li jkun hemm konċentrazzjonijiet sinifikati oghla ta’ simeprevir fil-plażma (impediment qawwi tal-enzima CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ prodotti mediċinali li fihom cobicistat.
IMPEDITURI TA’ HMG-CO-A REDUCTASE		
Rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin AUC 2.81 (2.34-3.37) ↑ rosuvastatin C_{max} 3.17 (2.57-3.91) ↑ rosuvastatin C_{min} ma ġiex studjat (impediment tat-trasportatur OATP1B1/3, BCRP)	Ittajtrettja d-doża ta’ rosuvastatin b’attenzjoni u uża l-inqas doża mehtieġa waqt li timmonitorja għas- sigurtà meta tagħti flimkien ma’ OLYSIO.
Pitavastatin Pravastatin	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet oghla ta’ pitavastatin u pravastatin fil-plażma huma mistennija. (impediment tat-trasportatur OATP1B1/3)	Ittajtrettja d-doża ta’ pitavastatin u pravastatin b’attenzjoni u uża l-inqas doża mehtieġa waqt li timmonitorja għas-sigurtà meta tagħti flimkien ma’ OLYSIO.

Atorvastatin 40 mg	atorvastatin AUC 2.12 (1.72-2.62) ↑ atorvastatin C_{max} 1.70 (1.42-2.04) ↑ atorvastatin C_{min} not studied 2-OH-atorvastatin AUC 2.29 (2.08-2.52) ↑ 2-OH-atorvastatin C_{max} 1.98 (1.70-2.31) ↑ 2-OH-atorvastatin C_{min} ma ġieħ studjat (impediment tat-trasportatur OATP1B1/3 u/jew tal-enzima CYP3A4) Jista' jkun hemm konċentrazzjonijiet oġhla ta' simeprevir minhabba impediment ta' OATP1B1 b'atorvastatin.	Ittajtrettja d-doża ta' atorvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa waqt li timmonitorja għas-sigurtà meta tagħti flimkien ma' OLYSIO.
Simvastatin 40 mg	simvastatin AUC 1.51 (1.32-1.73) ↑ simvastatin C_{max} 1.46 (1.17-1.82) ↑ simvastatin C_{min} ma ġieħ studjat simvastatin acid AUC 1.88 (1.63-2.17) ↑ simvastatin acid C_{max} 3.03 (2.49-3.69) ↑ simvastatin acid C_{min} ma ġieħ studjat (Trasportatur ta' OATP1B1 u/jew impediment tal-enzima ta' CYP3A4)	Ittajtrettja d-doża ta' simvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa waqt li timmonitorja għas-sigurtà meta tagħti flimkien ma' OLYSIO.
Lovastatin	Ma ġieħ studjat. Konċentrazzjonijiet oġhla ta' lovastatin fil-plażma huma mistennija (Trasportatur ta' OATP1B1 u/jew impediment tal-enzima ta' CYP3A4)	Ittajtrettja d-doża ta' lovastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa waqt li timmonitorja għas-sigurtà meta tagħti flimkien ma' OLYSIO.
Fluvastatin	Ma ġieħ studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
KONTRACETTIVI ORMONALI		
Ethinylestradiol u norethindrone 0.035 mg darba kuljum/ 1 mg darba kuljum	ethinylestradiol AUC 1.12 (1.05-1.20) ↔ ethinylestradiol C_{max} 1.18 (1.09-1.27) ↑ ethinylestradiol C_{min} 1.00 (0.89-1.13) ↔ norethindrone AUC 1.15 (1.08-1.22) ↔ norethindrone C_{max} 1.06 (0.99-1.14) ↔ norethindrone C_{min} 1.24 (1.13-1.35) ↑	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Ciclosporin 100 mg	ciclosporin AUC 1.19 (1.13-1.26) ↑ ciclosporin C_{max} 1.16 (1.07-1.26) ↑ ciclosporin C_{min} ma ġieħ studjat	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata fl-istess waqt ma' ciclosporin
doża individwalizzata tal-pazjent ⁵	simeprevir AUC 5.68 (3.58-9.00) ↑⁶ simeprevir C_{max} 4.53 (3.05-6.74) ↑⁶ simeprevir C_{min} ma ġietx studjata⁶ (impediment ta' OATP1B1/3, P-gp u CYP3A b'ciclosporin)	

Tacrolimus 2 mg doża individwalizzata ghal pazjent ⁵	tacrolimus AUC 0.83 (0.59-1.16) ↓ tacrolimus C _{max} 0.76 (0.65-0.90) ↓ tacrolimus C _{min} ma ġiex studjat simeprevir AUC 1.90 (1.37-2.63) ↑ ⁷ simeprevir C _{max} 1.85 (1.40-2.46) ↑ ⁷ simeprevir C _{min} ma ġietx studjata ⁷ (impediment ta' OATP1B1 b'tacrolimus)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg ghall-medicina wahda jew l-oħra meta OLYSIO jinghata flimkien ma' tacrolimus. Monitoraġġ tal- konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demh hu rakkomandat.
Sirolimus	Ma ġiex studjat. Jista' jkun hemm zieda jew tnaqqis hafif fil-konċentrazzjoni ta' sirolimus fil- plażma.	Monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demh hu rakkomandat.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone ⁸ 30-150 mg darba kuljum, doża individwalizzata	R(-) methadone AUC 0.99 (0.91-1.09) ↔ R(-) methadone C _{max} 1.03 (0.97-1.09) ↔ R(-) methadone C _{min} 1.02 (0.93-1.12) ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
Buprenorphine Naloxone	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni rilevanti bejn medicina u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TIP 5		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ma ġiex studjat. Zieda hafifa fil- konċentrazzjonijiet ta' impedituri ta' PDE-5 ghandu jkun mistenni. (impediment tal-enzima intestinali ta' CYP3A4) Jista' jkun hemm konċentrazzjonijiet ftit oghla ta' simprevir minhabba impediment ta' OATP1B1 b'sildenafil.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg meta OLYSIO jinghata flimkien ma' sildenafil, vardenafil jew tadalafil indikati fit-trattament ta' impotenza. Aġġustament tad-doża tal- impeditur ta' PDE-5 jista' jku mehtieg meta OLYSIO jinghata fl-istess waqt ma' sildenafil jew tadalafil li jinghataw b'mod kroniku f'doži użati ghat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari. Ikkonsidra sabiex tibda fl-inqas doża tal-impeditur PDE-5 u žid kif mehtieg meta l- monitoraġġ kliniku huwa xieraq.

SEDATTIVI/ANSJOLITIČI		
Midazolam <i>Orali:</i> 0.075 mg/kg <i>Ġol-vina</i> 0.025 mg/kg	<i>Orali:</i> midazolam AUC 1.45 (1.35-1.57) ↑ midazolam C _{max} 1.31 (1.19-1.45) ↑ midazolam C _{min} ma ġiex studjat <i>Ġol-vina</i> midazolam AUC 1.10 (0.95-1.26) ↑ midazolam C _{max} 0.78 (0.52-1.17) ↓ midazolam C _{min} ma ġiex studjat (impediment tal-enzima intestinali ta' CYP3A4)	Konċentrazzjonijiet ta' midazolam ġol-plażma ma ġewx affettwati meta nġhataw ġol-vina peress li simeprevir ma jimpedixxix CYP3A4 tal-fwied. Kawtela hija meħtieġa meta dan il-prodott mediċinali b'indici terapewtiċi dejqa jingħata fl-istess waqt ma' OLYSIO permezz tar-rotta orali.
Triazolam (orali)	Ma ġiex studjat. Żidiet ħfief fil-konċentrazzjonijiet ta' triazolam għandhom ikunu mistennija. (impediment tal-enzima intestinali ta' CYP3A4)	Kawtela hija meħtieġa meta dan il-prodott mediċinali b'indici terapewtiċi dejqa jingħata fl-istess waqt ma' OLYSIO permezz tar-rotta orali.
STIMULANTI		
Methylphenidate	Ma ġiex studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn methylphenidate u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Id-direzzjoni tal-vleġġa (↑ = zieda, ↓ = tnaqqis, ↔ = ebda bidla) għal kull parametru farmakokinetiku hi bażata fuq intervall ta' kunfidenza ta' 90% tal-proporzjon geometriku medju li jkun fi (↔), ta' l (↓) jew 'il fuq (↑) mill-medda ta' 0.80-1.25.

¹ Dan l-istudju ta' interazzjoni sar b'doża aktar oġġla mid-doża rakkomandata għal simeprevir sabiex jiġi analizzat l-effett massimu tal-mediċina amministrata fl-istess waqt. Ir-rakkomandazzjoni dwar id-dożagġ hi applikabbli għad-doża rakkomandata ta' simeprevir 150 mg darba kuljum.

² L-interazzjoni bejn simeprevir u l-prodott mediċinali giet stmata fi studju farmakokinetiku ta' fażi 2 f'20 pazjent infettati b'HCV.

³ Tqabbil ibbażat fuq kontrolli storiċi. L-interazzjoni bejn simeprevir u l-prodott mediċinali kien evalwat f'sottostudju farmakokinetiku fi hdan studju ta' fażi 2 b'22 pazjent infettat b'HCV.

⁴ Id-doża ta' simeprevir f'dan l-istudju ta' interazzjoni kienet ta' 50 mg meta giet mogħtija flimkien ma' darunavir/ritonavir, meta mqabbel ma' 150 mg fil-grupp ta' trattament ta' simeprevir wahdu.

⁵ Doża individwalizzata tal-pazjent fid-diskrezzjoni tat-tabib, skont il-prattika klinika lokali.

⁶ It-tqabbil ibbażat fuq kontrolli storiċi. Dejta minn studju ta' fażi 2 f'9 pazjenti infettati b'HCV wara trapjant tal-fwied.

⁷ It-tqabbil ibbażat fuq kontrolli storiċi. Dejta minn studju ta' fażi 2 fi 11-il pazjent infettat b'HCV wara trapjant tal-fwied.

⁸ L-interazzjoni bejn simeprevir u l-prodott mediċinali giet evalwata fi studju farmakokinetiku f'adulti dipendenti fuq l-opijoidi fuq terapija ta' manteniment b'methadone stabbli.

* Ketoconazole: aktar klassifikazzjoni ta' ATC pendenti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala
M'hemm studji adegwati u b'kontrolli tajba b'simeprevir f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effetti fuq ir-riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3). OLYSIO għandu jintuża biss waqt it-tqala jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal jekk il-benefiċċju jiġġustifika r-riskju. Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw forma effettiva ta' kontraċezzjoni.

Peress li OLYSIO għandu jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament ta' CHC, il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet applikabbli għal dawg il-prodotti mediċinali japplikaw ukoll għal użu fi trattament ta' kombinazzjoni b'OLYSIO (ara sezzjoni 4.3).

Effetti sinifikanti teratoġeniċi u/jew embrijoċidali ġew murija fl-ispeċi tal-annimali kollha esposti għal ribavirin. Attenzjoni kbira għandha tittiehed sabiex tiġi evitata it-tqala f'pazjenti nisa u partners nisa

ta' pazjenti rgħiel. Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal u pazjenti rgħiel b'partners nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw forma effettiva ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'ribavirin u wara t-tlestija tat-trattament kollu b'ribavirin għal tul ta' żmien kif speċifikat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin.

Treddigh

Mhux magħruf jekk simeprevir jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib tal-bniedem. Meta ngħata lil firien li kienu qed ireddgħu, simeprevir gie osservat fil-plażma ta' firien li kienu qed jerdgħu li x'aktarx kien dovut għall-eliminazzjoni ta' simeprevir mill-halib (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li għadha titwieled/tarbija ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċizjoni jekk it-treddigh jitwaqqaf jew inkella titwaqqaf/tastjeni mit-terapija ta' OLYSIO, meta wiehed iqis il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' terapija għall-omm.

Fertilità

M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' simeprevir fuq il-fertilità tal-bniedem. Ma ġewx osservati effetti fuq il-fertilità fi studji fuq l-annimali.(ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

OLYSIO m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Trattament kkombinat magħmul minn OLYSIO ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament ta' CHC jista' jaffettwa l-hila tal-pazjent li jsuq u jhaddem magni. Irreferi għal Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali dwar l-effett potenzjali tagħhom fuq il-hila tal-pazjent li jsuq u jhaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' simeprevir huwa bbażat fuq dejta minn 580 pazjent infettati b'HCV tal-ġenotip 1 li rċew simeprevir flimkien ma' sofosbuvir b'ribavirin jew mingħajru (għabra ta' dejta mill-istudju kliniku HPC2002 ta' fażi 2 u l-istudji kliniċi HPC3017 u HPC3018 ta' fażi 3) u 1,486 pazjent infettati b'HCV tal-ġenotip 1 li rċew simeprevir (jew placebo) flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (għabra ta' dejta mill-istudji kliniċi C205 u C206 ta' fażi 2 u l-istudji kliniċi C208, C216 u HPC3007 ta' fażi 3).

Il-profil ta' sigurtà ta' simeprevir huwa kumparabbli f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 4 u infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1, meta jew jingħata flimkien ma' sofosbuvir jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir

Il-profil tas-sigurtà globali ta' simeprevir flimkien ma' sofosbuvir f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 b'irrożi jew mingħajrha huwa bbażat fuq għabra ta' dejta mill-istudju HPC2002 tal-fażi 2 u l-istudji HPC3017 u HPC3018 tal-fażi 3 li kienu jinkludu 472 pazjent li rċew simeprevir ma' sofosbuvir mingħajr ribavirin (155, 286 u 31 pazjent irċew 8, 12 jew 24 ġimgha ta' trattament, rispettivament) u 108 pazjenti li rċew simeprevir ma' sofosbuvir u ribavirin (54 pazjent li kull wiehed irċieva 12 jew 24 ġimgha ta' trattament).

