

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

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 sħiħa 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 mingħajru f'pazjenti b'HCV tal-ġenotipi 1 jew 4

Popolazzjoni ta' pazjenti	Tul ta' żmien tat-trattament
Pazjenti mingħajr 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 (mingħajr 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' polimorfizmu 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 dozi 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 ²	
b'ċirrozi jew mingħajrha, li mhumiex infettati b'HIV	24 ġimgha ³
mingħajr 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 (inkluż dawk li rrispondew b'mod parzjali u dawk li ma rrispondew xejn) ²	
b'ċirrozi jew mingħajrha, b'infezzjoni ta' HIV fl-istess waqt jew mingħajrha	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-polimorfizmu 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).

³ 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'hemm 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	Waqqaf OLYSIO, peginterferon alfa u ribavirin
Ġimgħa ta' trattament 12: ≥ 25 IU/ml ¹	Waqqaf peginterferon alfa u ribavirin (trattament ma' OLYSIO huwa lest f'ġimgħa 12)
Ġimgħa ta' trattament 24: ≥ 25 IU/ml ¹	Waqqaf 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 jiġu kkonfermati l-livelli ta' HCV RNA qabel ma jitwaqqaf it-trattament għal HCV.

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

Sabiex ma jkunx hemm falliment ta' trattament, id-doża ta' OLYSIO m'għandhiex 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.

Aġġustament tad-doża jew interruzzjoni ta' prodotti mediċinali użati 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 jehtieġu aġġustament 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 raġuni, OLYSIO għandu jitwaqqaf ukoll. Meta ribavirin jiżdied mal-kombinazzjoni ta' OLYSIO u sofosbuvir, u ribavirin ikun mehtieġ li jiġi mwaqqaf, it-trattament b'OLYSIO flimkien ma' sofosbuvir mingħajr ribavirin jista' jissokta (ara sezzjoni 5.1).

Doża li ma tteħdix

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

Jekk doża ta' OLYSIO ma titteħdix wara aktar minn 12-il siegħa mill-hin li s-soltu tittiehed id-doża, il-pazjent m'għandux jieħu 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)

Hemm 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 aġġustament fid-doża ta' OLYSIO mhu mehtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' OLYSIO mhu mehtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi hafif. Esponimenti oġhla ta' simeprevir ġew osservati f'individwi b'indeboliment tal-kliwi sever. OLYSIO ma ġiex studjat f'pazjenti infettati b'HCV li għandhom indeboliment tal-kliwi sever (tneħhija ta' kreatinina inqas minn 30 ml/min) jew fil-fażi tal-aħħar stadju tal-mard tal-kliwi, li jinkludu pazjenti li jehtieġu 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 meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Klassi ta' Child-Pugh A). OLYSIO mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Klassi ta' Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Razza

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

L-ebda aġġustament fid-doża ta' OLYSIO mhu meħtieġ 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'ċirrosi li għandhom jirċievu 36 ġimgħa ta' trattament b'peginterferon alfa u ribavirin wara li jkunu lestew 12-il ġimgħa ta' trattament b'OLYSIO, peginterferon alfa u ribavirin (48 ġimgħa ta' kemm idum b'kollox 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-halq 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

Generali

L-effikaċja ta' OLYSIO ma ġiex studjat 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 tinbada 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'leww terapija abbazi 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 moghti flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin u flimkien ma' sofosbuvir. Għalkemm huwa diffiċli li tistabbilixxi l-kawża minhabba mard avvanzat 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 (Klassi ta' 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 moghti 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 antiarritmiċi alternattivi oħra ma jkunux ittollerati jew ikunu kontraindikati.

Jekk l-użu flimkien ma' amiodarone jkun meqjus li huwa meħtieġ, huwa rrakkomandat 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' bradiarritmija 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 jinbdew 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' tahbit 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 polimorfizmu 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' jitqies ittestjar għall-preżenza ta' polimorfizmu 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' simeprevir moghti flimkien ma' sofosbuvir għat-tul ta' żmien ta' trattament rrakkomandat ta' 12-il ġimgħa ma ġietx affettwata mill-preżenza tal-polimorfizmu NS3 Q80K (ara sezzjoni 5.1).

OLYSIO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

L-effikaċja ta' simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin titnaqqas b'mod sostanzjali f'pazjenti infettati b'epatite C ġenotip 1a bil-polimorfizmu NS3 Q80K fil-linja bażi meta mqabbel ma' pazjenti b'epatite C ġenotip 1a mingħajr il-polimorfizmu ta' Q80K (ara sezzjoni 5.1). L-ittestjar għall-preżenza tal-polimorfizmu Q80K f'pazjenti ta' epatite C b'ġenotip 1a huwa rrakkomandat bis-saħħa meta wiehed jikkonsidra terapija b'OLYSIO f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin. Terapija alternattiva għandha tiġi kkonsidrata għal pazjenti infettati b'HCV ġenotip 1a bil-polimorfizmu Q80K jew f'każijiet fejn l-ittestjar mhux aċċessibbli.

L-ġhoti 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 jisbqu r-riskji abbażi tat-tagħrif disponibbli. M'hemmx tagħrif li jsostni l-ġhoti 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-ġhoti fl-istess waqt mhux rrakkomandat (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-htiġijiet 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 hfiyf 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-ġimgħat 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, bijokimika (li jinkludu enzimi tal-fwied u bilirubina) u rekwiziti dwar testijiet tat-tqala.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali.

