

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OLYSIO 150 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține simeprevir sub formă de sare de sodiu, echivalent cu simeprevir 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză 78,4 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule (capsulă)

Capsulă gelatinoasă de culoare albă cu lungimea de aproximativ 22 mm, având inscripționat cu cerneală neagră "TMC435 150".

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

OLYSIO, în asociere cu alte medicamente, este indicat în tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienți adulți (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică în funcție de genotipul virusului hepatitic C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu OLYSIO trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în managementul HCC.

#### Doze

Doza recomandată de OLYSIO este de o capsulă de 150 mg o dată pe zi, administrată împreună cu alimente.

OLYSIO trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul HCC (vezi pct. 5.1). Când este luat în considerare tratamentul cu OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină la pacienți cu VHC genotipul 1a, pacienții trebuie testați pentru prezența virusului cu polimorfismul NS3 Q80K, înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Consultați de asemenea și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care sunt utilizate în asociere cu OLYSIO.

Medicamentele recomandate pentru administrare concomitentă și durata tratamentului cu OLYSIO în asociere cu alte medicamente sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

**Tabelul 1: Durata recomandată a tratamentului cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir, cu sau fără ribavirină, la pacienții cu VHC genotip 1 sau 4**

Populația de pacienți	Durata tratamentului
Pacienți fără ciroză	12 săptămâni OLYSIO + sofosbuvir
Pacienți cu ciroză <sup>1</sup>	24 săptămâni OLYSIO + sofosbuvir sau 12 săptămâni OLYSIO + sofosbuvir + ribavirină <sup>2</sup>  12 săptămâni OLYSIO + sofosbuvir (fără ribavirină) – această schemă terapeutică poate fi luată în considerare la pacienții cu risc scăzut de progresie clinică a bolii și care au opțiuni ulterioare de retratament (vezi pct. 4.4 și 5.1)

<sup>1</sup> La pacienții infectați cu VHC genotip 1a cu ciroză, testarea pentru prezența polimorfismului Q80K poate fi luată în considerare anterior inițierii terapiei cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir (vezi pct. 4.4).

<sup>2</sup> Doza zilnică de ribavirină se bazează pe greutatea corporală (< 75 kg = 1000 mg și ≥ 75 kg = 1200 mg) și se administrează oral cu alimente, divizată în două prize; de asemenea, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

**Tabelul 2: Durata recomandată pentru tratamentul cu OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină<sup>1</sup> la pacienții cu VHC genotipul 1 sau 4**

Populația de pacienți	Durata tratamentului
Pacienți fără tratament anterior și pacienți cu recădere <sup>2</sup>	
cu sau fără ciroză, care nu sunt co-infectați cu HIV	24 săptămâni <sup>3</sup>
fără ciroză, care sunt co-infectați cu HIV	Tratamentul cu OLYSIO trebuie inițiat în asociere cu peginterferon alfa + ribavirină și administrat timp de 12 săptămâni, după care urmează o perioadă suplimentară de tratament cu peginterferon alfa + ribavirină, cu durata de 12 săptămâni.
cu ciroză, care sunt co-infectați cu HIV	48 săptămâni <sup>3</sup>
	Tratamentul cu OLYSIO trebuie inițiat în asociere cu peginterferon alfa + ribavirină și administrat timp de 12 săptămâni, după care urmează o perioadă suplimentară de tratament cu peginterferon alfa + ribavirină, cu durata de 36 săptămâni.
Pacienți fără răspuns anterior (inclusiv cu răspuns parțial și fără răspuns) <sup>2</sup>	
cu sau fără ciroză, cu sau fără infecție co-infectantă cu HIV	48 săptămâni <sup>3</sup>
	Tratamentul cu OLYSIO trebuie inițiat în asociere cu peginterferon alfa + ribavirină și administrat timp de 12 săptămâni, după care urmează o perioadă suplimentară de tratament cu peginterferon alfa + ribavirină, cu durata de 36 săptămâni.

<sup>1</sup> Când este luat în considerare tratamentul cu OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină la pacienții cu VHC genotipul 1a, înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuată testarea pentru polimorfismul NS3 Q80K (vezi pct. 4.4).

<sup>2</sup> După tratament anterior cu interferon (pegylat sau ne-pegylat), cu sau fără ribavirină (vezi pct. 5.1).

<sup>3</sup> Durata de tratament recomandată în condițiile în care pacientul respectiv nu întrunește regulile de oprire a tratamentului (vezi tabelul 3).

Consultați tabelul 3 pentru regulile de întrerupere a tratamentului în funcție de valorile ARN-VHC în săptămânile 4, 12 și 24, pentru pacienții tratați cu OLYSIO, peginterferon alfa și ribavirină.

*Întreruperea tratamentului la pacienții cu răspuns virusologic inadecvat în timpul tratamentului OLYSIO în asociere cu sofosbuvir*

Nu există reguli de oprire a tratamentului care să se aplice asocierii de OLYSIO și sofosbuvir.

*OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină*

Este puțin probabil ca pacienții cu răspuns virusologic inadecvat în timpul tratamentului să obțină un răspuns virusologic susținut (RVS), prin urmare, la acești pacienți se recomandă întreruperea tratamentului. Valorile prag ale ARN-VHC care impun întreruperea tratamentului (adică regulile de oprire a tratamentului) sunt prezentate în tabelul 3.

**Tabelul 3: Reguli de oprire a tratamentului la pacienții tratați cu OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină care prezintă răspuns virusologic inadecvat în timpul tratamentului**

ARN VHC	Acțiune
Săptămâna 4 de tratament: $\geq 25$ UI/ml	Se întrerupe administrarea de OLYSIO, peginterferon alfa și ribavirină
Săptămâna 12 de tratament: $\geq 25$ UI/ml <sup>1</sup>	Se întrerupe administrarea de peginterferon alfa și ribavirină (tratamentul cu OLYSIO este finalizat în săptămâna 12)
Săptămâna 24 de tratament: $\geq 25$ UI/ml <sup>1</sup>	Se întrerupe administrarea de peginterferon alfa și ribavirină

<sup>1</sup> Se recomandă re-evaluarea ARN-VHC în cazul în care ARN-VHC este  $\geq 25$  UI/ml, după ce anterior fusese nedetectabil, pentru confirmarea valorilor ARN-VHC înainte de întreruperea tratamentului pentru VHC.

*Ajustarea dozelor sau întreruperea tratamentului cu OLYSIO*

Pentru a preveni eșecul la tratament, doza de OLYSIO nu trebuie redusă sau întreruptă. Dacă tratamentul cu OLYSIO este întrerupt din cauza reacțiilor adverse sau a răspunsului virusologic inadecvat în timpul tratamentului, tratamentul cu OLYSIO nu trebuie reinițiat.

*Ajustarea dozelor sau întreruperea tratamentului cu medicamente utilizate în asociere cu OLYSIO în tratamentul HCC*

În cazul în care apar reacții adverse posibile asociate tratamentului cu medicamente utilizate în asociere cu OLYSIO în tratamentul HCC, care necesită ajustarea dozelor sau întreruperea medicamentului (medicamentelor), consultați instrucțiunile prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Dacă alte medicamente utilizate în asociere cu OLYSIO în tratamentul HCC sunt întrerupte definitiv din orice cauză, trebuie întreruptă și administrarea OLYSIO. În situația în care se adaugă ribavirină la tratamentul asociat cu OLYSIO și sofosbuvir și se impune întreruperea administrării de ribavirină, tratamentul cu OLYSIO și sofosbuvir, fără ribavirină, poate fi continuat (vezi pct. 5.1).

*Omiterea unei doze*

Dacă se omite o doză de OLYSIO, iar pacientul sesizează acest lucru în termen de 12 ore de la ora obișnuită de administrare, pacientul trebuie să ia doza omisă de OLYSIO împreună cu alimente cât mai curând posibil, iar apoi să ia următoarea doză de OLYSIO la ora obișnuită din program.