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu ta' grad 1 fis-severità tagħhom. Reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 u 3 ġew irrappurtati fi 3.5% (n = 10) u 0.3% (n = 1) tal-pazjenti rispettivament, li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir ma' sofosbuvir; ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet ta' grad 4. F'pazjenti li kienu qed jirċievu 24 ġimgha ta' simeprevir ma' sofosbuvir, ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet avversi ta' grad 2 jew 3; pazjent wiehed (3.2%) kellu reazzjoni avversa ta' grad 4 ('żieda fil-bilirubin fid-dem'). Ma kienu rrapportati l-ebda reazzjonijiet avversi serji.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti (inċidenza ta' $\geq 5\%$ wara 12 jew 24 ġimgha ta' trattament) kienu raxx, ħakk, stitikezza, u reazzjoni ta' sensittività għad-dawl (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm pazjent wiehed (0.3%) fil-grupp ta' trattament ta' 12-il ġimgha u ma kien hemm l-ebda pazjent fil-grupp ta' trattament ta' 24 ġimgha li waqqaf it-trattament minhabba reazzjonijiet avversi.

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

Il-profil tas-sigurtà ta' simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV ta' ġenotip 1 hu bbażat fuq tagħrif miġbur mill-istudji C205, C206, C208, C216 u HPC3007 tal-fażi 2 u tal-fażi 3 li kienu jinkludu 924 pazjent li rċew simeprevir 150 mg darba kuljum għal 12-il ġimgha u 540 pazjent li rċew placebo ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Minn tagħrif miġbur dwar is-sigurtà ta' fażi 3, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rapportati waqt 12-il ġimgha ta' trattament b'simeprevir kienu ta' grad 1 sa 2 fis-severità. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 kienu rapportati fi 3.1% tal-pazjenti li rċew simeprevir ma' peginterferon alfa u ribavirin kontra 0.5% ta' pazjenti li qed jirċievu placebo b'peginterferon alfa u ribavirin. Reazzjonijiet avversi kienu rapportati fi 0.3% tal-pazjenti li rċew simeprevir (2 każijiet ta' fotosensittività li kienu jehtieġu li jittiehdu l-isptar) u l-ebda każ fost il-pazjenti li rċew placebo ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Matul l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rapportati (incidenza $\geq 5\%$) kienu dardir, raxx, hakk, qtugħ ta' nifs, żieda tal-bilirubina fid-demem u reazzjoni ta' fotosensittività (ara sezzjoni 4.4).

Il-waqfien ta' simeprevir minhabba reazzjonijiet avversi sehhew f'0.5% ta' pazjenti li hadu simeprevir ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Simeprevir in combination with sofosbuvir

Il-profil tas-sigurtà globali ta' simeprevir flimkien ma' sofosbuvir f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 b'ċirrozi jew mingħajrha huwa bbażat fuq għabra ta' dejta mill-HPC2002 tal-fażi 2 u l-istudji HPC3017 u HPC3018 tal-fażi 3 li kienu jinkludu 472 pazjent li rċew simeprevir ma' sofosbuvir mingħajr ribavirin (155, 286 u 31 pazjent irċievew 8, 12 jew 24 ġimgha ta' trattament, rispettivament) u 108 pazjenti li rċew simeprevir ma' sofosbuvir u ribavirin (54 pazjenti li kull wiehed irċieva 12 jew 24 ġimgha ta' trattament).

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rapportati kienu ta' grad 1 fis-severità tagħhom. Reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 u 3 ġew irrappurtati fi 3.5% (n = 10) u 0.3% (n = 1) tal-pazjenti rispettivament, li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir ma' sofosbuvir; ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet ta' grad 4. F'pazjenti li kienu qed jirċievu 24 ġimgha ta' simeprevir ma' sofosbuvir, ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet avversi ta' grad 2 jew 3; pazjenti wiehed (3.2%) kellu reazzjoni avversa ta' grad 4 ('żieda fil-bilirubin fid-demem'). Ma kienu rrappurtati l-ebda reazzjonijiet avversi serji.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti (incidenza ta' $\geq 5\%$ wara 12 jew 24 ġimgha ta' trattament) kienu raxx, hakk, stitikezza, u reazzjoni ta' sensittività għad-dawl (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm pazjent wiehed fil-grupp ta' trattament ta' 12-il ġimgha (0.3%) u ma kien hemm l-ebda pazjent fil-grupp ta' trattament ta' 24 ġimgha li waqqaf it-trattament minhabba reazzjonijiet avversi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi ta' simeprevir flimkien ma' sofosbuvir jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin irrappurtati f'pazjenti adulti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 huma mniżżla f'tabella 5. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-sistema tal-organi (SOC - *system organ class*) u l-frekwenza: ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi identifikati b'simeprevir flimkien ma' sofosbuvir jew simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin¹

SOC Kategorija ta' Frekwenza	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781
	12-il ġimgħa N = 286	24 ġimgħa N = 31	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:			
komuni ħafna			dispnea*
Disturbi gastrointestinali:			
komuni ħafna			nawsja
komuni	stitikezza	stitikezza	stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara:			
komuni	żieda fil-bilirubin fid- demm*	żieda fil-bilirubin fid- demm*	żieda fil-bilirubin fid- demm*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:			
komuni ħafna		raxx*	raxx*, ħakk*
komuni	raxx*, ħakk*, reazzjoni ta' sensittività għad-dawl*	ħakk*, reazzjoni ta' sensittività għad-dawl*	reazzjoni ta' sensittività għad-dawl*

¹ Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir: gabra ta' studji HPC2002, HPC3017 u HPC3018 (12-il ġimgħa) jew l-istudju HPC2002 (24 ġimgħa); simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: gabra ta' studji C208, C216 u HPC3007 (l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattamenti) tal-fażi 3.

* ara s-sezzjoni taht għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Raxx u ħakk

Il-biċċa l-kbira ta' avvenimenti ta' raxx u ħakk f'pazjenti trattati b'simeprevir kienu ħfief jew moderati fis-severità tagħhom (grad 1 jew 2).

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir: Raxx u ħakk kienu rappurtati fi 8.0% u 8.4%, rispettivament, tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgħa ta' trattament imqabbla ma' 12.9% u 3.2%, rispettivament, ta' pazjenti li rċievw 24 ġimgħa ta' trattament (ta' kull grad). Raxx ta' Grad 3 kien irrappurtat f'pazjenti wiehed (0.3%; grupp ta' trattament ta' 12-il ġimgħa) li wassal għal waqfien tat-trattament; l-ebda wiehed mill-pazjenti ma kellu raxx ta' grad 4. L-ebda wiehed mill-pazjenti ma kellu ħakk ta' grad 3 jew 4; l-ebda wiehed mill-pazjenti ma waqqaf it-trattament minhabba l-ħakk.

Fl-istudju HPC2002, raxx (tenn minn kklassifikat flimkien) gie rappurtat f'10.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgħa ta' simeprevir u sofosbuvir mingħajr ribavirin versus 20.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgħa ta' simeprevir u sofosbuvir ma' ribavirin.

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: Matul it-trattament ta' 12-il ġimgħa b'simeprevir, ir-raxx u l-ħakk kienu rappurtati f'21.8% u 21.9% ta' pazjenti trattati b'simeprevir meta mqabbla ma' 16.6% u 14.6% f'pazjenti trattati bi placebo, rispettivament (il-grad kollha: riżultati miġbura ta' fażi 3). Raxx jew ħakk ta' grad 3 sehh f'0.5% u 0.1% ta' pazjenti trattati b'simeprevir, rispettivament. Il-waqfien ta' simeprevir minhabba r-raxx jew il-ħakk sehh f'0.8% u 0.1% ta' pazjenti trattati b'simeprevir, mqabbla ma' 0.3% u 0% tal-pazjenti trattati bi placebo, rispettivament.

Żieda fil-bilirubin fid-demm

Żieda fil-bilirubin dirett jew indirett kienet irrappurtata f'pazjenti trattati b'simeprevir u l-biċċa l-kbira kienu minn ħfief sa moderati fis-severità tagħhom. Żidiet fil-livelli tal-bilirubin ġeneralment ma kinux assoċjati ma' żidiet fit-transaminases tal-fwied u l-livelli tal-bilirubin marru lura għan-normal wara t-tmiem tat-trattament.

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir: 'Żieda fil-bilirubin fid-demm' kienet irrappurtata f'1.0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu trattament għal 12-il ġimgħa meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament għal 24 ġimgħa (ta' kull grad). 'Żieda fil-bilirubin fid-demm' ta' grad 2 kienet irrappurata f'pazjent wiehed (0.3%) li kien qed jirċievi trattament għal 12-il ġimgħa. Ma kienu rappurtati l-ebda avvenimenti ta' grad 3. Pazjent wiehed (3.2%) li kien qed jirċievi trattament għal

24 ġimgha kellu avveniment ta' 'żieda fil-bilirubin fid-demmi' ta' grad 4. L-ebda wiehed mill-pazjenti ma waqqaf it-trattament minhabba 'żieda fil-bilirubin fid-demmi'.

Fl-istudju HPC2002, żieda fil-bilirubin ġiet rrapportata f'0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir u sofosbuvir minghajr ribavirin versus 9.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir u sofosbuvir ma' ribavirin.

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: Matul it-trattament ta' 12-il ġimgha b'simeprevir, ġiet rrapportata 'żieda fil-bilirubin fid-demmi' f'7.4% tal-pazjenti trattati b'simeprevir meta mqabbla ma' 2.8% f'pazjenti trattati bi placebo (il-grad kollha: riżultati miġbura ta' fażi 3). Ġie rrapportat li fi 2% u 0.3% tal-pazjenti trattati b'simeprevir, kien hemm 'żieda fil-bilirubin fid-demmi' ta' grad 3 jew grad 4, rispettivament (minn ġabra ta' studji ta' fażi 3). Il-waqfien ta' simeprevir minhabba 'żieda fil-bilirubin fid-demmi' kien rari (0.1%; n = 1).

Reazzjonijiet ta' fotosensittività

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir: Reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati fi 5.1% tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir li kienu qed jirċievu trattament għal 12-il ġimgha mqabbla ma' 6.5% f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament għal 24 ġimgha (ta' kull grad). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu hfiyf fis-severità tagħhom (grad 1); reazzjonijiet ta' fotosensittività ta' grad 2 kienu rrapportati f'żewġ pazjenti (0.7%) li kienu qed jirċievu trattament għal 12-il ġimgha. Ma kienu rrapportati l-ebda reazzjonijiet ta' fotosensittività ta' grad 3 jew 4 u l-ebda wiehed mill-pazjenti ma waqqaf it-trattament minhabba reazzjonijiet ta' fotosensittività.

Fl-istudju HPC2002, reazzjonijiet ta' fotosensittività (terminu kklassifikat flimkien) ġew irrappurtati f'7.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir u sofosbuvir minghajr ribavirin versus 5.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir u sofosbuvir ma' ribavirin.

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: Matul it-trattament ta' 12-il ġimgha b'simeprevir, ir-reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati f'4.7% ta' pazjenti trattati b'simeprevir meta mqabbla ma' 0.8% f'pazjenti trattati bi placebo (il-grad kollha: riżultati miġbura ta' fażi 3). Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività f'pazjenti trattati b'simeprevir kienu ta' severità hafifa jew moderata (grad 1 jew 2), 0.3% ta' pazjenti trattati b'simeprevir esperjenzaw reazzjonijiet serji li wasslu għal tehid fis-sptar (ara sezzjoni 4.4).

Qtugħ ta' nifs

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: Matul l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament b'simeprevir, il-qtugħ ta' nifs kien osservat fi 11.8% ta' pazjenti trattati b'simeprevir meta mqabbla ma' 7.6% ta' pazjenti trattati bi placebo (il-grad kollha: fażi 3 miġbura). Kienu rrapportati biss każijiet ta' grad 1 u grad 2 u ma kienx hemm każijiet li wasslu għal waqfien ta' xi medicini tal-istudju. F'pazjenti ta' > 45 sena, il-qtugħ ta' nifs kien rrapportat f'16.4% ta' pazjenti trattati b'simeprevir meta mqabbla ma' 9.1% ta' pazjenti trattati bi placebo (kull grad; riżultati miġbura ta' fażi 3).

Arritmiji kardjaki

Ġew osservati każijiet ta' bradikardija meta OLYSIO jintuża flimkien ma' sofosbuvir mogħti flimkien ma' amiodarone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Anormalitajiet tal-laboratorju

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir

Ġew osservati anomalitajiet tal-laboratorju fl-amylase u l-lipase li jfieggu minhabba t-trattament f'pazjenti ttrattati b'simeprevir flimkien ma' sofosbuvir (tabella 6). Iż-żidiet fl-amylase u l-lipase kienu temporanji u l-biċċa l-kbira kienu hfiyf jew moderati fis-severità tagħhom. Iż-żidiet fl-amylase u l-lipase ma kinux assoċjati ma' pankreatite.

Tabella 6: Anormalitajiet tal-laboratorju fl-amylase u l-lipase li jfinggu minhabba t-trattament f'pazjenti li jkunu qed jirċievu 12 jew 24 ġimgha ta' simeprevir flimkien ma' sofosbuvir (12-il ġimgha: ġabra tal-istudji HPC2002, HPC3017 u HPC3018; 24 ġimgha: l-istudju HPC2002)

Parametru tal-laboratorju	Firxa tat-tossiċità tal-WHO ¹	12-il ġimgha simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 ġimgha simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Kimika			
Amylase			
Grad 1	≥ 1.1 sa ≤ 1.5 x ULN	34 (11.9%)	8 (25.8%)
Grad 2	> 1.5 sa ≤ 2.0 x ULN	15 (5.2%)	2 (6.5%)
Grad 3	> 2.0 sa ≤ 5.0 x ULN	13 (4.5%)	3 (9.7%)
Lipase			
Grad 1	≥ 1.1 sa ≤ 1.5 x ULN	13 (4.5%)	1 (3.2%)
Grad 2	> 1.5 sa ≤ 3.0 x ULN	22 (7.7%)	3 (9.7%)
Grad 3	> 3.0 sa ≤ 5.0 x ULN	1 (0.3%)	1 (3.2%)
Grad 4	> 5.0 x ULN	1 (0.3%)	1 (3.2%)

¹ L-agħar toossiċità tal-WHO minn gradi 1 sa 4.
ULN (Upper Limit of Normal) = l-Oghla Limitu tan-Normal.