L-ghoti kongunt 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 tnaqqis 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 abbazi ta' tagħrif interim mill-istudju għaddej ta' Fazi 2 f'pazjenti infettati b'HCV wara trapjant tal-fwied (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-farmakokinetiċi 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 haġif 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-vitamina K

Peress li l-funzjoni tal-fwied tista' tinbidel waqt il-kura b'OLYSIO, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-Proporzjon 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, b'żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", l-ebda bidla bħala "↔"). L-istudji ta' interazzjoni saru fuq adulti b'saħħithom bid-doża rakkomandata ta' 150 mg ta' simeprevir darba kuljum għajr 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.

ANTIARRITMIĊI		
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 żidiet żgħar fil-koncentrazzjonijiet ta' amiodarone meta jingħata mill-halq. (inibizzjoni tal-enzima CYP3A4 tal-intestini) Jistgħu jseħhu żidiet żgħar fil-koncentrazzjonijiet ta' simeprevir minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' amiodarone.	<u>Skeda ta' trattament mingħjar 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. Żidiet hfief 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 minhabba 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-plazma hu mistenni (sensibilizzatur qawwi ta' CYP3A4)	Mhux rrakkomandat li OLYSIO jingħata b' mod kongunttiv ma' dawn l-antikongulsanti peress li l-għoti 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 meħtieġ.
ANTISTAMINI		
Astemizole Terfenadine	Ma ġiex studjat. Astemizole u terfenadine għandhom il-potenzjal għal aritmiji kardijaċi. 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 meħtieġ.
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 oġhla ta' simepravir fil-plażma huma mistennija (impediment qawwi tal-enzima ta' CYP3A4)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata flimkien ma' clarithromycin jew telithromycin.
Antifungali (għoti 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 ohra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

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' simeprevir 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 dextrorphan AUC 1.09 (1.03-1.15) ↔ dextrorphan C _{max} 1.03 (0.93-1.15) ↔ dextrorphan C _{min} ma ġieħ studjat	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
IMBLOKKATORI 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' simeprevir tista' sseħħ minhabba 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.
GLUCOCORTICIDS		
Dexamethasone (sistemika)	Ma ġieħ studjat. Tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' simeprevir 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 meħtieġ.
Propulsive		
Cisapride	Ma ġiex studjat. Cisapride għandu l-potenzjal li jikkawna aritmiji kardijaċi. Konċentrazzjonijiet oġhla 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 meħtieġ.
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 meħtieġ.
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 meħtieġ.
Ledipasvir 30 mg darba kuljum	ledipasvir AUC 1.92 (1.77-2.07) ↑ ledipasvir C _{max} 1.81 (1.69-2.94) ↑ ledipasvir C _{min} ma ġiex studjat simeprevir AUC 2.69 (2.44-2.96) ↑ simeprevir C _{max} 2.61 (2.34-2.86) ↑ simeprevir C _{min} ma ġiex studjat	Il-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u simprevir jizjeddu meta simprevir jingħata flimkien ma' ledipasvir. L-għoti tagħhom flimkien mhuwiex irrakkomanadat.
Sofosbuvir ² 400 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 oġhla ta' simprevir 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' simprevir 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-għoti kongunt jista' jirrizulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' OLYSIO.

PRODOTTI GHAL HIV		
Antiretrovirali - antagonist ta' CCR5		
Maraviroc	Ma ġieħ studjat. Mhux mistenni jkun hemm interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għall ebda wieħed mill-medicini meta OLYSIO jingħata flimkien ma' maraviroc.
Antiretrovirali – impeditur ta' integrase		
Raltegravir 400 mg darbejn 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 ġieħ 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 ġieħ studjat. Konċentrazzjonijiet mibdula ta' simepravir 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 ġieħ 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 ³ 800/100 mg darba kuljum	<p>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) ↑*</p> <p>* darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevir meta mqabbel ma’ 150 mg simeprevir wahdu.</p> <p>(impediment qawwi għall-enzima ta’ CYP3A4)</p>	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ darunavir/ritonavir.
Ritonavir ¹ 100 mg darbtejn kuljum	<p>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) ↑</p> <p>(impediment qawwi għall-enzima ta’ CYP3A4)</p>	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ ritonavir.
HIV PIs oħra mqawwija jew mhux imqawwija b’ritonavir (Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	<p>Ma giex studjat. Konċentrazzjonijiet mibdula ta’ simepravir fil-plażma huma mistennija</p> <p>(Sensibilizzazzjoni jew impediment għal enzima CYP3A4)</p>	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ xi HIV PI, bi jew minghajr ritonavir.
Prodotti mediċinali li fihom cobicistat	<p>Ma giex studjat. Hu mistenni li jkun hemm konċentrazzjonijiet sinifikati oghla ta’ simeprevir fil-plażma</p> <p>(impediment qawwi tal-enzima CYP3A4)</p>	Mhux rakkomandat li OLYSIO jinghata flimkien ma’ prodotti mediċinali li fihom cobicistat.
IMPEDITURI TA’ HMG-CO-A REDUCTASE		
Rosuvastatin 10 mg	<p>rosuvastatin AUC 2.81 (2.34-3.37) ↑ rosuvastatin C_{max} 3.17 (2.57-3.91) ↑ rosuvastatin C_{min} ma giex studjat</p> <p>(impediment tat-trasportatur OATP1B1/3, BCRP)</p>	Ittajtrejtja d-doża ta’ rosuvastatin b’attenzjoni u uża l-inqas doża mehtieġa waqt li timmonitorja għas- sigurtà meta tagħti flimkien ma’ OLYSIO.
Pitavastatin Pravastatin	<p>Ma giex studjat. Konċentrazzjonijiet oghla ta’ pitavastatin u pravastatin fil-plażma huma mistennija.</p> <p>(impediment tat-trasportatur OATP1B1/3)</p>	Ittajtrejtja 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 oghla ta' simeprevir minħabba 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 oghla 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 ohra.	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 doża individwalizzata tal-pazjent ⁴	ciclosporin AUC 1.19 (1.13-1.26) ↑ ciclosporin C _{max} 1.16 (1.07-1.26) ↑ ciclosporin C _{min} ma ġieħ studjat simeprevir AUC 5.81 (3.56-9.48) ↑ ⁵ simeprevir C _{max} 4.74 (3.12-7.18) ↑ ⁵ simeprevir C _{min} ma ġietx studjata ⁵ (impediment ta' OATP1B1/3, P-gp u CYP3A b' ciclosporin)	Mhux rakkomandat li OLYSIO jingħata fl-istess waqt ma' ciclosporin