Dacă trec mai mult de 12 ore de la ora obișnuită de administrare a OLYSIO, pacientul nu trebuie să ia doza omisă de OLYSIO, ci trebuie să reia administrarea de OLYSIO împreună cu alimente la ora obișnuită din program.

Categorii speciale de pacienți

*Vârstnici (peste 65 de ani)*

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea OLYSIO la pacienți cu vârsta peste 65 de ani. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea OLYSIO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani. Nu este necesară ajustarea dozei de OLYSIO la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de OLYSIO la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La persoanele cu insuficiență renală severă a fost observată creșterea expunerii la simeprevir. OLYSIO nu a fost studiat la pacienții infectați cu VHC cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv la pacienți care necesită dializă. Se recomandă prudență la prescrierea OLYSIO la acești pacienți, deoarece expunerea poate fi crescută la pacienții infectați cu VHC cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele utilizate în asociere cu OLYSIO în ceea ce privește utilizarea lor la pacienți cu insuficiență renală.

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de OLYSIO la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). OLYSIO nu este recomandat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Rasa*

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de rasă (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea OLYSIO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Infecția concomitentă cu VHC/virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1)*

Nu este necesară ajustarea dozei de OLYSIO la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1 (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

OLYSIO în asociere cu sofosbuvir: pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1 trebuie tratați aceeași perioadă de timp ca și pacienții infectați numai cu VHC.

OLYSIO administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină: pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1, trebuie tratați aceeași perioadă de timp ca și pacienții infectați doar cu VHC, cu excepția pacienților cu infecții concomitente care prezintă și ciroză hepatică și care trebuie tratați timp de 36 săptămâni cu asocierea peginterferon alfa și ribavirină, după încheierea celor 12 săptămâni de tratament cu asocierea OLYSIO, peginterferon alfa și ribavirină (durata totală a tratamentului de 48 săptămâni).

Vă rugăm să consultați pct. 4.4 și 4.5 pentru interacțiuni relevante cu medicamente antiretrovirale.

### Mod de administrare

OLYSIO trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Capsula trebuie înghițită în întregime.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Generalități

Eficacitatea OLYSIO nu a fost studiată la pacienți cu VHC genotipurile 2, 3, 5 sau 6; prin urmare OLYSIO nu trebuie utilizat la acești pacienți (vezi pct. 5.1).

OLYSIO nu trebuie administrat ca monoterapie și trebuie prescris în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul HCC.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele prescrise concomitent înainte de inițierea tratamentului cu OLYSIO. Atenționările și precauțiile referitoare la aceste medicamente se aplică și atunci când sunt utilizate în tratamentul asociat cu OLYSIO.

Nu există date clinice cu privire la utilizarea OLYSIO pentru reluarea tratamentului la pacienții care au prezentat eșec terapeutic la tratamentul pe bază de inhibitor de protează NS3-4A al VHC (vezi pct. 5.1 și 5.3).

#### Decompensare hepatică și insuficiență hepatică

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină și în asociere cu sofosbuvir au fost raportate cazuri de decompensare hepatică și insuficiență hepatică, inclusiv cazuri letale. Deși este dificil de stabilit o relație de cauzalitate din cauza bolii hepatice de fond avansate, nu se poate exclude un eventual risc.

Prin urmare, la pacienții care prezintă risc ridicat de decompensare hepatică sau de insuficiență hepatică, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate înainte de terapie și, în funcție de necesitățile clinice, în timpul tratamentului asociat cu OLYSIO.

#### Insuficiența hepatică

OLYSIO nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

#### Bradycardie severă și bloc cardiac

Au fost observate cazuri de bradicardie, atunci când OLYSIO este utilizat în asociere cu sofosbuvir și concomitent cu amiodaronă. Mecanismul nu este stabilit.

Cazurile sunt potențial letale, prin urmare, amiodarona trebuie utilizată la pacienții tratați cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir numai în cazul în care alte tratamente antiaritmice alternative nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă utilizarea concomitentă de amiodaronă este considerată necesară, se recomandă ca pacienții să fie atent monitorizați la inițierea tratamentului cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir. Pacienții care sunt identificați ca având un risc crescut de bradicardie trebuie monitorizați continuu timp de 48 de ore, într-un cadru clinic adecvat.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, este necesară o monitorizare adecvată la pacienții care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și urmează să înceapă tratamentul cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir.

Toți pacienții cărora li se administrează tratament cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir concomitent cu terapia cu amiodaronă, cu sau fără alte medicamente care scad ritmul cardiac trebuie atenționați cu privire la simptomele de bradicardie și bloc cardiac și trebuie instruiți să solicite asistență medicală de urgență în cazul în care prezintă astfel de reacții.

#### Testarea înaintea tratamentului pentru polimorfismul NS3 Q80K la pacienții infectați cu VHC genotipul 1a

##### *OLYSIO în asociere cu sofosbuvir*

La pacienții infectați cu VHC genotipul 1a cu ciroză, testarea pentru prezența polimorfismului NS3 Q80K poate fi luată în considerare anterior inițierii terapiei cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu VHC genotipul 1a fără ciroză, eficacitatea simeprevir în asociere cu sofosbuvir la o durată recomandată a tratamentului de 12 săptămâni nu a fost influențată de prezența polimorfismului NS3 Q80K (vezi pct. 5.1).

##### *OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină*

Eficacitatea simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină este redusă substanțial la pacienții infectați cu hepatita C genotipul 1a cu polimorfismul NS3 Q80K la inițierea tratamentului, comparativ cu pacienții cu hepatita C genotipul 1a, fără polimorfism Q80K (vezi pct. 5.1). Testarea pentru prezența polimorfismului Q80K la pacienții cu VHC genotipul 1a este recomandată atunci când se ia în considerare tratamentul cu OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Trebuie luată în considerare o terapie alternativă pentru pacienții infectați cu VHC genotipul 1a care prezintă polimorfismul Q80K sau în cazurile în care testarea nu este accesibilă.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale cu acțiune directă împotriva VHC  
OLYSIO trebuie administrat doar în asociere cu alte medicamente antivirale cu acțiune directă, în cazul în care pe baza datelor disponibile se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Nu există date care să susțină administrarea de OLYSIO concomitent cu telaprevir sau boceprevir. Se preconizează că acești inhibitori de protează VHC prezintă rezistență încrucișată, iar administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi și pct. 4.5).

#### OLYSIO în asociere cu peginterferon alfa-2b

În studiile clinice, pacienții randomizați pentru tratament cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină au obținut rate de RVS12 numeric mai mici și, de asemenea, au prezentat creșterea viremiei după ce, inițial, aceasta nu a avut valori detectabile precum și recădere virală mai frecvent decât cei tratați cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa-2a și ribavirină (vezi pct. 5.1).

#### Sarcină și contracepție

OLYSIO trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă doar dacă beneficiul justifică riscul. Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție (vezi pct. 4.6).

Contraindicațiile și atenționările cu privire la sarcină și contracepție aplicabile în cazul medicamentelor administrate concomitent se aplică și în cazul utilizării acestor în cadrul tratamentului asociat cu OLYSIO.

Ribavirina poate cauza malformații congenitale și/sau deces al fătului expus. Prin urmare, este necesară o atenție deosebită pentru a evita sarcina la pacientele precum și la partenerile pacienților (vezi pct. 4.6).

#### Fotosensibilitate

Au fost observate reacții de fotosensibilitate în contextul tratamentului asociat cu OLYSIO (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați despre riscul reacțiilor de fotosensibilitate și despre importanța aplicării unor măsuri adecvate de protecție solară în timpul tratamentului cu OLYSIO. Trebuie evitată expunerea excesivă la soare și utilizarea dispozitivelor de bronzare în timpul tratamentului cu OLYSIO. Dacă apar reacții de fotosensibilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu OLYSIO, iar pacienții trebuie monitorizați până la dispariția reacției.