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

Ma kienx hemm differenza fil-emoglobina, newtrofili jew platelets bejn il-gruppi ta' trattament. Abnormalitajiet tal-laboratorju li nkixfu waqt it-trattament li għew osservati f'inċidenza oghla f'pazjenti trattati b'simeprevir milli f'pazjenti trattati bi placebo, peginterferon alfa u ribavirin huma mogħtija f'tabella 7.

Tabella 7: Anormalitajiet tal-laboratorju li jfinggu minhabba t-trattament osservati b'inċidenza akbar f'pazjenti li jkunu qed jirċievu simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (ġabra tal-istudji C208, C216 u HPC3007 ta' fażi 3; l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattamenti)

Parametru tal-laboratorju	Firxa tat-tossiċità tal-WHO ¹	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)
Kimika		
Alkaline phosphatase		
Grad 1	≥ 1.25 sa ≤ 2.50 x ULN	26 (3.3%)
Grad 2	> 2.50 sa ≤ 5.00 x ULN	1 (0.1%)
Iperbilirunemija		
Grad 1	≥ 1.1 sa ≤ 1.5 x ULN	208 (26.7%)
Grad 2	> 1.5 sa ≤ 2.5 x ULN	143 (18.3%)
Grad 3	> 2.5 sa ≤ 5.0 x ULN	32 (4.1%)
Grad 4	> 5.0 x ULN	3 (0.4%)

¹ L-agħar toossiċità tal-WHO minn gradi 1 sa 4.
ULN = (Upper Limit of Normal) Limitu Oghla tan-Normal.

Popolazzjonijiet speċjali ohra

Pazjenti koinfettati b'HIV-1

Il-profil ta' sigurtà ta' simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin huwa komparabbli bejn pazjenti infettati b' HCV ta' ġenotip 1 u bi u mingħajr koinfezzjoni ta' HIV-1.

Pazjenti Asjatiċi

Il-profil ta' sigurtà ta' OLYSIO 150 mg flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin fi studju ta' fażi 3 li sar f'pazjenti Asjatiċi fiċ-Ċina u fil-Korea t'Isfel huwa kumparabbli ma' pazjenti mhux Asjatiċi minn ġabra ta' popolazzjoni ta' fażi 3 minn studji globali, hlief għal frekwenzi oghla ta' każijiet ta' 'żieda fil-bilirubina fid-demm' (ara tabella 8).

Tabella 8: Każijiet ta' 'żieda fil-bilirubina fid-demm' osservati f'pazjenti Asjatiċi mill-istudju tal-fażi 3 HPC3005 versus il-ġabra ta' studji ta' fażi 3 C208, C216 u HPC3007 li kienu qed jirċievu simeprevir jew placebo flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament)

Żieda fil-bilirubina fid-demm'	Studju ta' fażi 3 f'pazjenti Asjatiċi		Ġabra ta' studji ta' fażi 3	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
Il-grad i kollha	67 (44.1%)	28 (18.4%)	58 (7.4%)	11 (2.8%)
Grad 3	10 (6.6%)	2 (1.3%)	16 (2.0%)	2 (0.5%)
Grad 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.3%)	0 (0%)
Waqfien marbut ma' dan	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)

Waqfien l-ghoti ta' simeprevir ma' peginterferon alfa u ribavirin, iż-żidiet fil-livelli ta' bilirubina diretta u indiretta generalment ma kinux assoċjati ma' zidiet fil-livelli ta' transaminases tal-fwied u ġew normali wara t-tmiem tat-trattament.

Indeboliment tal-fwied

L-esponiment ta' simeprevir huwa oghla b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Ġiet osservata xejra għal incidenza oghla ta' livelli oghla ta' bilirubina b'esponiment oghla ta' simeprevir fil-plażma. Da yn iż-żidiet fil-livelli ta' bilirubina ma kinux assoċjati ma' xi riżultat avvers fis-sigurtà tal-fwied. Madankollu, kien hemm rapporti ta' dikompens tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied waqt terapija ta' kombinazzjoni b'OLYSIO fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Ġiet irrappurtata incidenza oghla t'neħħija f'pazjenti b'fibrosi avvanzata li kienu qed jirċievu simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jipprova li monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza fil-bniedem dwar doża eċċessiva ta' simeprevir hi ristretta. F'individwi adulti li sa l-ihom li rċeew dozi waħdenin ta' 600 mg darba kuljum jew dozi sa 400 mg għal 5 ijiem, u f'pazjenti adulti infettati b'HCV li rċeew 200 mg darba kuljum għal 4 ġimghat, reazzjonijiet avversi kienu konsistenti ma' daww osservati fi studji kliniċi fid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 4.8).

M'hemmx antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' OLYSIO. F'każ ta' doża eċċessiva b'OLYSIO, huwa rakkomandat li jiġi mħaddma l-mizuri ta' appoġġ tas-soltu, u jiġi osservat l-istat kliniku tal-pazjent.

Simeprevir jintrabat b'mod qawwi mal-proteini, għalhekk huwa improbabli li d-dijalisi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' simeprevir (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali li jaġixxi direttament, Kodiċi ATC: J05AE14.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Simeprevir huwa impeditur speċifiku ta' HCV NS3/4A serine protease, li hu essenzjali għal replikazzjoni virali. F'analizi bijokimika, simprevir impedisxa l-attività proteolitika ta' ġenotip 1a u 1b ta' HCV NS3/4A proteases rikombinanti, b'valuri K_i medjani ta' 0.5 nM u 1.4 nM rispettivament.

Attività antivirali *in vitro*

Il-valuri medjani ta' EC_{50} u EC_{90} ta' simprevir kontra replikon ta' HCV ta' ġenotip 1b kienu 9.4 nM (7.05 ng/ml) u 19 nM (14.25 ng/ml) rispettivament. Replikons kimeriċi li jgħorru sekwenzi ta' NS3 derivati minn pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'HCV PI ta' ġenotip 1a u ġenotip 1b urew valuri ta' fold change medjan (FC) għal simprevir f' EC_{50} ta' 1.4 (N = 78) u 0.4 (N = 59) meta mqabbla mar-replikon ta' riferiment tal-ġenotip 1b, rispettivament. Izolati ta' ġenotip 1a u 1b b'linja bażi ta' polimorfizmu ta' Q80K irriżulta f'FC medjan għal EC_{50} ta' simprevir ta' 11 (N = 33) u 8.4 (N = 2) rispettivament. Il-medjan tal-valuri FC ta' simprevir kontra izolati tal-ġenotip 2 u l-ġenotip 3 fil-linja bażi kienu 25 (N = 4) u 1,014 (n = 2), rispettivament. Il-medjan tal-valuri FC ta' simprevir kontra izolati tal-ġenotip 4a, tal-ġenotip 4d u tal-ġenotipi 4 oħra fil-linja bażi kienu 0.5 (N = 38), 0.4 (N = 24), u 0.8 (N = 29), rispettivament. Il-preżenza ta' 50% serum uman naqqas l-attività ta' replikon ta' simprevir bi 2.4 darbiet. Il-kombinazzjoni *in vitro* ta' simprevir ma' interferon, ribavirin, inibituri ta' NS5A jew inibituri ta' NS5B għandhom effett addittiv jew sinergistiku.

Attività antivirali *in vivo*

Tagħrif ta' monoterapija għal terminu ta' żmien qas ta' simprevir minn studji C201 (ġenotip 1) u C202 (ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6) f'pazjenti li rċevew doża darba kuljum ta' 200 mg simprevir għal 7 ijiem qed jiġi preżentat f'tabella 9.

Tabella 9: Attività antivirali ta' monoterapija b'simeprevir 200 mg (studji C201 u C202)

Ġenotip	Bidla medja (SE) f'HCV RNA f'jum 7/8 ($\log_{10}$ IU/ml)
Genotip 1 (N = 9)	-4.18 (0.158)
Genotip 2 (N = 6)	-2.73 (0.71)
Genotip 3 (N = 8)	-0.04 (0.23)
Genotip 4 (N = 8)	-3.52 (0.43)
Genotip 5 (N = 7)	-2.19 (0.39)
Genotip 6 (N = 8)	-4.35 (0.29)

Reżistenza

Reżistenza f'kultura ċellulari

Reżistenza għal simprevir kienet ikkaratterizzata b'ċelluli li fihom replikon ta' HCV ta' ġenotip 1a u 1b. Sitta u disghin perċentwali ta' replikons ta' ġenotip 1 magħzula għal simprevir ġarrew sostituzzjoni waħda jew multipla ta' aċidi amminiċi ta' protease ta' NS3 fil-pożizzjonijiet 43, 80, 155, 156 u/jew 168 b'sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni NS3 ta' D168 tkun l-aktar waħda osservata (78%). Barra minn hekk, reżistenza għal simprevir kienet evalwata f'analizi ta' replikons ta' HCV ta' ġenotip 1a u 1b, permezz ta' mutanti diretti lejn is-sit u replikons kimeriċi li jgħorru sekwenzi ta' NS3 derivati minn izolati kliniċi. Sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi fil-pożizzjonijiet ta' NS3 ta' 43, 80, 122, 155, 156 u 168 naqqsu l-attività ta' simprevir *in vitro*. Sostituzzjonijiet bħal D168V jew A, u R155K kienu ġeneralment assoċjati ma' tnaqqis kbir fis-suxxetibilità ta' simprevir *in vitro*, (FC f' EC_{50} > 50), filwaqt li sostituzzjonijiet oħra bħal Q80K jew R, S122R, u D168E wrew reżistenza ta' livell baxx (FC f' EC_{50} bejn 2 u 50). Sostituzzjonijiet oħra bħal Q80G jew L, S122G, N jew T ma naqqsu l-attività ta' simprevir (FC f' EC_{50} ≤ 2) *in vitro*. Sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku fil-

pożizzjonijiet ta' NS3 80, 122, 155, u/jew 168, assoċjati ma' rezistenza ta' livell baxx għal simeprevir *in vitro* meta sehheh wahedhom, naqqsu l-attività ta' simeprevir b'aktar minn 50 darba meta kienu preżenti f'kombinazzjoni.

Reżistenza fi studji kliniċi

F'analizi ta' riżultati miġbura minn pazjenti trattati b'150 mg simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin li ma kisbux SVR fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' fażi 2b u fażi 3 (studji C205, C206, C208, C216, HPC3007), is-sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi li tfaċċaw fil-pożizzjonijiet ta' NS3 80, 122, 155 u/jew 168 kienu osservati f'180 mill-197 (91%) pazjent. Is-sostituzzjonijiet D168V u R155K wahedhom jew f'kombinazzjoni ma' mutazzjonijiet ohra f'dawn il-pożizzjonijiet kienu l-aktar frekwenti (ara tabella 10). Il-maġġoranza ta' dawn is-sostituzzjonijiet li tfaċċaw intwerew li jnaqqsu l-anti-HCV ta' simeprevir f'assaġġi ta' replikon fil-kultura ċellulari.

Skemi speċifiċi għas-sottotip ta' HCV ta' ġenotip 1 ta' sostituzzjonijiet b'aċidu amminiku bit-trattament b'simeprevir kienu osservati f'pazjenti li ma kisbux SVR. Pazjenti bi predominanza ta' HCV ta' ġenotip 1a kellhom R155K li kien qed jitfaċċa wahdu jew f'kombinazzjoni ma' sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku fl-NS3 fil-pożizzjonijiet 80, 122 u/jew 168, waqt li pazjenti b'ġenotip 1b ta' HCV kellhom ta' spiss sostituzzjoni ta' D168V li kienet qed titfaċċa (tabella 10). F'pazjenti b'ġenotip 1a ta' HCV b'linja bażi ta' sostituzzjoni ta' aċidu amminiku ta' Q80K, sostituzzjoni ta' R155K li tkun qed titfaċċa giet osservata b'mod ta' spiss fil-falliment.

Tabella 10: Sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku li jitfaċċaw waqt it-trattament f'riżultati miġbura mill-istudji ta' fażi 2 u fażi 3: pazjenti li ma kisbux SVR b'150 mg simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

Sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku li tfaċċaw f'NS3	Il-ġenotipi kollha ta' HCV N = 197 % (n)	Ġenotip 1a ¹ N = 116 % (n)	Ġenotip 1b N = 81 % (n)
Kull sostituzzjoni ta' NS3 f'pożizzjoni 43, 80, 122, 155, 156 jew 168 ²	91.4% (180)	94.8% (110)	86.4% (70)
D168E	15.7% (31)	14.7% (17)	17.3% (14)
D168V	31.0% (61)	10.3% (12)	60.5% (49)
Q80R ³	7.6% (15)	4.3% (5)	12.3% (10)
R155K	45.2% (89)	76.7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X ⁴	8.1% (16)	4.3% (5)	13.6% (11)
R155X+D168X ⁴	9.1% (18)	12.9% (15)	3.7% (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ⁵ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, R170T ⁵	Inqas minn 10%	Inqas minn 10%	Inqas minn 10%

¹ Jista' jinkludi itit pazjenti li mhumiex ġenotip 1a/1b ta' HCV.

² Wahdu jew f'kombinazzjoni ma' sostituzzjonijiet ohra (li jinkludu taħlitiet).

³ Sostituzzjonijiet li ġew osservati f'kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet ohra li qed jitfaċċaw f'wiehed jew aktar fil-pożizzjonijiet NS3 80, 122, 155 u/jew 168.