Tacrolimus 2 mg doża individwalizzata għal pazjent ⁴	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 1.85 (1.18-2.91) ↑ ⁶ simeprevir C _{max} 1.79 (1.22-2.62) ↑ ⁶ simeprevir C _{min} ma' ġietx studjata ⁶ (impediment ta' OATP1B1 b' tacrolimus)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg għall-mediċina waħda jew l-oħra meta OLYSIO jingħata flimkien ma' tacrolimus. Monitoraġġ tal- konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm 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-demm hu rakkomandat.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone ⁷ 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 mediċina 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 għandu jkun mistenni. (impediment tal-enzima intestinali ta' CYP3A4) Jista' jkun hemm konċentrazzjonijiet ftit oghla ta' simeprevir minhabba impediment ta' OATP1B1 b' sildenafil.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg meta OLYSIO jingħata flimkien ma' sildenafil, vardenafil jew tadalafil indikati fit-trattament ta' impotenza. Aġġustament tad-doża tal- impeditur ta' PDE-5 jista' jku mehtieg meta OLYSIO jingħata fl-istess waqt ma' sildenafil jew tadalafil li jingħataw b' mod kroniku f' doži użati għat-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 mediċina u oħra.	L-ebda aġġustament fid-doża mhux 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 (↔), taħt (↓) jew 'il fuq (↑) mill-medda ta' 0.80-1.25.

¹ Dan l-istudju ta' interazzjoni sar b'doża aktar oghla 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 Tqabbil ibbażat fuq kontrolli storiċi. L-interazzjoni bejn simeprevir u l-prodott mediċinali kien evalwat f'sottostudju farmakokinetiku fi hdan studju ta' fażi 2 bi 22 pazjent infettat b'HCV.

³ Id-doża ta' simeprevir f'dan l-istudju ta' interazzjoni kienet ta' 50 mg meta ġiet mogħtija flimkien ma' darunavir/ritonavir, meta mqabbel ma' 150 mg fil-grupp ta' trattament ta' simeprevir wahdu.

⁴ Doża individwalizzata tal-pazjent fid-diskrezzjoni tat-tabib, skont il-prattika klinika lokali.

⁵ It-tqabbil ibbażat fuq kontrolli storiċi. Tagħrif interim minn studju ta' fażi 2 f'9 pazjenti infettati b'HCV wara trapjant tal-fwied.

⁶ It-tqabbil ibbażat fuq kontrolli storiċi. Tagħrif interim minn studju ta' fażi 2 fi 11-il pazjent infettat b'HCV wara trapjant tal-fwied.

⁷ L-interazzjoni bejn simeprevir u l-prodott mediċinali ġiet 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 treddigh

Tqala

M'hemmx 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 dawk 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 rġiel. Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal u pazjenti rġiel 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 maghruf jekk simeprevir jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tal-bniedem. Meta nġhata lil firien li kienu qed ireddgħu, simeprevir ġie osservat fil-plażma ta' firien li kienu qed jerdgħu li x'aktarx kien dovut għall-eliminazzjoni ta' simeprevir mill-ħalib (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 għas 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 rċiew simeprevir flimkien ma' sofosbuvir b'ribavirin jew mingħajru (gabra 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 rċiew simeprevir (jew placebo) flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (gabra 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'ċirrozi jew mingħajrha huwa bbażat fuq gabra ta' dejta mill-istudju HPC2002 tal-fażi 2 u l-istudji HPC3017 u HPC3018 tal-fażi 3 li kienu jinkludu 472 pazjent li rċiew simeprevir ma' sofosbuvir mingħajr ribavirin (155, 286 u 31 pazjent irċiew 8, 12 jew 24 ġimgha ta' trattament, rispettivament) u 108 pazjenti li rċiew simeprevir ma' sofosbuvir u ribavirin (54 pazjent li kull wiehed irċiew 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 jirċiewu 12-il ġimgha ta' simeprevir ma' sofosbuvir; ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet ta' grad 4. F'pazjenti li kienu qed jirċiewu 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' sensitività għad-dawl (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm pazjent wiehed (0.3%) fil-grupp ta' trattament ta' 12-il ġimgħa u ma kien hemm l-ebda pazjent fil-grupp ta' trattament ta' 24 ġimgħa 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 rċewew simeprevir 150 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa u 540 pazjent li rċewew placebo ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Minn tagħrif miġbur dwar is-sigurtà ta' fażi 3, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rapportati waqt 12-il ġimgħa 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 rċewew 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 rċewew simeprevir (2 każijiet ta' fotosensittività li kienu jehtieġu li jittiehdu l-isptar) u l-ebda każ fost il-pazjenti li rċewew placebo ma' peginterferon alfa u ribavirin.