#### Erupții cutanate tranzitorii

În cazul tratamentului asociat cu OLYSIO s-au observat erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.8). Pacienții cu erupții cutanate tranzitorii ușoare până la moderate trebuie monitorizați pentru a observa progresia erupției cutanate tranzitorii, inclusiv dezvoltarea unor semne la nivelul mucoaselor sau simptome sistemice. În caz de erupții cutanate tranzitorii severe, tratamentul cu OLYSIO și alte medicamente administrate concomitent pentru tratamentul HCC trebuie întrerupt, iar pacienții trebuie monitorizați până la dispariția simptomelor.

#### Teste de laborator în timpul tratamentului asociat OLYSIO, peginterferon alfa și ribavirină

Valoarea ARN-VHC trebuie monitorizată în săptămânile 4 și 12 și după cum este clinic indicat (vezi, de asemenea, ghidurile privind durata tratamentului și regulile de oprire, pct. 4.2). Se recomandă utilizarea unui test cantitativ ARN-VHC cu sensibilitate ridicată, pentru monitorizarea valorilor ARN-VHC în timpul tratamentului. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină, pentru cerințele cu privire la testele de laborator care trebuie efectuate înaintea tratamentului, în timpul și după tratament, inclusiv investigațiile hematologice, biochimice (inclusiv enzime hepatice și bilirubina), precum și testele pentru depistarea sarcinii.

#### Interacțiuni medicamentoase

Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu substanțe care induc sau inhibă moderat sau puternic citocromul P450 3A (CYP3A4), deoarece acest lucru poate duce la o expunere semnificativ mai mică sau respectiv mai mare la simeprevir.

Vă rugăm să consultați pct. 4.5 pentru informații cu privire la interacțiunile medicamentoase.

#### Infecție concomitentă cu virusul hepatitic B (VHB)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

#### Pacienții cu transplant de organe

Nu este recomandată administrarea OLYSIO concomitent cu ciclosporina, deoarece utilizarea concomitentă duce la creșterea semnificativă a expunerii la simeprevir (vezi pct. 4.5).

#### Excipientul capsulelor OLYSIO

Capsulele OLYSIO conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Medicamente care influențează expunerea la simeprevir

Principala enzimă implicată în metabolizarea simeprevir este CYP3A4 (vezi pct. 5.2) și pot apărea efecte relevante clinic ale altor medicamente asupra farmacocineticii simeprevir, mediate prin intermediul CYP3A4. Administrarea OLYSIO concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește semnificativ expunerea plasmatică la simeprevir, în timp ce administrarea concomitentă cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate reduce semnificativ expunerea plasmatică la simeprevir și poate duce la pierderea eficacității (vezi tabelul 4). Prin urmare, nu este recomandată administrarea OLYSIO concomitent cu substanțe care sunt inhibitori sau inductori moderați sau puternici ai CYP3A4.

Asimilarea hepatică a simeprevir este mediată de OATP1B1/3. Inhibitorii OATP1B1/3, cum sunt eltrombopag sau gemfibrozil, pot duce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice de simeprevir.

#### Medicamente a căror metabolizare este influențată de utilizarea simeprevir

Simeprevir inhibă ușor activitatea CYP1A2 și activitatea CYP3A4 la nivel intestinal, în același timp neafectând activitatea CYP3A4 la nivel hepatic. Administrarea OLYSIO concomitent cu medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP3A4 poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente (vezi tabelul 4). Simeprevir nu influențează activitatea CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 *in vivo*. Simeprevir inhibă OATP1B1/3, transportorii P-gp și BCRP. Administrarea OLYSIO concomitent cu medicamente care sunt substrat pentru transportorii OATP1B1/3, P-gp și BCRP poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente (vezi tabelul 4).

#### Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu OLYSIO.

#### Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile stabilite și teoretice dintre simeprevir și medicamentele selectate sunt prezentate în tabelul 4 (este prezentată valoarea medie a raportului celor mai mici pătrate, cu intervale de încredere de 90% (II 90%), creșterea este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, nicio modificare prin “↔”). Studiile de interacțiune au fost efectuate la adulți sănătoși cu doza recomandată de 150 mg simeprevir o dată pe zi, dacă nu se specifică altfel.



**Tabelul 4: Interacțiuni și recomandări de dozaj în cazul utilizării cu alte medicamente**

Medicamente clasificate în funcție de ariile terapeutice	Efectele asupra concentrațiilor plasmatice de medicament Valoarea medie a raportului celor mai mici pătrate (Î 90%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<b>ANALEPTICE</b>		
Cafeină 150 mg	ASC cafeină 1,26 (1,21-1,32) ↑ C <sub>max</sub> cafeină 1,12 (1,06-1,19) ↔ C <sub>min</sub> cafeină nu a fost studiată	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>ANTIARITMICE</b>		
Digoxină 0,25 mg	ASC digoxină 1,39 (1,16-1,67) ↑ C <sub>max</sub> digoxină 1,31 (1,14-1,51) ↑ C <sub>min</sub> digoxină nu a fost studiată  (inhibarea transportorului P-gp)	Concentrațiile plasmatice de digoxină trebuie monitorizate și utilizate pentru stabilirea tratată a dozei de digoxină pentru a obține efectul clinic dorit.
Amiodaronă	Nu au fost studiate. Se pot anticipa creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, atunci când aceasta este administrată pe cale orală.  (inhibarea enzimei CYP3A4 la nivel intestinal)  Pot să apară creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de simeprevir, din cauza inhibării CYP3A4 de către amiodaronă.	<u>Scheme terapeutice fără sofosbuvir:</u> Se recomandă prudență și monitorizarea concentrațiilor plasmatice terapeutice ale amiodaronei și/sau monitorizare clinică (ECG, etc.) în contextul administrării pe cale orală.  <u>Scheme terapeutice care includ sofosbuvir:</u> A se utiliza doar în absența altor alternative. Se recomandă monitorizare atentă dacă acest medicament se administrează concomitent cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir (vezi pct. 4.4).
Disopiramidă Flecainidă Mexiletină Propafenona Chinidină	Nu au fost studiate. Se pot anticipa creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente antiaritmice, atunci când aceste medicamente sunt administrate pe cale orală.  (inhibarea enzimei CYP3A4 la nivel intestinal)	Se recomandă prudență și monitorizarea concentrațiilor plasmatice terapeutice ale medicamentelor antiaritmice și/sau monitorizare clinică (ECG etc.) în contextul administrării pe cale orală.

<b>ANTICOAGULANTE</b>		
Warfarină și alți antagoniști ai vitaminei K	warfarină 10 mg: ASC S-warfarină 1,04 (1,00-1,07) ↔ C <sub>max</sub> S-warfarină 1,00 (0,94-1,06) ↔ C <sub>min</sub> S-warfarină nu a fost studiată	Deși nu sunt de așteptat modificări ale farmacocineticii warfarinei, este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza potențialelor modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu OLYSIO.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină	Nu au fost studiate. Se anticipează o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale simeprevir.  (inducere puternică a CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu aceste anticonvulsivante, deoarece administrarea concomitentă poate duce la pierderea efectului terapeutic al OLYSIO.
<b>ANTIDEPRESIVE</b>		
Escitalopram 10 mg o dată pe zi	ASC escitalopram 1,00 (0,97-1,03) ↔ C <sub>max</sub> escitalopram 1,03 (0,99-1,07) ↔ C <sub>min</sub> escitalopram 1,00 (0,95-1,07) ↔ ASC simeprevir 0,75 (0,68-0,83) ↓ C <sub>max</sub> simeprevir 0,80 (0,71-0,89) ↓ C <sub>min</sub> simeprevir 0,68 (0,59-0,79) ↓	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>ANTIISTAMINICE</b>		
Astemizol Terfenadină	Nu au fost studiate. Astemizolul și terfenadina pot cauza aritmii cardiace. Se pot anticipa creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice ale acestor antihistaminice.  (inhibarea enzimei CYP3A4 la nivel intestinal)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu astemizol sau terfenadină.
<b>ANTI-INFECȚIOASE</b>		
<b>Antibiotice – macrolide (cu administrare sistemică)</b>		
Azitromicină	Nu au fost studiate. Pe baza căii de eliminare a azitromicinei, nu se anticipează interacțiuni medicamentoase între azitromicină și simeprevir.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Eritromicină 500 mg de trei ori pe zi	ASC eritromicină 1,90 (1,53-2,36) ↑ C <sub>max</sub> eritromicină 1,59 (1,23-2,05) ↑ C <sub>min</sub> eritromicină 3,08 (2,54-3,73) ↑ ASC simeprevir 7,47 (6,41-8,70) ↑ C <sub>max</sub> simeprevir 4,53 (3,91-5,25) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 12,74 (10,19-15,93) ↑  (inhibarea enzimelor CYP3A4 și a transportorului P-gp atât de către eritromicină cât și de simeprevir)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu eritromicina administrată sistemic.