⁴ Pazjenti b'dawn il-kombinazzjonijiet huma wkoll inkluzi f'ringieli ohra li jiddeskrivu s-sostituzzjonijiet individwali. X jirrapreżenta aċidi amminiċi multipli. Mutazzjonijiet doppji jew tripli ohra kienu osservati bi frekwenzi aktar baxxi.

⁵ Żewġ pazjenti kellhom sostituzzjoni wahda qed titfaċċa ta' R170T.

Nota, sostituzzjonijiet ta' NS3 f'pożizzjoni 43 u 156 assoċjati ma' tnaqqis fl-attività ta' simeprevir *in vitro* ma ġewx osservati fi żmien ta' falliment.

Fl-istudju HPC3011 f'pazjenti infettati b'HCV bil-ġenotip 4, 28 minn 32 (88%) pazjent li ma kisbux SVR kellhom sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi qed jitfaċċaw fil-pożizzjonijiet ta' NS3 80, 122, 155 u/jew 168 (prinċipalment sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 168; 24 minn 32 [75%] pazjent), simili għas-sostituzzjonijiet osservati tal-aċidi amminiċi li tfaċċaw f'pazjenti infettati b'ġenotip 1.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti infettati b'HCV bil-ġenotip 1 ittrattati b'simeprevir flimkien ma' sofosbuvir (b'ribavirin jew minghajru) għal 12 jew 24 ġimgħa li ma kisbux SVR minhabba raġunijiet viroloġiċi u b'dejta disponibbli dwar sekwenzar kienu qed ifiġġu sostituzzjonijiet fl-aċidu amminiku ta' NS3 fil-pożizzjoni 168 u/jew kienet qed tfiġġ R155K: 5 minn 6 pazjenti fl-istudju HPC2002, pazjent wiehed minn 3 pazjenti fl-istudju HPC3017 u 11 minn 13-il pazjent fl-istudju HPC3018. Is-sostituzzjonijiet fl-aċidi amminiċi ta' NS3 li kienu qed ifiġġu kienu simili għal daww osservati f'pazjenti li ma kisbux SVR wara trattament b'simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Ma ġew osservati li kienu qed ifiġġu l-ebda sostituzzjonijiet fl-aċidi amminiċi ta' NS5B assoċjati ma' rezistenza għal sofosbuvir f'pazjenti li ma kisbux SVR wara trattament b'simeprevir flimkien ma' sofosbuvir (b'ribavirin jew minghajru) għal 12 jew 24 ġimgħa.

Persistenza ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza

Il-persistenza ta' sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku ta' NS3 rezistenti għal simeprevir ġew analizzati wara falliment ta' trattament.

Fl-analiżi ta' riżultati miġbura ta' pazjenti li rċevew 150 mg simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin fl-istudji bil-kontroll ta' fażi 2 u fażi 3, varjanti għal rezistenza għal simeprevir li jitfaċċa waqt it-trattament ma baqgħux jiġu osservati aktar f'90 mill-180 pazjent (50%) fi tmien l-istudji wara follow-up medjan ta' 28 ġimgħa (medda 0-70 ġimgħa). Fi 32 mit-48 pazjent (67%) b'D168V singolu li jitfaċċa u f'34 mis-66 (52%) pazjent b'R155K singolu li jitfaċċa, il-varjanti rispettivi li jitfaċċaw ma baqgħux jiġu osservati aktar fi tmiem l-istudju.

Tagħrif minn studju ta' segwitu ta' 3 snin f'pazjenti li ma kisbux SVR b'simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin fi studju preċedenti ta' fażi 2 jew fażi 3, wera li f'86% (37/43) ta' dawn il-pazjenti il-mutazzjonijiet li tfaċċaw fiż-żmien meta falla t-trattament fl-istudju preċedenti ma baqgħux jiġu osservati aktar wara segwitu medjan ta' 180 ġimgħa (medda minn 47-230 ġimgħa) (studju HPC3002).

L-impatt kliniku fuq perijodu ta' żmien twil tal-hruf jekk il-persistenza ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal simeprevir mhux magħruf.

Effett ta' polimorfiżmi ta' HCV fil-linja bażi fuq r-rispons għat-trattament.

L-analiżi saru sabiex tiġi mistharrġa r-rati ta' bejn is-sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku NS3/4A fil-linja bażi li jinsabu b'mod naturali (polimorfiżmi) u r-riżultati tal-analiżi.

Polimorfiżmi fil-linja bażi ta' NS3 fil-pożizzjonijiet 43, 80, 122, 155, 156 u/jew 168, assoċjati ma' tnaqqis fl-attività ta' simeprevir *in vitro* kienu ġeneralment mhux komuni (1.3%) f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV ta' ġenotip 1 (n = 2,007; gabra ta' studji ta' fażi 2 u fażi 3 b'simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin), bl-eċċezzjoni tas-sostituzzjoni Q80K f'pazjenti b'HCV tal-ġenotip 1a li dehret fi 30% tal-pazjenti b'HCV ta' ġenotip 1a u f'0.5% tal-pazjenti b'HCV tal-ġenotip 1b. Fl-Ewropa, il-prevalenza kienet inqas, 19% (73/377) f'pazjenti b'HCV tal-ġenotip 1a u 0.3% (3/877) ta' ġenotip 1b.

Il-polimorfizmu Q80K ma kienx osservat f'pazjenti b'infezzjoni bil-ġenotip 4.

Il-prevalenza ta' Q80K fil-linja bażi kienet assoċjata ma' rati aktar baxxi ta' SVR għal ġenotip 1a ta' HCV ittrattati b'simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (tabelli 19, 21, 22).

Rezistenza inkroċjata

Xi whud mis-sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku li tfaċċaw mat-trattament f'NS3 osservati f'pazjenti trattati b'simeprevir li ma kisbux SVR fl-istudji kliniċi (eż. R155K) ġew osservati li jnaqqsu l-attività ta' anti-HCV ta' teleprevir, boceprevir, u PIs oħra ta' NS3/4A. L-impatt ta' esponiment minn qabel għal simeprevir f'pazjenti li ma kisbux SVR fuq l-effikaċja ta' programmi ta' kura bażati fuq PIs għal HCV NS3/4A sussegwenti għadu ma ġiex stabbilit. M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja ta' simeprevir f'pazjenti bi storja medika ta' esponiment għal PIs ta' NS3/4A ta' telaprevir jew boceprevir.

Mhijiex mistennija rezistenza inkroċjata bejn sustanzi antivirali li jahdmu b'mod dirett li jkollhom mekkanizmi ta' azzjoni differenti. Varjanti rezistenti għal simeprevir studjati baqgħu suxxetibbli għal impedituri ta' polymerase nukleosidi u mhux nukleosidi rappreżentattivi ta' HCV, u impedituri ta' NS5A. Varjanti li jgħorru s-sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku li jgħibu magħhom suxxetibilità mnaqqsa għal impedituri ta' NS5A (L31F/V, Y93C/H), impedituri nukleoside ta' polymerase (S282T) u impedituri mhux nukleoside ta' polimerase (C316N, M414I/L, P495A) baqgħu suxxetibbli għal simeprevir *in vitro*.

Effikaċja klinika u sigurtà

Rispons viroloġiku miżmum (SVR -*sustained virologic response*) kien l-iskop finali primarju fl-istudji kollha u kien imfisser bħala RNA ta' HCV inqas mill-inqas limitu ta' kwantifikazzjoni (LLOQ - *lower limit of quantification*) li seta' jew li ma setax jitkejjel 12-il ġimgħa (SVR12) jew 24 ġimgħa (SVR24) wara t-tmiem ipplanat tat-trattament (studji C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 u HPC3011) jew wara t-tmiem attwali tat-trattament (studji HPC2014, HPC3017, HPC3018 u HPC3021) (LLOQ ta' 25 IU/ml u limitu li jista' jitkejjel ta' 15-il IU/ml, hlief fl-istudji HPC2014 u HPC3021 fejn LLOQ u l-limitu li seta' jitkejjel kienu 15-il IU/ml).

Pazjenti kellhom mard tal-fwied ikkompensat (li jinkludi ċirrozi), HCV RNA ta' miqas inqas 10,000 IU/ml, u istopatoloġija tal-fwied konsistenti ma' CHC (jekk kienet disponibbli).

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir

L-effikaċja ta' simeprevir (150 mg darba kuljum) bħala parti minn skema hiċisla minn interferon (sofosbuvir, 400 mg darba kuljum) ġiet iavalutata f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 jew 4, li qatt ma ħadu trattament qabel jew li kienu ħadu trattament qabel (wara terapija preċedenti abbażi ta' interferon) (tabella 11).

Tabella 11: Studji li saru b'simeprevir + sofosbuvir: popolazzjoni u sommarju tal-pjan tal-istudju

Studju ¹	Popolazzjoni	Numru ta' pazjenti rreġistrati	Sommarju tal-pjan tal-istudju
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fażi 3)	Ġenotip 1, li qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel ² , mingħajr ċirrozi	310	8 jew 12-il ġimgħa SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Fażi 3)	Ġenotip 1, qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel ² , b'ċirrozi kkompensata	103	12-il ġimgħa SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Fażi 2)	Ġenotip 1, qatt ma ħadu trattament qabel jew ma rrispondewx għat-trattament ³ , b'ċirrozi kkompensata jew mingħajr ċirrozi	167	12 jew 24 ġimgħa SMV + sofosbuvir, b'ribavirin jew mingħajru ⁴
HPC2014 (OSIRIS; Fażi 2)	Ġenotip 4, qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel ² , b'ċirrozi kkompensata jew mingħajr ċirrozi	63	<u>pazjenti mingħajr ċirrozi</u> : 8 jew 12-il ġimgħa SMV + sofosbuvir; <u>pazjenti b'ċirrozi</u> : 12-il ġimgħa SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Fażi 3)	Ġenotip 4, qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel ² , b'ċirrozi kkompensata jew mingħajr ċirrozi	40	12-il ġimgħa SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

- ¹ La l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, każwali, hlief għall-istudji HPC3018 u HPC3021 li kellhom fergha wahda, u studju HPC2014 li f'parti minnu l-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali.
- ² Jinkludu dawk li rkadew, u dawk li rrispondew b'mod parzjali jew ma rrispondewx bi trattament preċedenti b'interferon (pegilat jew mhux pegilat), b'ribavirin jew minghajru.
- ³ Għal trattament preċedenti b'peginterferon alfa u ribavirin.
- ⁴ Għoti ta' dozi ta' ribavirin darbtejn kuljum ibbażat fuq il-piż tal-ġisem, skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

Effikaċja f'pazjenti b'HCV tal-ġenotip 1

OPTIMIST-1 u OPTIMIST-2

Fl-istudji HPC3017 (OPTIMIST-1) u HPC3018 (OPTIMIST-2), il-pazjenti irċievew simeprevir + sofosbuvir għal 8 ġimghat (HPC3017 biss) jew 12-il ġimgha (HPC3017 u HPC3018) (ara tabella 11). Fl-istudju HPC3017, ġew irreġistrati pazjenti minghajr ċirrozi; fl-istudju HPC3018, ġew irreġistrati pazjenti b'ċirrozi (tabella 12).

Tabella 12: Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi (studji HPC3017 u HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Età (snin)		
medjan (firxa)	56 (19-70)	58 (29-69)
% akbar minn 65 sena	6%	6%
Sess maskili	55%	81%
Razza		
Bojod	80%	81%
Suwed/Amerikani Afrikani	18%	19%
Hispaniċi	16%	16%
BMI ≥ 30 kg/m ²	34%	40%
Medjan tal-livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi (log ₁₀ IU/ml)	6.8	6.8
Preżenza ta' ċirrozi		
l-ebda ċirrozi	100%	0%
b'ċirrozi	0%	100%
Storja ta' trattament qabel		
qatt ma ħadu trattament qabel	70%	49%
ħadu trattament qabel ¹	30%	51%
Ġenotip <i>IL28B</i>		
CC	27%	28%
mhux CC	73%	72%
Ġeno/sottotip ta' HCV u l-preżenza ta' polimorfizmu ta' Q80K fil-linja bażi f'HCV tal-ġenotip 1a		
HCV tal-ġenotip 1a	75%	70%
b'Q80K	41%	47%
HCV tal-ġenotip 1b	25%	30%

- ¹ Jinkludu dawk li rkadew, u dawk li rrispondew b'mod parzjali u ma rrispondewx wara trattament preċedenti b'interferon (pegilat jew mhux pegilat), b'ribavirin jew minghajru u pazjenti li ma jittollerawx interferon.

Ir-rata totali ta' SVR12 għal pazjenti minghajr ċirrozi li kienu qed jirċievu 8 ġimghat ta' simeprevir + sofosbuvir kien 83% (128/155); il-pazjenti kollha li ma kisbux SVR12 kellhom rikaduta virali (17%; 27/155). Ir-rati ta' rispons ta' pazjenti b'ċirrozi jew minghajrha li rċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir qed jintwerew f'tabella 13.

Tabella 13: Riżultat tat-trattament f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1 li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir (studji HPC3017 u HPC3018)

Riżultat tat-trattament	Pazjenti minghajr ċirrozi N = 155 % (n/N)	Pazjenti b'ċirrozi N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Riżultat għal pazjenti minghajr SVR12		
Falliment waqt it-trattament ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Rikaduta virali ³	3% (4/154)	13% (13/99)
Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula		
Storja ta' trattament preċedenti		
qatt ma ħadu trattament	97% (112/115)	88% (44/50)
ħadu trattament qabel ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
Ġeno/sottotip ta' HCV u l-preżenza ta' polimorfiżmu ta' Q80K fil-linja bażi f'HCV tal-ġenotip 1a		
Ġenotip 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
b'Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
minghajr Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Ġenotip 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

¹ Rata ta' kontroll superjuri versus dik storika (rati storici approvati ta' SVR ta' kombinazzjonijiet approvati ta' trattamenti ta' antivirali li jahdmu b'mod dirett flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin).