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

Il-waqfien ta' simeprevir minhabba reazzjonijiet avversi seħħew f'0.9% ta' pazjenti li ħadu 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 gabra ta' dejta mill- HPC2002 tal-fażi 2 u l-istudji HPC3017 u HPC3018 tal-fażi 3 li kienu jinkludu 472 pazjent li rċewew simeprevir ma' sofosbuvir mingħajr ribavirin (155, 286 u 31 pazjent irċievew 8, 12 jew 24 ġimgħa ta' trattament, rispettivament) u 108 pazjenti li rċewew simeprevir ma' sofosbuvir u ribavirin (54 pazjenti li kull wiehed irċieva 12 jew 24 ġimgħa 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 ġimgħa ta' simeprevir ma' sofosbuvir; ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet ta' grad 4. F'pazjenti li kienu qed jirċievu 24 ġimgħa 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 rrapportati l-ebda reazzjonijiet avversi serji.

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

Kien hemm pazjent wiehed fil-grupp ta' trattament ta' 12-il ġimgħa (0.3%) u ma kien hemm l-ebda pazjent fil-grupp ta' trattament ta' 24 ġimgħa 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 ħafna ($< 1/10,000$).

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	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>			
komuni ħafna			dispnea*
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>			
komuni ħafna			nawsja
komuni	stitikezza	stitikezza	stitikezza
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>			
komuni	żieda fil-bilirubin fid- demm*	żieda fil-bilirubin fid- demm*	żieda fil-bilirubin fid- demm*
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>			
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: ġabra ta' studji HPC2002, HPC3017 u HPC3018 (12-il ġimgħa) jew l-istudju HPC2002 (24 ġimgħa); simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: ġabra ta' studji C208, C216 u HPC3007 (l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattamenti) tal-fażi 3.

* ara s-sezzjoni taħt għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Raxx u ħakk

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

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir: Raxx u ħakk kienu rrapportati 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 rċievu 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 (terminu kklassifikat flimkien) gie rrapportat 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 rrapportati 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 kolla: riżultati miġbura ta' fażi 3). Raxx jew ħakk ta' grad 3 seħħ f' 0.5% u 0.1% ta' pazjenti trattati b' simeprevir, rispettivament. Il-waqfien ta' simeprevir minhabba r-raxx jew il-ħakk seħħ f' 0.8% u 0.1% ta' pazjenti trattati b' simeprevir, mqabbla ma' 0.3% u 0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament.

Żieda fil-bilirubin fid-demm

Żieda fil-bilirubin dirett jew indirett kienet irrappurtata f' pazjenti ttrattati 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 rrapportati l-ebda avvenimenti ta' grad 3. Pazjent wiehed (3.2%) li kien qed jirċievi trattament għal

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

Fl-istudju HPC2002, żieda fil-bilirubin ġiet rrapportata f'0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 12-il ġimgħa ta' simeprevir u sofosbuvir mingħajr ribavirin versus 9.3% 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, ġiet rapportata 'żieda fil-bilirubin fid-demm' 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 rapportat li fi 2% u 0.3% tal-pazjenti trattati b'simeprevir, kien hemm 'żieda fil-bilirubin fid-demm' ta' grad 3 jew grad 4, rispettivament (minn ġabra ta' studji ta' fażi 3). Il-waqfien ta' simeprevir minhabba 'żieda fil-bilirubin fid-demm' kien rari (0.1%; n = 1).

Reazzjonijiet ta' fotosensittività

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir: Reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati fi 3.1% tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir li kienu qed jirċievu trattament għal 12-il ġimgħa mqabbla ma' 6.5% f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament għal 24 ġimgħa (ta' kull grad). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu hfief 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 ġimgħa. 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 ġimgħa ta' simeprevir u sofosbuvir mingħajr ribavirin versus 5.6% 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-reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rapportati 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 ttrattati 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 teħid fi sptar (ara sezzjoni 4.4).

Qtuġh ta' nifs

Simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin: Matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament b'simeprevir, il-qtuġh 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 rapportati 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-qtuġh ta' nifs kien rapportat 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 kardijaċi

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

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Simeprevir flimkien ma' sofosbuvir

Ġew osservati anormalitajiet tal-laboratorju fl-amylase u l-lipase li jfiġġu 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 hfief 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 jfġġu 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-aghhar tossiċità 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 kienu hemm differenza fil-emoglobina, newtrofili jew plejtlits bejn il-gruppi ta' trattament. Anormalitajiet tal-laboratorju li nkixfu waqt it-trattament li ġew osservati f'incidenza 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 jfġġu minhabba t-trattament osservati b'incidenza akbar f'pazjenti li jkunu qed jirċievu simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (ġabra tal-istudji C208, C216 u HPC3007 ta' fazi 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%)
Iperbilirubinemija		
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-aghhar tossiċità tal-WHO minn gradi 1 sa 4.
ULN = (Upper Limit of Normal) Limitu Oghla tan-Normal.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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-dem' (ara tabella 8).