Claritromicină Telitromicină	Nu au fost studiate. Se poate anticipa creșterea concentrațiilor plasmatice ale simeprevir.  (inhibare puternică a enzimei CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu claritromicină sau telitromicină.
<b>Antifungice (cu administrare sistemică)</b>		
Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol	Nu au fost studiate. Se pot anticipa creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale simeprevir  (inhibare puternică a enzimei CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu itraconazol, ketoconazol sau posaconazol cu administrare sistemică.
Fluconazol Voriconazol	Nu au fost studiate. Se pot anticipa creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale simeprevir  (inhibare ușoară spre moderată a enzimei CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu fluconazol sau voriconazol administrate sistemic.
<b>Antimicobacteriene</b>		
Bedaquilină	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Rifampicină <sup>1</sup> 600 mg o dată pe zi	ASC rifampicina 1,00 (0,93-1,08) ↔ C <sub>max</sub> rifampicina 0,92 (0,80-1,07) ↔ C <sub>min</sub> rifampicina nu a fost studiată ASC 25-desacetil-rifampicina 1,24 (1,13-1,36) ↑ C <sub>max</sub> 25-desacetil-rifampicina 1,08 (0,98-1,19) ↔ C <sub>min</sub> 25-desacetil-rifampicina nu a fost studiată ASC simeprevir 0,52 (0,41-0,67) ↓ C <sub>max</sub> simeprevir 1,31 (1,03-1,66) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 0,08 (0,06-0,11) ↓  (inducerea enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu rifampicina, deoarece administrarea concomitentă poate duce la pierderea efectului terapeutic al OLYSIO.
Rifabutina Rifapentina	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale simeprevir.  (inducerea enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu rifabutina sau rifapentina, deoarece administrarea concomitentă poate duce la pierderea efectului terapeutic al OLYSIO.
<b>ANTITUSSIVE</b>		
Dextrometorfan (DXM) 30 mg	ASC DXM 1,08 (0,87-1,35) ↑ C <sub>max</sub> DXM 1,21 (0,93-1,57) ↑ C <sub>min</sub> DXM nu a fost studiată ASC dextrofan 1,09 (1,03-1,15) ↔ C <sub>max</sub> dextrofan 1,03 (0,93-1,15) ↔ C <sub>min</sub> dextrofan nu a fost studiată	Nu este necesară ajustarea dozei.

<b>BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU (administrare orală)</b>		
Amlodipină Bepiril Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Nisoldipină Verapamil	Nu au fost studiate. Se poate anticipa creșterea concentrațiilor plasmatice ale blocantelor canalelor de calciu administrate oral.  (inhibarea enzimelor CYP3A4 la nivel intestinal și a transportorului P-gp)  Poate să apară creșterea concentrațiilor plasmatice de simeprevir, din cauza inhibării ușoare a CYP3A4 de către amlodipină și din cauza inhibării moderate a CYP3A4 de către diltiazem și verapamil.	Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților atunci când aceste blocante ale canalelor de calciu sunt administrate oral.
<b>GLUCOCORTICOSTEROIZI</b>		
Dexametazonă (administrare sistemică)	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea concentrațiilor plasmatice ale simeprevir.  (inducere moderată a enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu dexametazonă administrată sistemic, deoarece administrarea concomitentă poate duce la pierderea efectului terapeutic al OLYSIO.
Budesonidă Fluticazonă Metilprednisolon Prednison	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>MEDICAMENTE GASTROINTESTINALE</b>		
<b>Antiacide</b>		
Hidroxid de aluminiu sau magneziu Carbonat de calciu	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>Antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub></b>		
Cimetidină Nizatidină Ranitidină	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>Medicamente cu efect propulsiv</b>		
Cisapridă	Nu au fost studiate. Cisaprida are potențialul de a cauza aritmii cardiace. Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice de cisapridă.  (inhibarea enzimelor CYP3A4 la nivel intestinal)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu cisaprida.
<b>Inhibitori ai pompei de protoni</b>		
Omeprazol 40 mg	ASC omeprazol 1,21 (1,00-1,46) ↑ C <sub>max</sub> omeprazol 1,14 (0,93-1,39) ↑ C <sub>min</sub> omeprazol nu a fost studiată	Nu este necesară ajustarea dozei.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.

<b>MEDICAMENTE PENTRU INFECȚIA CU VHC</b>		
<b>Antivirale</b>		
Daclatasvir 60 mg o dată pe zi	ASC daclatasvir 1,96 (1,84-2,10) ↑ C <sub>max</sub> daclatasvir 1,50 (1,39-1,62) ↑ C <sub>min</sub> daclatasvir 2,68 (2,42-2,98) ↑ ASC simeprevir 1,44 (1,32-1,56) ↑ C <sub>max</sub> simeprevir 1,39 (1,27-1,52) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 1,49 (1,33-1,67) ↑	Nu este necesară ajustarea dozei de daclatasvir sau OLYSIO.
Ledipasvir <sup>2</sup> 90 mg o dată pe zi	ASC ledipasvir 1,75 (1,56-1,96) ↑ C <sub>max</sub> ledipasvir 1,64 (1,45-1,86) ↑ C <sub>min</sub> ledipasvir 1,74 (1,55-1,97) ↑ ASC simeprevir 3,05 (2,43-3,84) ↑ C <sub>max</sub> simeprevir 2,34 (1,95-2,81) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 4,69 (3,40-6,47) ↑	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu medicamente conținând ledipasvir.
Sofosbuvir <sup>3</sup> 400 mg o dată pe zi	ASC sofosbuvir 3,16 (2,25-4,44) ↑ C <sub>max</sub> sofosbuvir 1,91 (1,26-2,90) ↑ C <sub>min</sub> sofosbuvir nu a fost studiată ASC GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C <sub>max</sub> GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C <sub>min</sub> GS-331007 nu a fost studiată ASC simeprevir 0,94 (0,67-1,33) ↔ C <sub>max</sub> simeprevir 0,96 (0,71-1,30) ↔ C <sub>min</sub> simeprevir nu a fost studiată	Creșterea expunerii sofosbuvir observată în substudiul de farmacocinetică nu are relevanța clinică.
<b>PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE</b>		
Lapte de ciulin ( <i>Silybum marianum</i> )	Nu au fost studiate. Se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice de simeprevir.  (inhibarea enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu lapte de ciulin.
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de simeprevir.  (inducerea enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu sunătoare, deoarece administrarea concomitentă cu produse ce conțin sunătoare poate duce la pierderea efectului terapeutic al OLYSIO.
<b>MEDICAMENTE PENTRU INFECȚIA CU HIV</b>		
<b>Antiretrovirale – antagoniști CCR5</b>		
Maraviroc	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente atunci când OLYSIO este administrat concomitent cu maraviroc.
<b>Antiretrovirale – inhibitori de integrază</b>		
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	ASC raltegravir 1,08 (0,85-1,38) ↑ C <sub>max</sub> raltegravir 1,03 (0,78-1,36) ↔ C <sub>min</sub> raltegravir 1,14 (0,97-1,36) ↑ ASC simeprevir 0,89 (0,81-0,98) ↔ C <sub>max</sub> simeprevir 0,93 (0,85-1,02) ↔ C <sub>min</sub> simeprevir 0,86 (0,75-0,98) ↓	Nu este necesară ajustarea dozei.
Dolutegravir	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.