² Mit-3 pazjenti b'falliment waqt it-trattament, 2 pazjenti kellhom progress virali u pazjent wieħed waqqaf it-trattament kmieni minhabba avveniment avvers.

³ Rati ta' rikaduta virali huma kkalkulati b'denominatur ta' pazjenti b'RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel (jew li ma ġiex ikkonfermat li seat' jkejjel) f'EOT.

⁴ Jinkludu dawk li rkadew, u dawk li rrispondew b'mod parzjali jew ma rrispondewx wara trattament preċedenti b'interferon (pegilat jew mhux pegilat), b'ribavirin jew minghajr.

COSMOS

Fl-istudju HPC2002 (COSMOS), pazjenti li ma kellhomx ripons preċedenti għat-trattament b'punteġġ ta' fibrozi METAVIR ta' F0-F2, jew pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel u dawk li ma kellhomx ripons preċedenti għat-trattament b'punteġġ ta' fibrozi METAVIR ta' F3-F4 u mard kumpensat tal-fwied irċievew simeprevir + sofosbuvir, b'ribavirin jew minghajr, għal 12 jew 24 ġimgha (ara tabella 11). Il-167 pazjent irregistrati kellhom medjan ta' età ta' 57 sena (firxa minn 27 sa 70 sena; b'5% aktar minn 65 sena); 64% kienu ngiel; 81% kienu Bojod, 19% kienu Suwed jew Amerikani Afrikani, u 21% kienu Hispaniċi; 37% kellhom BMI ≥ 30 kg/m²; il-livell medjan ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi kien 6.7 log₁₀ IU/ml; 75% ma kellhom l-ebda ċirrozi (punteġġ ta' fibrozi METAVIR F0-3) u 25% kellhom ċirrozi (punteġġ ta' fibrozi METAVIR F4); 78% kellhom HCV tal-ġenotip 1a li minnhom 45% kellhom Q80K fil-linja bażi, u 22% kellhom HCV tal-ġenotip 1b; 86% kellhom alleli *IL28B* mhux CC (CT jew TT); 76% ma kinux irrispondew għal trattament preċedenti b'peginterferon alfa u ribavirin, u 24% ma kinux ħadu trattament qabel.

Tabella 14 turi r-rati ta' rispons għal pazjenti minghajr ċirrozi (punteġġi F0-3 ta' METAVIR) li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir b'ribavirin jew minghajr; l-estensjoni tat-trattament għal 24 ġimgha ma żiditx ir-rati ta' rispons meta mqabbla ma' 12-il ġimgha ta' trattament. L-użu ta' ribavirin u l-istat ta' trattament preċedenti (dawk li qatt ma ħadu u dawk li ma rrispondewx għal trattament qabel) m'affetwax ir-riżultat tat-trattament. Ir-rata totali ta' SVR12 kienet tixxiebah f'pazjenti li kienu qed jirċievu simeprevir + sofosbuvir b'ribavirin jew minghajr. Ir-rati ta' rispons għal pazjenti b'ċirrozi (punteġġ F4 ta' METAVIR) li kienu qed jirċievu 12 jew 24 ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir qed jintwerew f'tabella 15.

Tabella 14: Riżultat tat-trattament f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1 minghajr ċirrozi li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir, b'ribavirin jew minghajru (studju HPC2002)

Riżultat tat-trattament	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Riżultat għal pazjenti minghajr SVR12		
Falliment waqt it-trattament	0% (0/21)	0% (0/43)
Rikaduta virali ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

¹ Rati ta' rikaduta virali huma kkalkulati b'denominatur ta' pazjenti b'RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel f'EOT u b'mill-inqas valutazzjoni ta' segwitu waħda ta' RNA ta' HCV.

Tabella 15: Riżultat tat-trattament f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1 b'ċirrozi li kienu qed jirċievu 12 jew 24 ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir, b'ribavirin jew minghajru (studju HPC2002)

Riżultat tat-trattament	12-il ġimgha		24 ġimgha	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Riżultat għal pazjenti minghajr SVR12				
Falliment waqt it-trattament ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Rikaduta virali ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ Il-pazjenti wieħed li kellu falliment waqt it-trattament waqqaf it-trattament kmieni minhabba avveniment avvers.

² Rati ta' rikaduta virali huma kkalkulati b'denominatur ta' pazjenti b'RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel f'EOT u b'mill-inqas valutazzjoni ta' segwitu waħda ta' RNA ta' HCV.

Effkaċja fl-adulti b'HCV tal-ġenotip 1

Fl-istudju HPC2014 (OSIRIS), il-pazjenti irċiew simeprevir + sofosbuvir għal 8 ġimghat (pazjenti minghajr ċirrozi) jew 12-il ġimgha (pazjenti b'ċirrozi jew minghajrha) (ara tabella 11). It-63 pazjent irreġistrati fl-istudju kellhom medjan tal-età ta' 51 sena (firxa minn 24 sa 68 sena; bi 2% li kellhom aktar minn 65 sena); 54% kienu rġiel; 43% kellhom BMI ≥ 30 kg/m²; il-livell medjan ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi kien 6.01 log₁₀ IU/ml; 37% kellhom ċirrozi; 30% kellhom HCV tal-ġenotip 4a, u 56% HCV tal-ġenotip 4b jew 4d; 79% kellhom alleli *IL28B* mhux CC (CT jew TT); 52% ma kinux ħadu trattament qabel, u 48% kienu ħadu trattament qabel.

Fl-istudju HPC2021 (PLUTO), il-pazjenti irċiew simeprevir + sofosbuvir għal 12-il ġimgha (ara tabella 11). L-40 pazjent irreġistrati fl-istudju kellhom medjan tal-età ta' 51 sena (firxa minn 29 sa 69 sena; bi 5% li kellhom aktar minn 65 sena); 73% kienu rġiel; 18% kellhom BMI ≥ 30 kg/m²; il-livell medjan ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi kien 6.35 log₁₀ IU/ml; 18% kellhom ċirrozi; 25% kellhom HCV tal-ġenotip 4a, u 73% kellhom HCV tal-ġenotip 4d; 85% kellhom alleli *IL28B* mhux CC (CT jew TT); 33% ma kinux ħadu trattament qabel, u 68% kienu ħadu trattament qabel.

Ir-rata totali ta' SVR12 għall-pazjenti minghajr ċirrozi li kienu qed jirċievu 8 ġimghat ta' simeprevir + sofosbuvir kienet 75% (15/20); il-pazjenti kollha li ma kisbux SVR12 kellhom rikaduta virali (25%; 5/20). Il-pazjenti kollha b'ċirrozi jew minghajrha li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir kisbu SVR12 (tabella 16).

Tabella 16: Riżultat tat-trattament f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 4 li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir + sofosbuvir (studji HPC2014 u HPC3021)

Riżultat tat-trattament	Studju HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studju HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
mingħajr ċirrożi	100% (20/20)	100% (33/33)
b'ċirrożi	100% (23/23)	100% (7/7)

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

L-effikaċja ta' simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin giet ivvalutata f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 jew 4, b'infezzjoni ta' HIV-1 flimkien magħha jew mingħajrha, li qatt ma ħadu trattament qabel jew li kienu ħadu trattament qabel (wara trattament preċedenti abbażi ta' interferon) (tabelli 17 u 18).

Tabella 17: Studji li saru b'simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: popolazzjoni u sommarju tal-pjan tal-istudju

Studju ¹	Popolazzjoni	Numru ta' pazjenti rreġistrati	Sommarju tal-pjan tal-istudju
C208 - C216 (QUEST-1 u QUEST-2; Fażi 3)	Ġenotip 1, pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel, b'ċirrożi kkompensata jew mingħajr ċirrożi	785	12-il ġimgha ta' SMV + peg-IFN-alfa + RBV, segwiti minn 12 jew 36 ġimgha peg-IFN-alfa + RBV ³ ;
HPC3007 (PROMISE; Fażi 3)	Ġenotip 1, daww li rkadew qabel ² , b'ċirrożi kkompensata jew mingħajr ċirrożi	393	grupp ta' kontroll: 48 ġimgha ta' placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C206 (ASPIRE; Fażi 2)	Ġenotip 1, pazjenti li ħadu trattament qabel ⁴ , b'ċirrożi kkompensata jew mingħajr ċirrożi	462	12, 24 jew 48 ġimgha ta' SMV flimkien ma' 48 ġimgha peg-IFN-alfa + RBV; grupp ta' kontroll: 48 ġimgha ta' placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Fażi 3)	Ġenotip 1, pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel ⁴ , b'infezzjoni ta' HCV/HIV-1 fl-istess waqt, b'ċirrożi kkompensata jew mingħajr ċirrożi	106	<u>pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel jew daww li qabel kienu rkadew mingħajr ċirrożi:</u> 12-il ġimgha ta' SMV + peg-IFN-alfa + RBV, segwiti minn 12 jew 36 ġimgha ta' peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>pazjenti li ma kinux irrispondew għat-trattament qabel (daww li rrispondew b'mod parzjali u daww li ma rrispondewx) mingħajr ċirrożi u l-pazjenti kollha li qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel b'ċirrożi:</u> 12-il ġimgha ta' SMV + peg-IFN-alfa + RBV, segwiti minn 36 ġimgha ta' peg-IFN-alfa + RBV

HPC3011 (RESTORE; Faži 3)	Ġenotip 4, pazjenti li qatt ma hadu trattament qabel jew hadu trattament qabel ⁴ , b'ċirroži kkumpensata jew minghajr ċirroži	107	<u>Pazjenti li qatt ma hadu trattament qabel jew daww li rkadew qabel:</u> 12-il ġimgha ta' SMV + peg-IFN-alfa + RBV, segwiti minn 12 jew 36 ġimgha ta' peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>pazjenti li ma' kinux irrispondew qabel (daww li rrispondew b'mod parzjali u daww li ma rrispondewx):</u> 12-il ġimgha SMV + peg-IFN-alfa + RBV, segwiti minn 36 ġimgha ta' peg-IFN-alfa + RBV
---------------------------------	--	-----	---

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (dozi ta' ribavirin mogħtija darbtejn kuljum ibbażati fuq il-piż tal-
għisem, skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin); SMV = simeprevir.

¹ La l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, każwali, kkontrollati bi placebo u lief
għall-istudji C212 u HPC3011 fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, u
kellhom fergħa wahda.

² Irkadew wara terapija preċedenti abbażi ta' interferon.

³ It-tul ta' żmien totali ta' trattament b'peg-IFN-alfa u RBV kien iġġwidat mir-rispons. It-tul ta' żmien totali ta'
trattament ippjanat għal HCV kien ta' 24 ġimgha jekk kienu ssodisfati l-kriterji ta' terapija waqf il-trattament iddefiniti
bi protokoll u gwidati mir-rispons li ġejjin: RNA ta' HCV < 25 IU/ml li seta' jew ma setax jitkejjel f'ġimgha 4 U
HCV ta' RNA li ma setax jitkejjel f'ġimgha 12. Kienu wżati regoli ta' twaqqif tat-trattament għat-terapija ta' HCV biex
jiġi aċċertat li pazjenti b'rispons virologiku mhux adegwat waqt it-trattament iwaqqf il-trattament f'hin xieraq.

⁴ Jinkludu daww li rkadew, daww li rrispondew b'mod parzjali u daww li ma rrispondewx għal trattament preċedenti
b'peginterferon u ribavirin.

**Tabella 18: Studji li saru b'simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: demografika u
karatteristiċi fil-linja bażi**

	C208 u C216 miġbura flimkien N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Età (snin)					
medjan (firxa)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% akbar minn 65 sena	2%	3%	3%	2%	5%
Sess maskili	56%	66%	67%	85%	79%
Razza					
Bojod	91%	94%	93%	82%	72%
Suwed/Amerikani	7%	3%	5%	14%	28%
Afrikani	1%	2%	2%	1%	-
Asjatiċi					
Hispaniċi	17%	7%	-	6%	7%
BMI ≥ 30 kg/m ²	23%	26%	25%	12%	14%
Livelli ta' RNA ta' HCV > 800,000 IU/ml	78%	84%	86%	86%	60%
Punttegħ ta' fibrozi METAVIR					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
Ġenotip <i>IL28B</i>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
Ġeno/sottotip ta' HCV u l-preżenza ta' polimorfizmu ta' Q80K fil-linja bażi f'HCV tal-ġenotip 1a					

HCV ġenotip 1a	48%	42%	41%	82%	-
b'Q80K	34%	31%	27%	34%	-
HCV ġenotip 1b	51%	58%	58%	17%	-
HCV ġenotip 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
Storja ta' trattament preċedenti					
qatt ma ħadu trattament	100%	-	-	50%	33%
ħadu trattament qabel ²	-	100%	40%	14%	21%
kienu rkadew qabel	-	-	35%	9%	9%
kienu rrispondew	-	-	25%	26%	37%
b'mod parzjali għat-	-	-	-	-	-
trattament qabel	-	-	-	-	-
ma rrispondewx għat-	-	-	-	-	-
trattament qabel	-	-	-	-	-

¹ pazjenti infettati b'HCV/HIV-1 fl-istess waqt.

² Kienu ħadu trattament preċedenti b'peginterferon u ribavirin.

Effikaċja f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 li qatt ma ħadu trattament qabel
Fl-istudji C208 (QUEST-1) u C216 (QUEST-2), pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel rċew simeprevir (150 mg darba kuljum) + peginterferon alfa + ribavirin għal 12-il ġimgħa, segwiti minn 12 jew 36 ġimgħa addizzjonali ta' peginterferon alfa + ribavirin (ara tabelli 17 u 18). Fl-istudju C208, il-pazjenti kollha rċew peginterferon alfa-2a; fl-istudju C216, 69% tal-pazjenti rċew peginterferon alfa-2a u 31% rċew peginterferon alfa-2b.