Tabella 8: Każijiet ta' 'żieda fil-bilirubina fid-dem' 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 plaċebo flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament)

Żieda fil-bilirubina fid-dem'	Studju ta' fażi 3 f'pazjenti Asjatiċi		Ġabra ta' studji ta' fażi 3	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	plaċebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	plaċebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
Il-grad 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 marbut ma' dan ta' simeprevir ma' peginterferon alfa u ribavirin, iż-żidiet fil-livelli ta' bilirubina diretta u indiretta ġeneralment ma kinux assoċjati ma' iżidiet 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 inċidenza oghla ta' livelli oghla ta' bilirubina b'esponiment oghla ta' simeprevir fil-plażma. Dawn iż-żidiet fil-livelli ta' bilirubina ma kinux assoċjati ma' xi riżultat avvers fis-sigurtà tal-fwied. Madankollu, kien hemm rapporti ta' dikumpens 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 inċidenza oghla ta' anemija f'pazjenti b'fibrosi avvanzata li kienu qed jirċievu simeprevir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 b'saħħithom li rċeview dozi waħdenin ta' 600 mg darba kuljum jew dozi sa 400 mg għal 5 ijiem, u f'pazjenti adulti infettati b'HCV li rċeview 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 jiġu mhaddma 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, simeprevir impedixxa 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' simeprevir 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 simeprevir 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 irrizzulta f'FC medjan għal EC_{50} ta' simeprevir ta' 11 (N = 33) u 8.4 (N = 2) rispettivament. Il-medjan tal-valuri FC ta' simeprevir 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' simeprevir 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' simeprevir bi 2.4 darbiet. Il-kombinazzjoni *in vitro* ta' simeprevir 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 qasir b' simeprevir minn studji C201 (ġenotip 1) u C202 (ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6) f'pazjenti li rċevew doża darba kuljum ta' 200 mg simeprevir 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 simeprevir 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 simeprevir ġarrew sostituzzjoni waħda jew multipla ta' aċidi amminici 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 simeprevir 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 klinici. Sostituzzjonijiet ta' aċidi amminici fil-pożizzjonijiet ta' NS3 ta' 43, 80, 122, 155, 156 u 168 naqqsu l-attività ta' simeprevir *in vitro*. Sostituzzjonijiet bħal D168V jew A, u R155K kienu ġeneralment assoċjati ma' tnaqqis kbir fis-suxxetibilità ta' simeprevir *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' simeprevir (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 sehħew 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 amminici 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 oħra 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 għet 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 ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Inqas minn 10%	Inqas minn 10%	Inqas minn 10%

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

² Wahdu jew f'kombinazzjoni ma' sostituzzjonijiet oħra (li jinkludu tahlitiet).

³ Sostituzzjonijiet li ġew osservati f'kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet oħra 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 oħra li jiddeskrivu s-sostituzzjonijiet individwali. X jirrapreżenta aċidi amminici multipli. Mutazzjonijiet doppji jew tripli oħra kienu osservati bi frekwenzi aktar baxxi.

⁵ Żewġ pazjenti kellhom sostituzzjoni wahda qed titfaċċa ta' I170T.

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 amminici 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 amminici 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 mingħajru) 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 dawk 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 mingħajru) għal 12 jew 24 ġimgħa.

Persistenza ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza

Il-persistenza ta' sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku ta' NS3 rezistenti għal semeprevir 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 għaddej, b'sussegwirsi fuq perijodu ta' żmien twil (studju HPC3002) f'pazjenti li ma kisbux SVR bi programm ta' kura bażat fuq simeprevir fi studju ta' qabel ta' fażi 2 wera li 70% (16/23) ta' dawn il-mutazzjonijiet li tfaċċaw fil-pazjenti ma baqgħux jiġu osservati aktar wara sussegwirsi medjan ta' 88 ġimgħa (medda ta' 47-147 ġimgħa).

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

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

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

Polimorfizmi 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; ġabra 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 30% f'pazjenti b'HCV ta' ġenotip 1a u 0.5% f'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-preżenza 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 baqghu 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) baqghu 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' mill-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 skeda hielsa minn interferon (sofosbuvir, 400 mg darba kuljum) ġiet ivvalutata 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 tintuza, kawwali, hlief għall-istudji HPC3018 u HPC3021 li kellhom fergha wahda, u studju HPC2014 li f' parti minnu l-pazjenti ntagħzlu b' mod kawwali.
- ² Jinkludu dawki li rkadew, u dawki li rrispondew b' mod parzjali jew ma rrispondewx bi trattamenti preċedenti b' interferon (pegilat jew mhux pegilat), b' ribavirin jew minghajru.
- ³ Għal trattamenti preċedenti b' peginterferon alfa u ribavirin.
- ⁴ Għoti ta' dozi ta' ribavirin darbtejn kuljum ibbażat fuq il-piż tal-gisem, 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 ġimgħat (HPC3017 biss) jew 12-il ġimgħa (HPC3017 u HPC3018) (ara tabella 11). Fl-istudju HPC3017, ġew irregistrati pazjenti minghajr ċirrozi; fl-istudju HPC3018, ġew irregistrati 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 \geq 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 hadu trattament qabel	70%	49%
hadu trattament qabel ¹	30%	51%
Ġenotip IL28B		
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 dawki li rkadew, u dawki li rrispondew b' mod parzjali u ma rrispondewx wara trattamenti 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 ġimgħat 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 rċievew 12-il ġimgħa 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)
Geno/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 storiċi 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 wiehed 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 minghajru.

COSMOS

Fl-istudju HPC2002 (COSMOS), pazjenti li ma kellhomx ripons preċedenti għat-trattament b'puntegġ ta' fibrozi METAVIR ta' F0-F2, jew pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel u dawk li ma kellhomx ripons preċedenti għat-trattament b'puntegġ ta' fibrozi METAVIR ta' F3-F4 u mard kumpensat tal-fwied irċievu simeprevir + sofosbuvir, b'ribavirin jew minghajru, 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 rġiel; 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 (puntegġ ta' fibrozi METAVIR F0-3) u 25% kellhom ċirrozi (puntegġ 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 (puntegġi F0-3 ta' METAVIR) li kienu qed jirċievu 12-il ġimgha ta' simeprevir +sofosbuvir b'ribavirin jew minghajru; 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 minghajru. Ir-rati ta' rispons għal pazjenti b'ċirrozi (puntegġ 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 wahda 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 wiehed 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 wahda ta' RNA ta' HCV.