<b>Antiretrovirale – inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</b>		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	ASC efavirenz 0,90 (0,85-0,95) ↔ C <sub>max</sub> efavirenz 0,97 (0,89-1,06) ↔ C <sub>min</sub> efavirenz 0,87 (0,81-0,93) ↔ ASC simeprevir 0,29 (0,26-0,33) ↓ C <sub>max</sub> simeprevir 0,49 (0,44-0,54) ↓ C <sub>min</sub> simeprevir 0,09 (0,08-0,12) ↓  (inducerea enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu efavirenz, deoarece administrarea concomitentă poate duce la pierderea efectului terapeutic al OLYSIO.
Rilpivirină 25 mg o dată pe zi	ASC rilpivirină 1,12 (1,05-1,19) ↔ C <sub>max</sub> rilpivirină 1,04 (0,95-1,13) ↔ C <sub>min</sub> rilpivirină 1,25 (1,16-1,35) ↑ ASC simeprevir 1,06 (0,94-1,19) ↔ C <sub>max</sub> simeprevir 1,10 (0,97-1,26) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 0,96 (0,83-1,11) ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alți INNRT (delavirdină, etravirină, nevirapină)	Nu au fost studiate. Se anticipează modificarea concentrațiilor plasmatice ale simeprevir.  (inducerea [etravirină sau nevirapină] sau inhibarea [delavirdină] enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu delavirdină, etravirină sau nevirapină.
<b>Antiretrovirale – inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT(t))</b>		
Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi	tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovir C <sub>max</sub> 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovir C <sub>min</sub> 1,24 (1,15-1,33) ↑ simeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 0,85 (0,73-0,99) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0,93 (0,78-1,11) ↓	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alți INRT (abacavir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zidovudină)	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>Antiretrovirale – inhibitori de protează (IP)</b>		
Darunavir/ritonavir <sup>4</sup> 800/100 mg o dată pe zi	ASC darunavir 1,18 (1,11-1,25) ↑ C <sub>max</sub> darunavir 1,04 (0,99-1,10) ↔ C <sub>min</sub> darunavir 1,31 (1,13-1,52) ↑ ASC ritonavir 1,32 (1,25-1,40) ↑ C <sub>max</sub> ritonavir 1,23 (1,14-1,32) ↑ C <sub>min</sub> ritonavir 1,44 (1,30-1,61) ↑ ASC simeprevir 2,59 (2,15-3,11) ↑* C <sub>max</sub> simeprevir 1,79 (1,55-2,06) ↑* C <sub>min</sub> simeprevir 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevir comparativ cu monoterapia cu simeprevir 150 mg.  (inhibare puternică a enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu darunavir/ritonavir.
Ritonavir <sup>1</sup> 100 mg de două ori pe zi	ASC simeprevir 7,18 (5,63-9,15) ↑ C <sub>max</sub> simeprevir 4,70 (3,84-5,76) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 14,35 (10,29-20,01) ↑  (inhibare puternică a enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu ritonavir.

Alți IP HIV potențați cu ritonavir sau nepotențați (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)	Nu au fost studiate. Se anticipează modificarea concentrațiilor plasmatice ale simeprevir.  (inducerea sau inhibarea enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu orice IP HIV, cu sau fără ritonavir.
Medicamente ce conțin cobiciclat	Nu au fost studiate. Se anticipează creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de simeprevir.  (inhibarea puternică a enzimelor CYP3A4)	Nu se recomandă administrarea OLYSIO concomitent cu medicamente ce conțin cobiciclat.
<b>INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI</b>		
Rosuvastatină 10 mg	ASC rosuvastatină 2,81 (2,34-3,37) ↑ C <sub>max</sub> rosuvastatină 3,17 (2,57-3,91) ↑ C <sub>min</sub> rosuvastatină nu a fost studiată  (inhibarea transportorului OATP1B1/3, BCRP)	A se stabili treptat cu atenție doza de rosuvastatină și a se utiliza cea mai mică doză necesară, în același timp monitorizând siguranța în contextul administrării concomitente cu OLYSIO.
Pitavastatină Pravastatină	Nu au fost studiate. Se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice de pitavastatină și pravastatină.  (inhibarea transportorului OATP1B1/3)	A se stabili treptat cu atenție doza de pitavastatină și pravastatină și a se utiliza cea mai mică doză necesară, în același timp monitorizând siguranța în contextul administrării concomitente cu OLYSIO.
Atorvastatină 40 mg	ASC atorvastatină 2,12 (1,72-2,62) ↑ C <sub>max</sub> atorvastatină 1,70 (1,42-2,04) ↑ C <sub>min</sub> atorvastatină nu a fost studiată ASC 2-OH-atorvastatină 2,29 (2,08-2,52) ↑ C <sub>max</sub> 2-OH-atorvastatină 1,98 (1,70-2,31) ↑ C <sub>min</sub> 2-OH-atorvastatină nu a fost studiată  (inhibarea transportorului OATP1B1/3 și/sau a enzimelor CYP3A4)  Poate să apară creșterea concentrațiilor plasmatice de simeprevir din cauza inhibării OATP1B1 de către atorvastatină.	A se stabili treptat cu atenție doza de atorvastatină și a se utiliza cea mai mică doză necesară, în același timp monitorizând siguranța în contextul administrării concomitente cu OLYSIO.
Simvastatină 10 mg	ASC simvastatină 1,51 (1,32-1,73) ↑ C <sub>max</sub> simvastatină 1,46 (1,17-1,82) ↑ C <sub>min</sub> simvastatină nu a fost studiată ASC simvastatină metabolit acid 1,88 (1,63-2,17) ↑ C <sub>max</sub> simvastatină metabolit acid 3,03 (2,49-3,69) ↑ C <sub>min</sub> simvastatină metabolit acid nu a fost studiată  (inhibarea transportorului OATP1B1 și/sau a enzimelor CYP3A4)	A se stabili treptat cu atenție doza de simvastatină și a se utiliza cea mai mică doză necesară, în același timp monitorizând siguranța în contextul administrării concomitente cu OLYSIO.