Tabella 19 turi r-rati ta' rispons f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1 li ma kinux ħadu trattament qabel.

Tabella 19: Ir-rizultati ta' trattament f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1 li qatt ma ħadu trattament qabel (tagħrif miġbur minn studji C208 u C216)

Rizultat tat-trattament	simeprevir + peginterferon + ribavirin N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin N = 264 % (n/N)
SVR12 totali	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Rizultati għal pazjenti mingħajr SVR12		
Falliment waqt it-trattament	8% (42/521)	33% (87/264)
Rikaduta virali ²	11% (51/470)	23% (39/172)
Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula		
Punteġġ ta' fibrozi METAVIR		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
Ġenotip 1a		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TI	61% (47/77)	21% (8/38)
Geno/sottotip ta' HCV u l-preżenza ta' polimorfizmu ta' Q80K f'HCV tal-ġenotip 1a		
Ġenotip 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
b'Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
mingħajr Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Ġenotip 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0.001.

² Rati ta' rikaduta virali huma kkalkulati b'denominatur ta' pazjenti b'RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel f'EOT attwali. Jinkludi 4 pazjenti ttrattati b'simeprevir li kellhom rikaduta wara SVR12.

Tmienja u tmenin fil-mija (459/521) tal-pazjenti trattati b'simeprevir kienu elegibbli għal tul ta' żmien totali ta' trattament ta' 24 ġimgħa; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet 88%. Disgħa u sebghin

fil-mija (404/509) tal-pazjenti trattati b'simeprevir kellhom RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel f'gimgha 4; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet 90%. Il-proporzjon ta' pazjenti trattati b'simeprevir b'RNA ta' HCV < 25 IU/ml li setgħet titkejjel f'gimgha 4 kien ta' 14% (70/509); 67% kisbu SVR12.

Fil-gabra ta' analiżi mill-istudji C208 u C216, 69% (58/84) tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir infettati b'HCV tal-ġenotip 1a b'polimorfizmu Q80K fil-linja bażi kienu eligibbli għat-tul ta' żmien totali ta' trattament ta' 24 ġimgha; f'dawn il-pazjenti ir-rata ta' SVR12 kienet 78%. Hamsa u sittin fil-mija (53/81) tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir infettati b'HCV tal-ġenotip 1a b'polimorfizmu Q80K kellhom RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel f'gimgha 4; f'dawn il-pazjenti ir-rata ta' SVR12 kienet 79%.

Ir-rati ta' SVR12 kienu statistikament b'mod sinifikanti oghla għal pazjenti li kienu qed jirċievu simeprevir ma' peginterferon alfa-2a jew peginterferon alfa-2b u ribavirin (88% u 78%, rispettivament) meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo ma' peginterferon alfa-2a jew peginterferon alfa-2b u ribavirin (62% u 42% rispettivament) (studju C216).

Effikaċja f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 li kienu ħadu trattament qabel.

FL-istudju HPC3007 (PROMISE), pazjenti li rkadew wara li kienu rċievew terapija preċedenti abbażi ta' IFN irċievew simeprevir (150 mg darba kuljum) + peginterferon alfa-2a + ribavirin għal 12-il ġimgha, segwiti minn 12 jew 36 ġimgha addizzjonali ta' peginterferon alfa-2a + ribavirin (ara t-tabelli 17 u 18).

FI-istudju C206 (ASPIRE), pazjenti li fallew terapija preċedenti b'peg-IFN/RBV irċievew 12, 24 jew 48 ġimgha ta' simeprevir (100 mg jew 150 mg darba kuljum) minn ma' 48 ġimgha ta' peginterferon alfa-2a + ribavirin (ara t-tabelli 17 u 18).

Tabella 20 turi r-rati ta' rispons fil-pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 li kienu ħadu trattament qabel. Tabella 21 turi r-rati ta' SVR għal sottogruppi magħżula għall-istudju HPC3007.

Tabella 20: Riżultat tat-trattament f'pazjenti infettati b'HCV bil-ġenotip 1 li kienu ħadu trattament qabel¹ (studji HPC3007 u C206)

Riżultat tat-Trattament	Studju HPC3007		Studju C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12-il ġimgha % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
Dawk li qabel irkadew	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Dawk li qabel rrispondew b'mod parzjali	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Dawk li qabel ma rrispondewx	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR				
Falliment waqt it-trattament				
Dawk li qabel irkadew	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Dawk li qabel rrispondew b'mod parzjali	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Dawk li qabel ma rrispondewx	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Rikaduta virali⁴				
Dawk li qabel irkadew	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)

Dawk li qabel rrispondew b'mod parzjali	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Dawk li qabel ma rrispondewx	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Kienu hađu trattament preċedenti b'peginterferon u ribavirin.

² SVR: SVR12 għall-istudju HPC3007 u SVR24 għall-istudju C206.

³ $p < 0.001$.

⁴ Rati ta' rikaduta virali huma kkalkulati b'denominatur ta' pazjenti b'RNA ta' HCV li ma tkunx tista' titkejjel f'EOT u b'mill-inqas valutazzjoni ta' segwitu waħda tal-RNA ta' HCV. L-istudju HPC3007: jinkludi 5 pazjenti ttrattati b'simeprevir li kellhom rikaduta wara SVR12.

Tabella 21: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula (studju HPC3007)

Sottogrupp	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
Punteġġ ta' fibrozi METAVIR		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Ġenotip <i>IL28B</i>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
Ġeno/sottotip ta' HCV u l-preżenza ta' polimorfizmu ta' Q80K f'HCV tal-ġenotip 1a		
Ġenotip 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
b'Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
mingħajr Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Ġenotip 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Fl-istudju HPC3007, 93% (241/260) tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir kienu eliġibbli għat-tul ta' żmien totali ta' trattament ta' 24 ġimgħa; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet 83%. Sebgha u sebghin fil-mija (200/259) tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir kellhom RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel f'ġimgħa 4; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet 87%. Il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'simeprevir b'RNA ta' HCV < 25 IU/ml li setgħet titkejjel f'ġimgħa 4 kien ta' 18% (47/259); 60% kisbu SVR12.

Fl-istudju HPC3007, 86% (24/30) tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir infettati b'HCV tal-ġenotip 1a b'polimorfizmi Q80K fil-linja bażi kienu eliġibbli għat-tul ta' żmien totali ta' trattament ta' 24 ġimgħa; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet 58%. Hamsa u erbghin fil-mija (13/29) tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir infettati b'HCV tal-ġenotip 1a b'polimorfizmu Q80K kellhom RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel f'ġimgħa 4; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet 77%.

L-effikaċja f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 flimkien ma' infezzjoni tal-HIV-1

Fl-istudju C212, pazjenti b'infezzjoni tal-HIV-1 flimkien ma' HCV li qatt ma kienu hađu trattament qabel jew li fallaw terapija preċedenti b'peg-IFN/RBV irċievew simeprevir (150 mg darba kuljum) + peginterferon alfa-2a + ribavirin għal 12-il ġimgħa, segwiti minn 12 jew 36 ġimgħa addizzjonali ta' peginterferon alfa-2a + ribavirin (ara tabelli 17 u 18). Tmienja u tmenin fil-mija (n = 93) tal-pazjenti kienu fuq terapija għall-HIV, l-iktar komuni b'2 NRTI's + raltegravir. Il-medjan tal-ghadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi f'pazjenti li kienu fuq terapija antiretrovirali attiva hafna (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) kien ta' 561×10^6 ċelluli/ml (medda: $275\text{--}1,407 \times 10^6$ ċelluli/ml).

Tabella 22 turi r-rati ta' rispons f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1 flimkien ma' infezzjoni ta' HIV-1.

Tabella 22: Ir-riżultat tat-trattament f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 1 flimkien ma' infezzjoni ta' HIV-1 (studju C212)

Riżultat tat-trattament	Pazjenti li ma hadux trattament qabel N = 53 % (n/N)	Pazjenti li rkadew qabel N = 15 % (n/N)	Pazjenti li rrispondev b'mod parzjali qabel N = 10 % (n/N)	Pazjenti li ma rrispondevx preċedentement N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR12				
Falliment waqt it-trattament	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Irkadar virali ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula				
Punteġġ ta' fibrozi METAVIR				
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)
Ġenotip IL28B				
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)
Ġeno/sottotip ta' HCV u l-preżenza ta' polimorfiżmu ta' Q80K f'HCV tal-ġenotip 1a				
Ġenotip 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
b'Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
mingħajr Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Ġenotip 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0.001 imqabbel ma' kontroll storiku ta' peginterferon alfa u ribavirin.

² Rati ta' rikaduta virali b'denominatur ta' pazjenti ta' RNA ta' HCV li ma setax jitlejja f'EOT attwali u b'mill-inqas valutazzjoni ta' segwitu waħda ta' RNA ta' HCV. Imbuz persuna waħda li ma rrispondietx għat-trattament preċedenti li kellha rikaduta wara SVR12, li kienet meqjusa li kellha infezzjoni ta' HCV mill-ġdid (abbażi ta' analiżi filoġenetika).

Disgħa u tmenin fil-mija (54/61) ta' pazjenti trattati b'simeprevir mingħajr ċirrosi li ma ngħatawx trattament qabel u li kienu rkadew kienu eleggibbli għal trattament ta' 24 ġimgha; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet ta' 87%. Wieħed u sebghin fil-mija (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) u 36% (10/28) ta' pazjenti li ngħataw simeprevir li ma kinux ngħataw kura qabel, li kienu rkadew qabel, li rrispondev b'mod parzjali qabel u li ma kienu rrispondev xejn kellhom HCV RNA li ma ġiex osservat f'ġimgha 4. F'dawn il-pazjenti r-rati ta' SVR12 kienu 89%, 93%, 75% u 90%, rispettivament.

Żewġ pazjenti kellhom falliment viroloġiku mfisser kif ikkonfermat b'HIV-1 RNA ≥ 200 kopji/ml wara < 50 kopji/ml preċedentement; dawn il-fallimenti sehhew 36 u 48 ġimgha wara tmiem it-trattament b'simeprevir.

Effikaċja f'pazjenti b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 4

Fl-istudju HPC3011 (RESTORE), pazjenti li qatt ma kienu hadu trattament qabel jew li kienu fallw terapija preċedenti b'peg-IFN/RBV irċiew simeprevir (150 mg darba kuljum) + peginterferon alfa-2a + ribavirin għal 12-il ġimgha, segwiti minn 12 jew 36 ġimgha addizzjonali ta' peginterferon alfa-2a + ribavirin (ara t-tabelli 17 u 18).

Tabella 23 turi r-rati ta' rispons f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 4.

Tabella 23: Ir-riżultat tat-trattament f'pazjenti infettati b'HCV tal-ġenotip 4 (studju HPC3011)

Riżultat tat-trattament	Pazjenti li ma hadux trattament qabel N = 35 % (n/N)	Pazjenti li kienu rkadew qabel N = 22 % (n/N)	Pazjenti li rrispondev b'mod parzjali qabel N = 10 % (n/N)	Pazjenti li ma rrispondevx qabel N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Riżultat għal pazjenti minghajr SVR12				
Falliment waqt it-trattament	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Rikaduta virali ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula				
Punteġġ ta' fibrozi METAVIR				
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)
Ġenotip <i>IL28B</i>				
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 Rati ta' rikaduta virali huma kkalkulati b'denominatur ta' pazjenti b'RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel (jew ma kienx konfermat li seta' jitkejjel) f'EOT attwali.

Disa' u tmenin fil-mija (51/57) ta' pazjenti trattati b'simeprevir li ma kinux ikkurati qabel u li kienu rkadew qabel kienu eliġibbli għal żmien totali ta' trattament ta' 24 ġimgha; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet ta' 94%. Tmenin fil-mija (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) u 49% (19/39) ta' pazjenti trattati b'simeprevir li ma kinux kurati qabel, pazjenti li rkadew qabel, pazjenti li rrispondev b'mod parzjali qabel u li ma rrispondev xejn qabel, rispettivament, kellhom HCV RNA f'ġimgha 4 li ma ġiex osservat. F'dawn il-pazjenti r-rati ta' SVR kienu 96%, 94%, 100% u 68% rispettivament.

Ir-rati ta' progress virali kienu 24% (11/45), 20% (5/25) u 11% (4/36) f'pazjenti b'ġenotip 4a, 4d u 4/ohrajn, rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din id-differenza fir-rati ta' progress virali mhix magħrufa.

Studju Klinikali li jeżamina l-intervall QT

L-effett ta' simprevir 150 mg darba kuljum u 350 mg darba kuljum għal 7 ijiem fuq l-intervall QT kien evalwat fi studju taż-żewġi, double-blind, bil-placebo bħala kontroll u b'kontroll pozittiv (moxifloxacin 400 mg darba kuljum), inkroċjat f'4 modi fuq 60 individwu b'saħħtu. Ma ġew osservati l-ebda bidliet ta' valur fl-intervall QTc jew bid-doża rakkomandata ta' 150 mg darba kuljum jew bid-doża supratherapeutika ta' 350 mg darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji l-O, Y SIO f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika minn 3 snin sa inqas minn 18-il sena fit-trattament ta' epatite C virali kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' simprevir ġew evalwati f'individwi adulti b'saħħithom f'pazjenti adulti infettati b'HCV. L-esponiment ta' simprevir fil-plażma (AUC) f'pazjenti infettati b'HCV kien ta' darbtejn jew 3 darbiet oghla meta mqabbel ma' dak osservat f'individwi b'saħħithom. C_{max} u AUC ta' simprevir fil-plażma kienu simili waqt l-ghoti kongunt ta' simprevir ma' peginterferon alfa u ribavirin meta mqabbel mal-ghoti ta' simprevir wahdu.

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' simeprevir wara għoti ta' doża orali waħda ta' 150 mg ta' simeprevir f'kondizzjonijiet mhux ta' sawm kienet ta' 62% Il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) kienu ġeneralment miksuba bejn 4 sa 6 sigħat wara d-doża.