Effkaċja fl-adulti b'HCV tal-ġenotip 4

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 4c 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 HPC3021 (PLUTO), il-pazjenti rċiew 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; b'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 bil-ġenotip 4a, u 73% kellhom HCV bil-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 ċirrozi	100% (20/20)	100% (33/33)
b'ċirrozi	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; Fazi 3)	Ġenotip 1, pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel, b'ċirrozi kkompensata jew mingħajr ċirrozi	785	12-il ġimgha ta' SMV + peg-IFN-alfa + RBV, segwiti minn 12 jew 36 ġimgha peg-IFN-alfa + RBV ³ ;
HPC3007 (PROMISE; Fazi 3)	Ġenotip 1, dawk li rkadew qabel ² , b'ċirrozi kkompensata jew mingħajr ċirrozi	393	<u>grupp ta' kontroll</u> : 48 ġimgha ta' placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C206 (ASPIRE; Fazi 2)	Ġenotip 1, pazjenti li ħadu trattament qabel ⁴ , b'ċirrozi kkompensata jew mingħajr ċirrozi	462	12, 24 jew 48 ġimgha ta' SMV flimkien ma' 48 ġimgha peg-IFN-alfa + RBV; <u>grupp ta' kontroll</u> : 48 ġimgha ta' placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Fazi 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'ċirrozi kkompensata jew mingħajr ċirrozi	106	<u>pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel jew dawk li qabel kienu rkadew mingħajr ċirrozi</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 (dawk li rrispondew b'mod parzjali u dawk li ma rrispondewx) mingħajr ċirrozi u l-pazjenti kollha li qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel b'ċirrozi</u> : 12-il ġimgha ta' SMV + peg-IFN-alfa + RBV, segwiti minn 36 ġimgha ta' peg-IFN-alfa + RBV

HPC3011 (RESTORE; Fazi 3)	Ġenotip 4, pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel jew ħadu trattament qabel ⁴ , b'ċirrozi kkumpensata jew mingħajr ċirrozi	107	<u>Pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel jew dawk 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 (dawk li rrispondew b'mod parzjali u dawk 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-ġisem, 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 ħlief 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 waqt it-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 iwaqqfu t-trattament f' hin xieraq.

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

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

² Kienu ħadu trattament preċedenti b'peginterferon u ribavirin.

Effikaċja f'pazjenti b'infazzjoni 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 rċievew simeprevir (150 mg darba kuljum) + peginterferon alfa + ribavirin għal 12-il ġimgha, segwiti minn 12 jew 36 ġimgha addizzjonali ta' peginterferon alfa + ribavirin (ara tabelli 17 u 18). Fl-istudju C208, il-pazjenti kollha rċievew peginterferon alfa-2a; fl-istudju C216, 69% tal-pazjenti rċievew peginterferon alfa-2a u 31% rċievew 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 IL28B		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
Ġeno/sottotip ta' HCV u l-preżenza ta' polimorfizmu ta' Q80K f'HCV tal-ġenotip 1a		
Ġenotip 1a b'Q80K	75% (191/254)	47% (62/131)
mingħajr Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
Ġenotip 1b	84% (138/165)	43% (36/83)
	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 trattati 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 ġimgha; 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 setgħetex titkejjel f' ġimgħa 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' ġimgħa 4 kien ta' 14% (70/509); 67% kisbu SVR12.

Fil-ġabra 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 ġimgħa; f' dawn il-pazjenti ir-rata ta' SVR12 kienet 78%. Ħamsa 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' ġimgħa 4; f' dawn il-pazjenti ir-rata ta' SVR12 kienet 79%.

Ir-rati ta' SVR12 kienu statistikament b' mod sinifikanti oġġla 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 ġimgħa, segwiti minn 12 jew 36 ġimgħa 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 ġimgħa ta' simeprevir (100 mg jew 150 mg darba kuljum) flimkien ma' 48 ġimgħa 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 ġimgħa % (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 hadu 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 wahda 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 magħzula (studju HPC3007)

Sottogrupp	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
Puntegġ 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 ġimgha; 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'ġimgha 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'ġimgha 4 kien ta' 18% (47/259); 60% kisbu SVR12.

Fl-istudju HPC3007, 80% (24/30) tal-pazjenti ttrattati b'simeprevir infettati b'HCV tal-ġenotip 1a b'polimorfizmu Q80K fil-linja bażi kienu eliġibbli għat-tul ta' żmien totali ta' trattament ta' 24 ġimgha; 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'ġimgha 4; f'dawn il-pazjenti ir-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 hadu trattament qabel jew li fallew terapija preċedenti b'peg-IFN/RBV 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 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-għadd 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: $275-1,407 \times 10^6$ 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 rrispondew b'mod parzjali qabel N = 10 % (n/N)	Pazjenti li ma rrispondewx 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 <i>IL28B</i>				
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 b'RNA ta' HCV li ma setax jitkejjel f'EOT attwali u b'mill-inqas valutazzjoni ta' segwitu waħda ta' RNA ta' HCV. Inkluz 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) tal-pazjenti trattati b'simeprevir mingħajr ċirrosi li ma ngħatawx trattament qabel u li kienu rkadew kienu elegibbli għal trattament ta' 24 ġimgħa; f'dawn il-pazjenti r-rata ta' SVR12 kienet ta' 87%. Wiehed u sebgħin 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 rrispondew b'mod parzjali qabel u li ma kienu rrispondew xejn kellhom HCV RNA li ma ġiex osservat f'ġimgħa 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 \geq 200 kopji/ml wara < 50 kopji/ml preċedentement; dawn il-fallimenti seħhew 36 u 48 ġimgħa wara tmiem it-trattament b'simeprevir.