Lovastatină	Nu au fost studiate. Se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice lovastatină.  (inhibarea transportorului OATP1B1 și/sau a enzimelor CYP3A4)	A se stabili treptat cu atenție doza de lovastatină și a se utiliza cea mai mică doză necesară, în același timp monitorizând siguranța în contextul administrării concomitente cu OLYSIO.
Fluvastatină	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>CONTRACEPTIVE HORMONALE</b>		
Etinilestradiol și noretindronă 0,035 mg o dată pe zi/ 1 mg o dată pe zi	ASC etinilestradiol 1,12 (1,05-1,20) ↔ C <sub>max</sub> etinilestradiol 1,18 (1,09-1,27) ↑ C <sub>min</sub> etinilestradiol 1,00 (0,89-1,13) ↔ ASC noretindronă 1,15 (1,08-1,22) ↔ C <sub>max</sub> noretindronă 1,06 (0,99-1,14) ↔ C <sub>min</sub> noretindronă 1,24 (1,13-1,35) ↑	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Ciclosporină 100 mg  doză individualizată în funcție de pacient <sup>5</sup>	ASC ciclosporină 1,19 (1,13-1,26) ↑ C <sub>max</sub> ciclosporină 1,16 (1,07-1,26) ↑ C <sub>min</sub> ciclosporină nu a fost studiată ASC simeprevir 5,68 (3,58-9,00) ↑ <sup>6</sup> C <sub>max</sub> simeprevir 4,53 (3,05-6,74) ↑ <sup>6</sup> C <sub>min</sub> simeprevir nu a fost studiată <sup>6</sup>  (inhibarea OATP1B1/3, P-gp și CYP3A de către ciclosporină.)	Nu este recomandată administrarea OLYSIO concomitent cu ciclosporină.
Tacrolimus 2 mg  doză individualizată în funcție de pacient <sup>5</sup>	ASC tacrolimus 0,83 (0,59-1,16) ↓ C <sub>max</sub> tacrolimus 0,76 (0,65-0,90) ↓ C <sub>min</sub> tacrolimus nu a fost studiată ASC simeprevir 1,92 (1,37-2,63) ↑ <sup>7</sup> C <sub>max</sub> simeprevir 1,25 (1,40-2,46) ↑ <sup>7</sup> C <sub>min</sub> simeprevir nu a fost studiată <sup>7</sup>  (inhibarea OATP1B1 de către tacrolimus).	Nu este necesară ajustarea dozei niciunui dintre medicamente când OLYSIO se administrează concomitent cu tacrolimus. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus.
Sirolimus	Nu au fost studiate. Pot să apară creșteri sau scăderi ușoare ale concentrațiilor plasmatice de sirolimus.	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de sirolimus.
<b>ANALGEZICE OPIOIDE</b>		
Metadonă 30-150 mg o dată pe zi, doză individualizată	ASC R(-) metadonă 0,99 (0,91-1,09) ↔ C <sub>max</sub> R(-) metadonă 1,03 (0,97-1,09) ↔ C <sub>min</sub> R(-) metadonă 1,02 (0,93-1,12) ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Buprenorfină Naloxonă	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.



<b>INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ DE TIP 5</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Nu au fost studiate. Se pot anticipa creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de inhibitori PDE-5.</p> <p>(inhibirea enzimelor CYP3A4 la nivel intestinal)</p> <p>Pot să apară creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de simeprevir din cauza inhibării ușoare a OATP1B1 de către sildenafil.</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei când OLYSIO este administrat concomitent cu doze de sildenafil, vardenafil, sau tadalafil indicate în tratamentul disfuncției erectile.</p> <p>Poate fi necesară ajustarea dozei inhibitorului de PDE-5 când OLYSIO este administrat concomitent cu sildenafil sau tadalafil cu administrare pe termen lung în doze utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. A se lua în considerare inițierea tratamentului cu cele mai mici doze de inhibitori PDE-5 și a se crește doza la nevoie, cu monitorizare clinică corespunzătoare.</p>
<b>SEDATIVE/ANXIOLITICE</b>		
Midazolam <i>Oral:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenos:</i> 0,025 mg/kg	<p><i>Oral:</i> ASC midazolam 1,45 (1,35-1,57) ↑ C<sub>max</sub> midazolam 1,31 (1,19-1,45) ↑ C<sub>min</sub> midazolam nu a fost studiată</p> <p><i>Intravenos:</i> ASC midazolam 1,10 (0,95-1,26) ↑ C<sub>max</sub> midazolam 0,78 (0,52-1,17) ↓ C<sub>min</sub> midazolam nu a fost studiată</p> <p>(inhibare ușoară a enzimelor CYP3A4 la nivel intestinal)</p>	<p>Concentrațiile plasmatice de midazolam nu au fost modificate în contextul administrării intravenoase, deoarece simeprevir nu inhibă enzimele CYP3A4 la nivel hepatic.</p> <p>Este necesară prudență la administrarea acestui medicament cu indice terapeutic îngust concomitent cu OLYSIO administrat pe cale orală.</p>
Triazolam (oral)	<p>Nu au fost studiate. Se pot anticipa creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de triazolam.</p> <p>(inhibirea enzimelor CYP3A4 la nivel intestinal)</p>	<p>Este necesară prudență la administrarea acestui medicament cu indice terapeutic îngust concomitent cu OLYSIO administrat pe cale orală.</p>
<b>STIMULANTE</b>		
Meculfenidat	<p>Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

Direcția săgeții (↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare) pentru fiecare parametru farmacocinetic se bazează pe un interval de încredere de 90% al raportului mediei geometrice acesta fiind în cadrul (↔), sub (↓) sau peste (↑) intervalul de 0,80-1,25.

- 1 Acest studiu privind interacțiunile a fost efectuat cu o doză mai mare decât doza recomandată pentru simeprevir evaluând efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent. Recomandările de doze sunt valabile pentru doza recomandată de simeprevir de 150 mg o dată pe zi.
- 2 Interacțiunea dintre simeprevir și medicament a fost evaluată în cadrul unui studiu farmacocinetic de fază 2 la 20 de pacienți cu infecție cu VHC.
- 3 Comparatie care are la bază controale istorice. Interacțiunea dintre simeprevir și medicament a fost evaluată ca parte a unui substudiu pentru evaluarea farmacocineticii în cadrul unui studiu de fază 2 efectuat la 22 pacienți cu infecție cu VHC.
- 4 Doza de simeprevir în acest studiu privind interacțiunile a fost de 50 mg atunci când a fost administrat concomitent cu darunavir/ritonavir, comparativ cu 150 mg în grupul de tratament cu simeprevir în monoterapie.
- 5 Doză stabilită pentru fiecare pacient în parte, conform deciziei medicului și practicii clinice locale.
- 6 Comparatie pe bază de control istoric. Date obținute în cadrul unui studiu de fază 2 desfășurat la 9 pacienți cu infecție cu VHC post-transplant hepatic.
- 7 Comparatie pe bază de control istoric. Date obținute în cadrul unui studiu de fază 2 desfășurat la 11 pacienți cu infecție cu VHC post-transplant hepatic.
- 8 Interacțiunea între simeprevir și medicament a fost evaluată în cadrul unui studiu de farmacocinetic efectuat la adulți cu dependență de opioide care urmau tratament stabil de întreținere cu metadonă.
- \* Ketoconazol: în așteptarea unei clasificări ATC suplimentare.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu sunt disponibile studii adecvate și bine controlate cu simeprevir la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat efecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). OLYSIO trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă doar dacă beneficiul justifică riscul. Paciente aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție.

Deoarece OLYSIO trebuie administrat concomitent cu alte medicamente în tratamentul HCC, contraindicațiile și atenționările aplicabile acestor medicamente se aplică și utilizării în cadrul tratamentului asociat cu OLYSIO (vezi pct. 4.3).

La toate speciile de animale expuse la ribavirină au fost demonstrate efecte teratogene și/sau embriocide semnificative. Este necesară atenție extremă pentru a evita sarcina la paciente și la partenerii pacienților. Pacientele aflate la vârstă fertilă și pacienții ale căror parteneri sunt la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu ribavirină și după finalizarea tuturor tratamentelor cu ribavirină, pe durata de timp specificată în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă simeprevir sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Atunci când a fost administrat la femeile de șobolan care alăptează, simeprevir a fost detectat în plasma puilor alăptați, ca efect al excreției simeprevir în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu OLYSIO, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul simeprevir asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

OLYSIO nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Tratamentul asociat cu OLYSIO și alte medicamente pentru tratamentul HCC poate afecta capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Consultați

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente administrate concomitent în ceea ce privește efectul potențial al acestora asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al simeprevir se bazează pe datele de la 580 pacienți infectați cu VHC genotipul 1 cărora li s-a administrat simeprevir în asociere cu sofosbuvir, cu sau fără ribavirină (date agregate din studiul clinic de fază 2 HPC2002 și din studiile clinice de fază 3 HPC3017 și HPC3018) și de la 1486 pacienți infectați cu VHC genotipul 1 cărora li s-a administrat simeprevir (sau placebo) în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (date agregate din studiile clinice de fază 2 C205 și C206 și din studiile clinice de fază 3 C208, C216 și HPC3007).