Esperimenti *in vitro* b'ċelluli umani ta' Caco-2 kienu jindikaw li simeprevir huwa sottostrat ta' P-gp.

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment.

Meta mqabbel mat-teħid mingħajr ikel, l-għoti ta' simeprevir ma' ikel f'individwi b'saħħithom zied l-AUC b'61% wara ikla b'kontenut għoli ta' xaham, u kaloriji (928 kcal) u b'69% wara fatra kalorifika normali (533 kcal), u dewwem l-assorbiment b'siegha u siegha u nofs (1.5 sigħat), rispettivament.

Simeprevir għandu jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 4.2). It-tip ta' ikel ma jaffettwax l-esponiment għal simeprevir.

Distribuzzjoni

Simeprevir jinrabat b'mod estensiv ma' proteini fil-plażma (> 99.9%), prinċipalment tal-albumina u, sa ċertu punt, ma' alfa-1-acid glycoprotein. L-irbit mal-proteina tal-plażma ma jgħix mibdul b'mod validu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Bijotrasformazzjoni

Simeprevir huwa metabolizzat fil-fwied. Esperimenti *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied uman indikaw li simeprevir jiġi prinċipalment metabolizzat b'mod ossidattiv bis-sistema epatika ta' CYP3A4. L-involvement ta' CYP2C8 u CYP2C19 ma jistax jiġi eskluż minn peditturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jżidu b'mod sinifikanti l-esponiment ta' simeprevir fil-plażma, filwaqt li sensibilizzaturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-esponiment ta' simeprevir. Simeprevir ma jissensibillax CYP1A2 jew CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir mhux impeditur klinikament rilevanti tal-attività enzimatika ta' cathepsin A.

Esperimenti *in vitro* juru li simeprevir huwa sottostrat għat-trasportaturi P-glycoprotein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 u OATP2B1 tal-medicina. Simeprevir jimpedixxi t-trasportaturi OATP1B1/3 u NTCP ta' assorbiment u t-trasportaturi P-gp/MDK, MRP2, BCRP u BSEP ta' effluss. OATP1B1/3 u MRP2 huma involuti fit-trasport ta' bilirubina u barra minn epatoċiti. Simeprevir ma jinibixxi OCT2 *in vitro*.

Wara għoti orali waħda ta' 200 mg 14 C-simeprevir lil individwi b'saħħithom, il-maġġoranza tar-radjoattività fil-plażma (s. 98%) ingħata kont dwarhom bħala l-medicina mhux mibdula u parti żgħira tar-radjoattività fil-plażma kienet relatata ma' metaboliti (ebda wieħed ma kienu metaboliti prinċipali). Il-metaboliti identifikati fl-ippurgar kienu fformati permezz tal-ossidazzjoni tal-mojjetà makroċiklika jew moijetà aromatika jew it-tnejn u b'O-demetilazzjoni segwiti minn ossidazzjoni.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' simeprevir isseħħ permezz tal-eliminazzjoni biljari. It-tnehhija mill-kliewi jilgħab rwol importanti fl-eliminazzjoni tiegħu. Wara għoti orali waħda ta' 200 mg 14 C-simeprevir lil individwi b'saħħithom, medja ta' 91% tar-radjoattività totali kienet irkuprata fl-ippurgar. Inqas minn 1% tad-doża amministrata kienet irkuprata fl-urina. Kien hemm medja ta' 31% ta' simeprevir mhux mibdul fl-ippurgar tad-doża amministrata.

Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' simeprevir kienet ta' 10 sa 13-il siegha f'individwi b'saħħithom u 41 siegha f'pazjenti infettati b'HCV li rċewew 200 mg simeprevir.

Linearità/nuqqas ta' linearità

C_{max} tal-plażma u ż-żona ta' taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma mal-hin (area under curve, AUC) żdiedu aktar mill-proporzjon tad-doża wara doži multipli ta' bejn 75 mg u 200 mg darba kuljum, b'akkumulazzjoni sseħħ wara dożagġ ripetut. L-istadju fiss intlaħaq wara 7 ijiem ta' dożagġ li ngħata darba kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani ('il fuq minn 65 sena)

Hemm taghrif limitat dwar l-użu ta' simeprevir f'pazjenti akbar minn 65 sena. L-età (18-il sena-73 sena) ma kellha l-ebda effett klinikament validu fuq il-farmakokinetiċi ta' simeprevir abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (n = 21, età taht 65 sena) ta' pazjenti infettati b'HCV trattati b' simeprevir. L-ebda aġġustament fid-doża ta' simeprevir mhu mehtieg f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ftit li xejn hemm eliminazzjoni ta' simeprevir mill-kliwi. Ghalhekk, mhux mistenni li indeboliment tal-kliwi ser ikollu effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ghal simeprevir.

Meta mqabbel mal-funzjoni tal-kliwi normali f'individwi b'saħħithom (klassifikazzjoni permezz tal-formula eGFR tal-Modifikazzjoni tad-Dieta fil-Mard tal-Kliwi [Modification of Diet in Renal Disease, MDRD]; $eGFR \geq 80$ ml/min), l-istadju fiss medju tal-AUC ta' simeprevir kien ta' 1.62 drabi oghla (intervall ta' kunfidenza ta' 90%: 0.73-3.6) f'individwi b'indeboliment tal-kliwi severi (eGFR taht 30 ml/min). Peress li l-esponiment jista' joghla f'pazjenti infettati b'indeboliment sever tal-fwied, kawtela hija rakkomandata meta simeprevir jiġi ordnat mit-tabib lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Peress li simeprevir jinghaqad b'mod qawwi ma' proteini fil-plażma, huwa improbabbli li ser jitnehha f'ammonti sinifikanti bid-dijalisi.

Irreferi ghas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tal-prodotti mediċinali użati f'kombinazzjoni ma' simeprevir dwar l-użu tagħhom f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Simeprevir huwa prinċipalment metabolizzat fil-fwied.

L-esponiment ta' simeprevir fil-plażma f'pazjenti infettati b'HCV kien ta' madwar 2 sa 3 darbiet oghla meta mqabbel ma' dak osservat f'individwi b'saħħithom.

Meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom b'funzjoni tal-fwied normali, l-AUC medju fl-istadju fiss ta' simeprevir kien 2.4 darbiet oghla f'individwi infettati mhux b'HCV b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u 5.2 darbiet oghla f'individwi infettati mhux b'HCV b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

L-ebda aġġustament fid-doża ta' simeprevir mhu mehtieg f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' simeprevir ma ġewx determinati f'pazjenti infettati b'HCV b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh B jew C). OLYSIO mhuwix irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Irreferi ghas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettivi tal-prodotti mediċinali użati f'kombinazzjoni ma' simeprevir dwar l-użu tagħhom f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Ġeneru sesswali

L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg abbażi tal-ġeneru sesswali. Il-ġeneru sesswali ma kellux effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' simeprevir abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni dwar pazjenti infettati b'HCV trattati b'simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Piż tal-ġisem

L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg abbażi tal-indiċi tal-piż tal-ġisem. Dawn il-karatteristiċi m'għandhomx effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' simeprevir abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti infettati b'HCV trattati b'simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Razza

Stimi farmakokinetiċi dwar il-popolazzjoni dwar l-esponiment ta' simeprevir kienu komparabbli bejn pazjenti Kawkasi u Suwed/Afrikan Amerikani infettati b'HCV ittrattati b' simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Fi studju ta' fażi 3 li sar fiċ-Ċina u fil-Korea t'Isfel, il-medja tal-esponiment għal simeprevir fil-plażma f'pazjenti Asjatiċi infettati b'HCV kienet 2.1 oghla meta mqabbla ma' pazjenti mhux Asjatiċi infettati b'HCV f'għabra ta' popolazzjoni ta' fażi 3 minn studji globali.

Ma huwa mehtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tar-razza.

Pazjenti koinfettati b'HIV-1

Il-parametri farmakokinetiċi ta' simeprevir kienu komparabbli bejn pazjenti b'infezzjoni ta' HCV ta' ġenotip 1 bi jew mingħajr koinfezzjoni ta' HIV-1.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' simeprevir fi tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena għadhom m'għalqux mistharrġa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fil-firien, simeprevir qanqal effetti tossiċi fil-fwied, il-frixa u s-sistemi gastrointestinali. Id-dożaġġ t'annimali rriżulta f'esponimenti simili (klieb) jew aktar baxxi (firien) minn daww osservati fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 150 mg darba kuljum. Fil-klieb, simeprevir kien assoċjat ma' nekrosi epatoċellulari multifokali reversibbli b'żidiet assoċjati ta' ALT, AST, alkaline phosphatase u/jew bilirubin. Dan l-effett kien osservat f'esponimenti sistemici oghla (11-il darba) minn daww fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 150 mg darba kuljum.

Simeprevir *in vitro* kien irritanti b'mod ħafif ħafna fl-għajnejn. *In vitro*, simeprevir induċa rispons fototossiku fuq fibroplasts ta' BALB/c 3T3 wara esponiment UVA, fin-nuqqas u l-preżenza ta' supplimenti ta' proteini. Simeprevir ma kienx irritanti għall-gilda tal-fenek, u x'aktarx improbabbli li jikkawna sensibilizzazzjoni fuq il-gilda.

Ma kienx hemm effetti avversi ta' simeprevir fuq funzjonijiet vitali (sistema kardijaka, respiratorja u sistema nervuża ċentrali) fi studji fuq l-annimali.

Karċinogeniċità u mutageniċità

Simeprevir ma kienx ġenotossiku f'serje ta' tests *in vitro* u *in vivo*. Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'simeprevir.

Tossikoloġija riproduttiva

Studji li saru fil-firien ma żvelawx riżultati sinifikanti dwar il-fertilità, l-iżvilupp embrijo-fetali jew l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fi kwalunkwe wieħed mid-dożi ttestjati (li jikkorrispondu għal esponimenti sistemici fil-firien simili għal jew inqas minn dak osservat fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 150 mg kuljum). Kustilji sopranumerarji u ossifikazzjoni mdewwma ġew rapportati fil-firien, f'esponimenti li kienu 4 darbiet aktar minn daww osservati fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 150 mg darba kuljum.

F'firien tqal, il-konċentrazzjonijiet ta' simeprevir fis-sekonda, il-fwied fetali u l-fetu kienu aktar baxxi meta mqabbla ma daww osservati fid-dem. Meta ngħata lil firien li kienu qed iredgħu, simeprevir ġie osservat fil-plażma ta' firien li kienu qed jerdgħu li x'aktarx kien dovut għall-eliminazzjoni ta' simeprevir mill-halib.

Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali (ERA)

Simeprevir huwa kklassifikat bħala sustanza PBT (persistenti, bjoakkumulattiv u tossiku) (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Sodium lauryl sulfate
Magnesium stearate
silica anidru kollojdali
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate

Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar sewda

Shellac (E904)
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tipproteġi mill-dawl.
Dan il-prodott mediċinali m'għadux b'żenit tal-ebda kundizzjoni speċjali ta' temperatura.

6.5 In-natura tal-kontenitur u dak li hemm ġo fih

Folji opaki tal-polyvinylchloride/polyethylene/polyvinylidenechloride (PVC/PR/PVDC) aluminium ta' 7 kapsuli li timbotthom minnhom

Daqsijiet tal-pakketti ta' 7 kapsuli jew 28 kapsula
Jista' jkun li mhux id daqsijiet kollha tal-pakkett ikunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).
Kull raġel tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jinfexxi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku ta' Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiz-zmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi stmata r-rikorrenza ta' karċinoma epatoċellulari assoċjata ma' OLYSIO, l-MAH se jagħmel studju prospettiv ta' sigurtà bl-użu ta' dejta li ġejja minn koorti ta' grupp ta' pazjenti ddefinit b'mod ċar, abbażi ta' protokoll miftiehem li jistabbilixxi kriterji għar-registrazzjoni u segwitu tal-pazjenti f'termini taż-żmien u l-metodu tal-eżami. Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi sottomess minn:	Q2 2021

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

OLYSIO 150 mg kapsuli ibsin
simeprevir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha simprevir sodium ekwivalenti għal 150 mg ta' simprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 kapsuli ibsin
28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali



Aghfas it-tarf tal-kompartiment.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomni fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tipproteġi md-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Rimi: Aqra l-fuljett ta' tagħrif.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHD FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHD FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata l-ir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

olyste 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

OLYSIO 150 mg kapsuli ibsin
simeprevir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne
Tli
Erb
Ham
Gim
Sib
Had

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

OLYSIO 150 mg kapsuli ibsin simeprevir

▼ Dan il-prodott mediċinali hu suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum OLYSIO u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu OLYSIO
3. Kif għandek tiehu OLYSIO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif għandek taħzen OLYSIO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum OLYSIO u għal xiex jintuża

X'inhum OLYSIO

- OLYSIO fih is-sustanza attiva 'simeprevir'. Huwa jaġixxi kontra l-virus li jikkawna l-infezzjoni tal-epatite Ċ, li jiġi minn 'virus ta' epatite Ċ' (Hepatitis C Virus, HCV).
- OLYSIO m'għandux jintuża waħdu. OLYSIO għandu jintuża flimkien bħala parti minn kors ta' kura ma' mediċini oħra fit-ttament ta' infezzjoni kronika ta' epatite Ċ. Għalhekk huwa importanti li taqra l-fuljetti ta' tagħrif li huma provduti ma' mediċini oħra qabel ma tibda tiehu OLYSIO. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar xi wieħed minn dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Għal xiex jintuża OLYSIO

OLYSIO jintuża ma' mediċini oħra sabiex jikkura l-infezzjoni kronika (fuq perijodu ta' żmien twil) ta' epatite Ċ f'adulti.