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

Fl-istudju HPC3011 (RESTORE), pazjenti li qatt ma kienu hadu trattament qabel jew li kienu f'falliment terapija preċedenti b'peg-IFN/RBV irċivew 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 t-tabelli 17 u 18).

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

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

Rizultat tat-trattament	Pazjenti li ma hadux trattament qabel N = 35 % (n/N)	Pazjenti li kienu rkadew qabel N = 22 % (n/N)	Pazjenti li rrispondew b'mod parzjali qabel N = 10 % (n/N)	Pazjenti li ma rrispondewx qabel N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Rizultat 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 kienux 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 ġimġha; 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 rrispondew b'mod parzjali qabel u li ma rrispondew xejn qabel, rispettivament, kellhom HCV RNA f'ġimġha 4 li ma ġiehx 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 każwali, double-blind, bil-placebo bħala kontroll u b'kontroll pozittiv (moxifloxacin 400 mg darba kuljum), inkroċjat f'4 modi fuq 60 individwi 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 supratherapewtika ta' 350 mg darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'OLYSIO f'wiehed 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' xaħam, 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 mal-albumina u, sa ċertu punt, ma' alfa-1-acid glycoprotein. L-irbit mal-proteina tal-plażma ma jigix 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-involviment ta' CYP2C8 u CYP2C19 ma jistax jiġi eskluż. Impedituri 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/MDR1, MRP2, BCRP u BSEP ta' effluss. OATP1B1/3 u MRP2 huma involuti fit-trasport ta' bilirubina fi u barra minn epatoċiti. Simeprevir ma jinibixxix OCT2 *in vitro*.

Wara għoti orali waħda ta' 200 mg ^{14}C -simeprevir lil individwi b'saħħithom, il-maġġoranza tar-radjoattività fil-plażma (sa 98%) ingħata kont dwarhom bhala 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-mojjeta makroċiklika jew moijeta aromatika jew it-tnejn u b'O-demetilazzjoni segwiti minn ossidazzjoni.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' simeprevir issehh 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 ssehh 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 meħtieġ f' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

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

Meta mqabbel mal-funzjoni tal-kliewi normali f' individwi b' saħħithom (klassifikazzjoni permezz tal-formula eGFR tal-Modifikazzjoni tad-Dieta fil-Mard tal-Kliewi [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-kliewi severi (eGFR taht 30 ml/min). Peress li l-esponiment jista' jogħla 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 jingħaqad b' mod qawwi ma' proteini fil-plażma, huwa improbabbli li ser jitneħħa f' ammonti sinifikanti bid-dijalisi.

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

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 kategorija B) u 5.2 darbiet oghla f' individwi infettati mhux b'HCV b' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh kategorija C).

L-ebda aġġustament fid-doża ta' simeprevir mhu meħtieġ 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 (Kategorija ta' Child-Pugh B jew C). OLYSIO mhuwiex irrakkomandat f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Klassi ta' Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Irreferi għas-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 meħtieġ 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 meħtieġ 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/Afrikanj Amerikanj 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 ma ġewx 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 riversibbli b'żidiet assoċjati fl-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 hafif hafna 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-ġilda tal-fenek, u x'aktarx improbabbli li jikkawna sensibilizzazzjoni fuq il-ġilda.

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 wiehed mid-dożi ttestjati (li jikkorrispondu għal esponiment sistemiku fil-firien simili għal jew inqas minn dak osservat fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 150 mg kuljum). Kustilji soprannumerarji u ossifikazzjoni mdewwma ġew rapportati fil-ġrieden, f'esponimenti li kienu 4 darbiet aktar minn daww osservati fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 150 mg darba kuljum.

F'firien tqal, il-koncentrazzjonijiet 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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi md-dawl.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn 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 fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-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 jinghata 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 mniżżla 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 MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet 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-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

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 jstabbilixxi 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. TIKKETTAR

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 simeprevir sodium ekwivalenti għal 150 mg ta' simeprevir.

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' taghrif 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

Żomm 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

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tippoteġi md-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID 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 bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

olysio 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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 MEDIĊINALI

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 għiet 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, kellek 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'inhu 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'inhu OLYSIO u għalxiex jintuża

X'inhu OLYSIO

- OLYSIO fih is-sustanza attiva 'simeprevir'. Huwa jaġixxi kontra l-virus li jikkaguna l-infezzjoni tal-epatite Ċ, li jissejjah '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-treatment ta' infezzjoni kronika ta' epatite Ċ. Għalhekk huwa importanti li taqra l-fuljetti ta' taghrif li huma provduti ma' mediċini oħra qabel ma tibda tiehu OLYSIO. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar xi wiehed minn dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Għalxiex jintuża OLYSIO

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

Kif jaħdem OLYSIO

OLYSIO jgħin jiġġieled kontra l-infezzjoni ta' epatite Ċ billi jevita l-HCV milli jimmultiplika. Meta jintuża flimkien ma' mediċini oħra fit-treatment ta' epatite Ċ, OLYSIO jgħin inehhi HCV minn għisem 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 żgur, kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tiehu OLYSIO.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu OLYSIO b' mod partikolari jekk:

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

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

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

- tinnota li l-ġilda tiegħek jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru
- l-awrina tiegħek 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 jingħata ma' amiodarone, mediċina li tintuża biex titratta taħbit irregolari tal-qalb.