Kif għandek tiehu OLYSIO

OLYSIO jgħin jiggieled kontra l-infezzjoni ta' epatite Ċ billi jevita l-HCV milli jimmultiplika. Meta jintuża flimkien ma' mediċini oħra fit-ttament ta' epatite Ċ, OLYSIO jgħin inehhi HCV minn għal-għal tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu OLYSIO

Tihux OLYSIO jekk inti allergiku għal simprevir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Tihux OLYSIO jekk dan t'hawn fuq japplika għalik. Jekk inti m'intix żgħur, kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tiehu OLYSIO.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu OLYSIO b'mod partikolari jekk:

- ghandek epatite C li mhux ta' 'genotip 1' jew 'genotip 4';
- qatt hadt xi medicini għall-kura ta' epatite C;
- ghandek kwalunkwe problema oħra tal-fwied flimkien ma' epatite C;
- bhalissa ghandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minhabba li t-tabib tieghek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib;
- kellek jew ser ikollok trapjant ta' organu.

Jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq japplika ghalik (jew jekk m'intix żgur), kellem lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel tiehu OLYSIO.

Meta tkun qed tiehu trattament ta' kombinazzjoni b'OLYSIO, għid lit-tabib tieghek jekk ikollok is-sintomi li ġejjin minhabba li jistghu jkunu sinjal ta' problemi li qed imorru għall-agħar fil-fwied:

- tinnota li l-ġilda tieghek jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru
- l-awrina tieghek tkun aktar skura mis-soltu
- tinnota nefha fil-parti tal-istonku.

Dan huwa sinifikanti b'mod partikolari jekk dawn ikunu akkumpanjati minn xi waħda mis-sintomi li ġejjin:

- thossok imdardar/ra (nawsja), tirremetti jew taqta' l-aptit
- konfużjoni.

It-trattament b'OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir jista' jwassal għal rata aktar bil-mod ta' taħbit tal-qalb (polz) flimkien ma' sintomi oħra meta jinghata ma' amiodarone, medicina li tintuza biex titratta taħbit irregolari tal-qalb.

Għid lit-tabib tieghek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- inti bhalissa qed tiehu, jew f'dawn l-aħħar xhur hadt il-medicina amiodarone (it-tabib tieghek jista' jikkunsidra trattamenti alternattivi jekk irid hadt din il-medicina)
- inti tiehu medicini oħra biex titratta taħbit irregolari tal-qalb jew pressjoni għolja.

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tkun qed tiehu OLYSIO ma' sofosbuvir u kwalunkwe medicini għal problemi tal-qalb, u waqt it-trattament inti jkollok:

- qtugħ ta' nifs
- mejt
- palpitazzjonijiet
- hass hażin.

Sensittività għad-dawl tax-xemx

Jista' jkun li tkun aktar sensittiv għad-dawl tax-xemx (fotosensittività) meta tiehu OLYSIO (ara sezzjoni 4 għal informazzjoni dwar effetti sekondarji).

Matul it-trattament tieghek b'OLYSIO, uża protezzjoni mix-xemx xierqa (bħal kapell tax-xemx, nuċċali tax-xemx u sunscreen). Evita b'mod speċjali esponiment intensiv jew imtawwal fid-dawl tax-xemx (li jinvolvi tagħmir sabiex tismar).

Jekk tiżviluppa reazzjoni ta' fotosensittività waqt it-trattament, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

Raxx

Tista' tesperjenza raxx waqt it-trattament b'OLYSIO. Ir-raxx jista' jsir sever.

Jekk tiżviluppa raxx waqt it-trattament, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

Testijiet tad-demem

It-tabib tieghek ser jittestja d-demem tieghek qabel ma tibda l-kura tieghek u kull tant żmien wara dan.

Dawn it-testijiet tad-demem jghinu t-tabib tieghek sabiex

- jiċċekkja jekk it-trattament hux jahdem ghalik
- jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

OLYSIO m'għandux jintuza fi tfal u adolexxenti (li għadhom m'għalqux 18-il sena) peress li ma giex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u OLYSIO

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. Dan jinkludi mediċini miksuba bi jew mingħajr riċetta tat-tabib u mediċini bi hxejjex. Dan minhabba li OLYSIO u mediċini ohra jistgħu jaffettwaw lil xulxin.

B'mod partikolari għarraf lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu xi wieħed mill-mediċini li ġejjin.

- digoxin, disopyramide, flecainide, mexiletine, propafenone jew quinidine (meta jittieħdu mill-halq) jew amiodarone biex jiġi ttrattat taħbit irregolari tal-qalb
- clarithromycin, erythromycin (meta jittieħdu mill-halq jew jingħataw b'injezzjoni) jew telithromycin biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batteriċi
- warfarin u mediċini ohra simili msejja antagonisiti tal-vitamina K użati biex iraqqu d-demm. It-tabib jaf ikun jehtieg iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demm tiegħek biex jiċċekkja kemm id-demm tiegħek jista' jagħqad sew.
- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin biex jiġu evitati aċċessjonijiet
- astemizole jew terfenadine biex jiġu ttrattati allergiji
- itraconazole, fluconazole, ketoconazole, posaconazole jew voriconazole (meta jittieħdu mill-halq jew jingħataw b'injezzjoni) biex jiġu ttrattati infezzjonijiet bil-fungi
- rifabutin, rifampicin jew rifapentine biex jiġu ttrattati infezzjonijiet bħall-tuberkulozi
- amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine jew verapamil (meta jittieħdu mill-halq) biex inaqqsu l-pressjoni tad-demm
- dexamethasone (meta jingħataw b'injezzjoni jew jittieħdu mill-halq), sabiex tiġi trattata l-ażma jew l-infjammazzjoni u mard awtoimmuni
- cisapride biex jiġu ttrattati problemi tal-istonku
- tfief (mediċina magħmula mill-hxejjex) għal problemi tal-fwied
- St John's wort (*Hypericum perforatum*, mediċina magħmula mill-hxejjex) għal ansjetà jew depressjoni
- ledipasvir biex jittratta infezzjoni tal-epatite C
- cobicistat biex iżid il-livelli ta' xi mediċini wżati biex tiġi trattata infezzjoni tal-HIV
- atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir jew tipranavir biex tiġi trattata infezzjoni ta' HIV
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin jew simvastatin biex inaqqas il-livelli tal-kolesterol
- ciclosporin, sirolimus jew tacrolimus sabiex jonqos ir-rispons immuni jew jiġu evitati fallimenti ta' trapjant
- sildenafil jew tadalafil biex tiġi trattata 'pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmuni'
- midazolam jew triazolam (meta jittieħdu mill-halq) sabiex jgħinuk torqod jew għall-ansjetà

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew m'intix żgur), kellek lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu OLYSIO.

Barra dan, għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu xi mediċini li jintużaw biex jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb jew pressjoni għolja.

Tqala, kontraċezzjoni u treddigh

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.

Nisa tqal m'għandhomx jieħdu OLYSIO għajr meta jingħataw struzzjonijiet speċifiċi mit-tabib.

Meta OLYSIO jintuża ma' ribavirin, jekk jogħġbok aqra l-fuljett ta' tagħrif għal ribavirin għal tagħrif dwar it-tqala. Ribavirin jista' jaffettwa t-tarbija mhix mwielda tiegħek.

- Jekk inti mara, inti **m'għandekx tinqabad tqila waqt it-trattament u għal diversi xhur wara.**
- Jekk inti raġel, il-partner tiegħek **m'għandhiex tinqabad tqila waqt it-trattament tiegħek u għal diversi xhur wara.**

Jekk it-tqala ssehh waqt dan il-perijodu, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kontraċezzjoni

In-nisa għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'OLYSIO. Meta OLYSIO jintuża ma' ribavirin, jekk jogħġbok aqra l-fuljett ta' tagħrif għal ribavirin dwar informazzjoni fuq il-htiġijiet dwar il-kontraċezzjoni. Inti u l-partner tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt iż-żmien kollu ta' trattament.

Treddigh

Kellem it-tabib tiegħek jekk qed tredda' qabel ma tiehu OLYSIO. Dan importanti peress li mhux magħruf jekk simeprevir jgħaddix għalib tas-sider. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tredda' jew tieqaf tiehu OLYSIO waqt li qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Trattament kkombinat b'OLYSIO ma' medicini ohra użati għall-kura tal-infezzjoni kronika tal-epatite Ċ tiegħek jista' jaffettwa l-hila tiegħek fis-sewqan u thaddim tal-magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok stordut jew għandek problemi bil-vista tiegħek. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal dawn il-medicini għal tagħrif dwar sewqan u t-thaddin ta' magni.

OLYSIO fih lactose.

OLYSIO fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

3. Kif għandek tiehu OLYSIO

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt ta' tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tiehu OLYSIO bħala parti minn kors ta' kura flimkien ma' medicini ohra għall-kura tal-infezzjoni kronika ta' epatite Ċ tiegħek. Kors ta' OLYSIO jdam għal 12-il ġimgha jew għal 24 ġimgha imma jista' jkun mehtieg li tiehu l-medicini l-ohra, skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. Aqra l-fuljetti tal-pakkett għal dawn il-medicini għal dożaġġ tagħhom u l-istruzzjonijiet dwar kif għandek tehodhom.

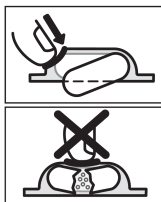
Kif għandek tiehu

- Id-doża rakkomandata ta' OLYSIO hi ta' kapsula waħda (150 milligrams) darba kuljum.
- Il-granet tal-ġimgha huma stampati fuq il-folja nuffata - dan ser jgħinek tiftakar meta għandek tiehu l-kapsula tiegħek.
- Ipprova hu OLYSIO friskess hin kuljum.
- Dejjem għandek tiehu OLYSIO mal-ikel. It-tip ta' ikel mhux importanti.
- Hu din il-medicina mill-halq.
- Ibla l-kapsula minnha.

Kif tneħhi l-kapsula

Aghfas tarf jew iehor tal-kompartiment biex timbotta l-kapsula minn għal-folja, kif muri.

Tagħfas il-kapsula minn nofs il-kompartiment. Dan jista' jagħmel isara jew jifqa' l-kapsula.



Jekk il-qoxra tal-kapsula tkun mifqugha jew miftuħa, tista' tintilef xi medicina u inti għandek tiehu kapsula ġdida. Jekk il-qoxra tal-kapsula jkun fiha għafsa jew tkun mghawwġa – mingħajr ma tkun mifqugha jew miftuħa – il-kapsula xorta tista' tintuża.

Jekk tiehu aktar OLYSIO milli suppost

Jekk tiehu aktar OLYSIO milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu OLYSIO

- Jekk ikun baqa' aktar minn 12-il siegħa sakemm tiehu d-doża li jmiss, hu d-doża kemm jista' jkun malajr mal-ikel. Imbagħad ibqa' hu OLYSIO fil-hin skedat tas-soltu.
 - Jekk ikun baqa' inqas minn 12-il siegħa sakemm tiehu d-doża li jmiss aqbeż id-doża li ma hadtx. Imbagħad ibqa' hu OLYSIO fil-hin skedat tas-soltu.
 - M'għandekx tiehu doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li nsejt tiehu.
- Jekk ma tkunx żgur x'għandek tagħmel, ikkuntattja lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Tiqafx tiehu OLYSIO

Tieqafx tiehu OLYSIO, hlief meta t-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Jekk tagħmel hekk, il-medicina tista' ma taħdimx sew.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, OLYSIO jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehhu b'OLYSIO meta jintuża **flimkien ma' sofosbuvir**:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

- ħakk fil-ġilda
- raxx fil-ġilda*
- stitikezza
- tkun sensitiv għad-dawl tax-xemx (fotosensittività)
- zieda fil-livelli tal-'bilirubin' fid-demem tiegħek (bilirubin huwa pigment magħmul mill-fwied).
- * Raxx fil-ġilda jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10 (komuni ħafna) meta OLYSIO jintuża flimkien ma' sofosbuvir għal 24 ġimgħa.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehhu b'OLYSIO meta jintuża **flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin**.

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10:

- thossok ma tiflahx (dardir)
- ħakk fil-ġilda
- raxx tal-ġilda.
- qtugħ ta' nifs

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10

- zieda fil-livelli tal-'bilirubina' fid-demem tiegħek (il-bilirubina hija pigment magħmul mill-fwied)*
- tkun sensitiv għad-dawl tax-xemx (fotosensittività)
- stitikezza.
- * Fi studju kliniku f'pazjenti Asjatiċi miċ-Ċina u l-Korea t'Isfel, zieda fil-livelli ta' 'bilirubina' fid-demem kienu rrapportati f'aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni (komuni ħafna).

Aqra l-fuljetti ta' tagħrif għall-medicini l-oħra użati fil-kura tal-infezzjoni tal-epatite C tiegħek dwar effetti sekondarji rrapportati b'dawn il-medicini.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen OLYSIO

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u pakkett tal-folji wara EXP. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi md-dawl.
- Din il-mediċina tista' tkun ta' dannu għall-ambjent. Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu jipproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih OLYSIO

- Is-sustanza attiva hi simeprevir. Kull kapsula fiha 154.4 mg ta' simeprevir sodjum ekwivalenti għal 150 milligramma ta' simeprevir.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, silica anidra kollojdal, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, gelatin, titanium dioxide (E171), iron oxide black (E172) u shellac (E904).

Kif jidher OLYSIO u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin huma bojod, b' "TMC435 150" stampat b'linka sewda. OLYSIO jigi fornut go folji ta' 7 kapsuli li trid timbutthom. Il-ġranet tal-ġurnata huma stampati fuq il-folja.

OLYSIO huwa disponibbli f'pakketti li jkun fihom 7 kapsuli (folja 1) jew 28 kapsula (4 folji).

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett ikunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Il-Belġju

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 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 91063
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

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

Ireland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłeczka 24
PL 02-155 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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xahar/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medikinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medikini <http://www.ema.europa.eu/>