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

- inti bħalissa qed tieħu, jew f' dawn l-aħħar xhur hadt il-mediċina amiodarone (it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra trattamenti alternattivi jekk inti hadt din il-mediċina)
- inti tieħu mediċini oħra biex titratta taħbit irregolari tal-qalb jew pressjoni għolja.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti tkun qed tieħu OLYSIO ma' sofosbuvir u kwalunkwe mediċini għal problemi tal-qalb, u waqt it-trattament inti jkollok:

- qtugh ta' nifs
- mejt
- palpitazzjonijiet
- ħass ħazin.

Sensittività għad-dawl tax-xemx

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

Matul it-trattament tiegħek 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 jinkludi tagħmir sabiex tismar).

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

Raxx

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

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

Testijiet tad-demem

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

Dawn it-testijiet tad-demem jgħinu t-tabib tiegħek sabiex

- jiċċekkja jekk it-trattament hux jaħdem għalik
- jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

OLYSIO m'għandux jintuża 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, hađt 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-ħalq) jew amiodarone biex jiġi ttrattat taħbit irregolari tal-qalb
- clarithromycin, erythromycin (meta jittieħdu mill-ħalq jew jingħataw b'injezzjoni) jew telithromycin biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batteriċi
- warfarin u mediċini ohra simili msejha antagonisiti tal-vitamina K użati biex iraqqu d-demem. It-tabib jaf ikun jeħtieġ iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demem tiegħek biex jiċċekkja kemm id-demem tiegħek jista' jagħqad sew.
- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin biex jiġu evitati aċċessjonijiet
- astemizole jew terfenadine biex jiġu ttrattati allergiċi
- itraconazole, fluconazole, ketoconazole, posaconazole jew voriconazole (meta jittieħdu mill-ħalq jew jingħataw b'injezzjoni) biex jiġu ttrattati infezzjonijiet bil-fungi
- rifabutin, rifampicin jew rifapentine biex jiġu ttrattati infezzjonijiet bhat-tuberkulozi
- amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine jew verapamil (meta jittieħdu mill-ħalq) biex inaqqsu l-pressjoni tad-demem
- dexamethasone (meta jingħataw b'injezzjoni jew jittieħed mill-ħalq) 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 ttrattata infezzjoni tal-HIV
- atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir jew tipranavir biex tiġi ttrattata infezzjoni ta' HIV
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin jew simvastatin biex inaqqs il-livelli tal-kolesterol
- ciclosporin, sirolimus jew tacrolimus sabiex jonqos ir-rispons immuni jew jiġu evitati fallimenti ta' trapjant
- sildenafil jew tadalafil biex tiġi ttrattata 'pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmuni'
- midazolam jew triazolam (meta jittieħdu mill-ħalq) 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 joghġbok 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 sseħħ 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-htigijiet dwar il-kontraċezzjoni. Inti u l-partner tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt iż-żmien kollu ta' trattament.

Treddiġh

Kellem it-tabib tiegħek jekk qed tredda' qabel ma tieħu OLYSIO. Dan importanti peress li mhux magħruf jekk simeprevir jgħaddix ġol-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tredda' jew tieqaf tieħu 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 C 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-thaddim 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 tieħu dan il-prodott medicinali.

3. Kif għandek tieħu OLYSIO

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

Għandek tieħu OLYSIO bhala parti minn kors ta' kura flimkien ma' medicini ohra għall-kura tal-infezzjoni kronika ta' epatite C tiegħek. Kors ta' OLYSIO jdum għal 12-il ġimġha jew għal 24 ġimġha imma jista' jkun meħtieġ li tieħu l-medicini l-ohra, skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. Aqra l-fuljetti tal-pakkett għal dawn il-medicini għad-dożaġġ tagħhom u l-istruzzjonijiet dwar kif għandek teħodhom.

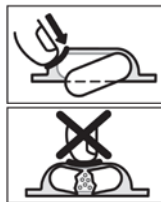
Kif għandek tieħu

- Id-doża rakkomandata ta' OLYSIO hi ta' kapsula waħda (150 milligrams) darba kuljum.
- Il-ġranet tal-ġimġha huma stampati fuq il-folja nuffata - dan ser jgħinek tiftakar meta għandek tieħu l-kapsula tiegħek.
- Ipprova hu OLYSIO fl-istess hin kuljum.
- Dejjem għandek tieħu OLYSIO mal-ikel. It-tip ta' ikel mhux importanti.
- Hu din il-medicina mill-ħalq.
- Ibla l-kapsula shiħa.

Kif tneħhi l-kapsula

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

Tagħfasx il-kapsula minn nofs il-kompartiment. Dan jista' jagħmel hsara jew jifqa' l-kapsula.



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

Jekk tieħu aktar OLYSIO milli suppost

Jekk tieħu 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 jintuza **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-demmm tiegħek (bilirubin huwa pigment magħmul mill-fwied).
- * Raxx fil-ġilda jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10 (komuni ħafna) meta OLYSIO jintuza flimkien ma' sofosbuvir għal 24 ġimgħa.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehhu b'OLYSIO meta jintuza **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.
- qtugh ta' nifs

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10

- zieda fil-livelli ta' 'bilirubina' fid-demmm 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-demmm kienu rrapportati f'aktar minn persuna wahda minn kull 10 persuni (komuni ħafna).

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

5. Kif taħzen 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 sodium ekwivalenti għal 150 milligramma ta' simeprevir.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, silica anidru 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 jġi fornuta 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 Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

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