Profilul de siguranță al simeprevir este comparabil la pacienții cu infecție cu VHC genotipul 4 și la cei cu infecție cu VHC genotipul 1, atunci când se administrează fie în asociere cu sofosbuvir fie în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

##### *Simeprevir în asociere cu sofosbuvir*

Profilul de siguranță al simeprevir în asociere cu sofosbuvir la pacienții cu infecție cu VHC genotipul 1 cu sau fără ciroză se bazează pe datele agregate din studiul clinic de fază 2 HPC2002 și din studiile clinice de fază 3 HPC3017 și HPC3018 care au inclus 472 pacienți la care s-a administrat simeprevir cu sofosbuvir, fără ribavirină (la 155, 286 și 31 pacienți s-a administrat tratament timp de 8, 12 sau respectiv, 24 săptămâni) și la 108 pacienți s-a administrat simeprevir cu sofosbuvir și ribavirină (54 pacienți au fost tratați timp de 12 săptămâni și 54 de pacienți au fost tratați timp de 24 săptămâni).

Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de gradul 1 ca severitate. Reacțiile adverse de grad 2 și 3 au fost raportate la 3,5% (n = 10) și respectiv, 0,3% (n = 1) dintre pacienții cărora li s-a administrat timp de 12 săptămâni simeprevir cu sofosbuvir; nu au fost raportate reacții adverse de gradul 4. La pacienții cărora li s-a administrat timp de 24 săptămâni simeprevir cu sofosbuvir, nu au fost raportate reacții adverse de grad 2 sau 3; un pacient (3,2%) a prezentat o reacție adversă de gradul 4 (creștere a bilirubinemiei). Nu au fost raportate reacții adverse grave.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate (incidența  $\geq$  5% după 12 sau 24 săptămâni de tratament) au fost erupție cutanată tranzitorie, prurit, constipație și reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).

Tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la un pacient din grupul de tratament cu durata de 12 săptămâni (0,3%) și la niciun pacient din grupul de tratament cu durata de 24 săptămâni.

##### *Simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină*

Profilul de siguranță al simeprevir administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină la pacienții cu infecție cu VHC genotipul 1 se bazează pe date cumulate din studii clinice de fază 2 și din studii clinice de fază 3 C205, C206, C208, C216 și HPC3007 care au inclus 924 pacienți care au fost tratați cu simeprevir 150 mg o dată pe zi, timp de 12 săptămâni și 540 de pacienți la care s-a administrat placebo, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

În datele de siguranță cumulate din studiile de fază 3, majoritatea reacțiilor adverse raportate în timpul tratamentului de 12 săptămâni cu simeprevir au fost de grad 1 până la 2 ca severitate. Reacțiile adverse de grad 3 sau 4 au fost raportate la 3,1% dintre pacienții tratați cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, comparativ cu 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Reacții adverse grave au fost raportate la 0,3% dintre pacienții tratați cu simeprevir (2 reacții de fotosensibilitate care au necesitat spitalizare) și la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

În timpul primelor 12 săptămâni de tratament, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (cu o incidență  $\geq$  5%) au fost greața, erupțiile cutanate tranzitorii, prurit, dispnee, creștere a bilirubinemiei și reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).

Înteruperea administrării de simeprevir din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 0,9% dintre pacienții tratați cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

#### Reacțiile adverse în format tabelar

Reacțiile adverse la simeprevir în asociere cu sofosbuvir sau în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină raportate la pacienți adulți cu infecție VHC genotipul 1 sunt prezentate în tabelul 5. Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență: foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabelul 5: Reacții adverse identificate cu tratamentul cu simeprevir în asociere cu sofosbuvir sau simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină<sup>1</sup>**

ASO Categorია de frecvență	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirină N = 781
	12 săptămâni N = 286	24 săptămâni N = 31	
<i>Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale:</i>			
foarte frecvente			dispnee*
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>			
foarte frecvente			greață
frecvente	constipație	constipație	constipație
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>			
frecvente	creștere a bilirubinemiei *	creștere a bilirubinemiei *	creștere a bilirubinemiei*
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>			
foarte frecvente		erupții cutanate tranzitorii*	erupții cutanate tranzitorii*, prurit*
frecvente	erupții cutanate tranzitorii*, prurit*, reacții de fotosensibilitate*	prurit*, reacții de fotosensibilitate*	reacții de fotosensibilitate*

<sup>1</sup> Simeprevir în asociere cu sofosbuvir: studii cumulate HPC2002, HPC3017 și HPC3018 (12 săptămâni) sau studiul HPC2002 (24 săptămâni); simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină: studii cumulate de fază 3 C208, C216 și HPC3007 (primele 17 săptămâni de tratament).

\* vezi pct. de mai jos pentru detalii suplimentare

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Erupții cutanate tranzitorii și prurit*

Majoritatea evenimentelor de erupții cutanate tranzitorii și prurit apărute la pacienții tratați cu simeprevir au fost de severitate ușoară sau moderată (gradul 1 sau 2).

Simeprevir în asociere cu sofosbuvir: erupțiile cutanate tranzitorii și pruritul au fost raportate la 8,0% și respectiv 8,4% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni, comparativ cu 12,9% și respectiv 3,2% dintre pacienții tratați timp de 24 săptămâni (toate gradele). Erupții cutanate tranzitorii de grad 3 au fost raportate la un pacient (0,3%; grupul de tratament cu durata de 12 săptămâni) și au dus la întreruperea tratamentului; niciunul dintre pacienți nu a prezentat erupții cutanate tranzitorii de gradul 4. Niciunul dintre pacienți nu a prezentat prurit de gradul 3 sau 4; niciunul dintre pacienți nu a întrerupt tratamentul din cauza pruritelui.

În studiul HPC2002, erupțiile cutanate tranzitorii (termen grupat) au fost raportate la 10,7% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir și sofosbuvir fără ribavirină, comparativ cu 20,4% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir și sofosbuvir cu ribavirină.

Simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină: în timpul tratamentului cu simeprevir cu durata de 12 săptămâni, au fost raportate erupții cutanate tranzitorii la 21,8% și prurit la 21,9% dintre

pacienții tratați cu simeprevir, comparativ cu 16,6% și 14,6% din pacienții la care s-a administrat placebo, (toate gradele; studii cumulate de fază 3). Eruptii cutanate tranzitorii și prurit de grad 3 au apărut la 0,5% și respectiv 0,1% dintre pacienții tratați cu simeprevir. Întreruperea tratamentului cu simeprevir din cauza erupțiilor cutanate tranzitorii sau a pruritului a avut loc la 0,8% și 0,1% dintre pacienții tratați cu simeprevir, comparativ cu 0,3% și respectiv 0% la pacienții la care s-a administrat placebo.

#### *Creștere a bilirubinemiei*

La pacienții tratați cu simeprevir au fost raportate creșteri ale valorilor bilirubinei directe și indirecte, care au fost în principal de severitate ușoară sau moderată. Creșterea bilirubinemiei nu a fost asociată, în general, cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice iar valorile crescute ale bilirubinemiei au revenit la valorile normale după încheierea tratamentului.

Simeprevir în asociere cu sofosbuvir: „creșterea bilirubinemiei” a fost raportată la 1,0% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni, comparativ cu 3,2%, la pacienții tratați timp de 24 săptămâni (toate gradele). „Creșterea bilirubinemiei” de grad 2 a fost raportată la un pacient (0,3%) care a fost tratat timp de 12 săptămâni. Nu au fost raportate evenimente de grad 3. Un pacient (3,2%) care a fost tratat timp de 24 de săptămâni a prezentat un eveniment de „creștere a bilirubinemiei” de grad 4. Niciunul dintre pacienți nu a întrerupt tratamentul din cauza „creșterii bilirubinemiei”.

În studiul HPC2002, creșterea bilirubinemiei a fost raportată la 0% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir și sofosbuvir fără ribavirină, comparativ cu 9,3% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir și sofosbuvir cu ribavirină.

Simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină: în timpul tratamentului cu simeprevir cu durata de 12 săptămâni „creșterea bilirubinemiei” s-a raportat la 7,4% dintre pacienții tratați cu simeprevir, comparativ cu 2,8% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, (toate gradele; studii cumulate de fază 3) „Creșterea bilirubinemiei” de grad 3 sau 4 s-a raportat la 2%, și respectiv 0,3% dintre pacienții tratați cu simeprevir (studii cumulate de fază 3). Întreruperea tratamentului cu simeprevir din cauza „creșterii bilirubinemiei” a fost rară (0,1%; n = 1).

#### *Reacții de fotosensibilitate*

Simeprevir în asociere cu sofosbuvir: reacțiile de fotosensibilitate au fost raportate la 3,1% dintre pacienții tratați cu simeprevir timp de 12 săptămâni, comparativ cu 6,5% la pacienții care au fost tratați timp de 24 de săptămâni (toate gradele). Majoritatea reacțiilor de fotosensibilitate au fost de severitate ușoară (grad 1); reacții de fotosensibilitate de grad 2 au fost raportate la doi pacienți (0,7%) care au fost tratați timp de 12 săptămâni. Nu au fost raportate reacții de fotosensibilitate de grad 3 sau 4 și niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor de fotosensibilitate.

În studiul HPC2002, reacțiile de fotosensibilitate (termen grupat) au fost raportate la 7,1% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir și sofosbuvir fără ribavirină, comparativ cu 5,6% dintre pacienții tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir și sofosbuvir cu ribavirină.

Simeprevir în asociere cu peginterferon alfa and ribavirină: în timpul tratamentului cu simeprevir cu durata de 12 săptămâni, au fost raportate reacții de fotosensibilitate la 4,7% dintre pacienții tratați cu simeprevir, comparativ cu 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (toate gradele; studii cumulate de fază 3). Majoritatea reacțiilor adverse de fotosensibilitate la pacienții tratați cu simeprevir au fost de severitate ușoară până la moderată (gradul 1 sau 2); 0,3% dintre pacienții tratați cu simeprevir au prezentat reacții adverse grave care au dus la spitalizare (vezi pct. 4.4).

#### *Dispnee*

Simeprevir în asociere cu peginterferon alfa and ribavirină: în timpul tratamentului cu simeprevir cu durata de 12 săptămâni, dispneea a fost raportată la 11,8% dintre pacienții tratați cu simeprevir, comparativ cu 7,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (toate gradele; studii cumulate de fază 3). Au fost raportate doar evenimente de grad 1 și 2 și nu au existat evenimente adverse care să ducă la întreruperea oricărui dintre medicamentele de studiu. La pacienții cu vârsta > 45 de ani,

dispneea a fost raportată la 16,4% dintre pacienții tratați cu simeprevir, comparativ cu 9,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (toate gradele; studii cumulate de fază 3).

#### *Aritmii cardiace*

Au fost observate cazuri de bradicardie, atunci când OLYSIO este utilizat în asociere cu sofosbuvir și administrat concomitent cu amiodaronă (vezi pct 4.4 și 4.5).

#### Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator

##### *Simeprevir în asociere cu sofosbuvir*

La pacienții tratați cu simeprevir în asociere cu sofosbuvir au fost observate valori anormale ale amilazei și lipazei, apărute ca urmare a tratamentului (tabelul 6). Creșterile amilazei și lipazei au fost tranzitorii și majoritatea au fost de severitate ușoară sau moderată. Creșterile amilazei și lipazei nu au fost asociate cu pancreatită.

**Tabelul 6: Valori anormale ale amilazei și lipazei rezultate în urma tratamentului la pacienții la care s-a administrat simeprevir în asociere cu sofosbuvir timp de 12 sau 24 săptămâni (12 săptămâni: studii cumulate HPC2002, HPC3017 și HPC3018; 24 săptămâni: studiul HPC2002)**

Parametru de laborator	Intervalul toxicității conform OMS <sup>1</sup>	12 săptămâni simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 săptămâni simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Chimie			
Amilază			
Grad 1	$\geq 1,1$ și $\leq 1,5$ x LSN	24 (11,9%)	8 (25,8%)
Grad 2	$> 1,5$ și $\leq 2,0$ x LSN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Grad 3	$> 2,0$ și $\leq 5,0$ x LSN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipază			
Grad 1	$\geq 1,1$ și $\leq 1,5$ x LSN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Grad 2	$> 1,5$ și $\leq 3,0$ x LSN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Grad 3	$> 3,0$ și $\leq 5,0$ x LSN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Grad 4	$> 5,0$ x LSN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> Cea mai gravă toxicitate conform OMS de grad 1-4.

LSN = Limita superioară a valorilor normale.

##### *Simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină*

Nu au existat diferențe între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește valorile hemoglobinei, neutrofilelor sau trombocitelor. Valorile anormale ale investigațiilor diagnostice rezultate ca urmare a tratamentului care au fost observate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu simeprevir, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, peginterferon alfa și ribavirină sunt prezentate în tabelul 7.

**Tabelul 7: Valori anormale ale investigațiilor diagnostice rezultate ca urmare a tratamentului observate cu o incidență mai mare la pacienții la care s-a administrat simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (studii cumulate de fază 3, C208, C216 și HPC3007; primele 12 săptămâni de tratament)**

Parametru de laborator	Intervalul toxicității conform OMS <sup>1</sup>	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirină N = 781 n (%)
Chimie		
Fosfataza alkalină		
Grad 1	$\geq 1,25$ și $\leq 2,50$ x LSN	26 (3,3%)
Grad 2	$> 2,50$ și $\leq 5,00$ x LSN	1 (0,1%)

Hiperbilirubinemia		
Grad 1	$\geq 1,1$ și $\leq 1,5$ x LSN	208 (26,7%)
Grad 2	$> 1,5$ și $\leq 2,5$ x LSN	143 (18,3%)
Grad 3	$> 2,5$ și $\leq 5,0$ x LSN	32 (4,1%)
Grad 4	$> 5,0$ x LSN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> Cea mai gravă toxicitate conform OMS de grad 1-4.  
LSN = Limita superioară a valorilor normale

#### Alte grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți cu infecție concomitentă cu HIV-1*

Profilul de siguranță al simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină este comparabil între pacienții cu infecție VHC genotipul 1, cu sau fără infecție concomitentă cu HIV-1.

##### *Pacienți asiatici*

Profilul de siguranță al OLYSIO 150 mg administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină dintr-un studiu de fază 3 la pacienți de origine asiatică din China și Coreea de Sud, este comparabil cu profilul de siguranță la populațiile de pacienți de origine non-asiatică din studiile cumulate de fază 3 desfășurate la nivel global, cu excepția incidenței mai crescute a „creșterii bilirubinemiei” (a se vedea tabelul 8).

**Tabelul 8: Evenimentele de „creștere a bilirubinemiei” observate la pacienții de origine asiatică din studiul HPC3005 de fază 3 comparativ cu datele cumulate din studiile de fază 3 C208, C216 și HPC3007 la pacienții la care s-a administrat simeprevir sau placebo în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (primele 12 săptămâni de tratament)**

Creșterea bilirubinemiei	Studiul de fază 3 la pacienții de origine asiatică		Date cumulate din studiile de fază 3	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirină N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirină N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirină N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirină N = 397 n (%)
Toate gradele	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Gradul 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Gradul 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Întreruperi asociate	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

În timpul administrării asocierii de simeprevir cu peginterferon alfa și ribavirină, creșterile bilirubinei directe și indirecte nu au fost asociate, în general, cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice și s-au normalizat după încheierea tratamentului.

##### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la simeprevir este crescută semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). A fost observată o tendință de creștere a incidenței concentrațiilor plasmatice crescute de ribavirină, o dată cu creșterea expunerii plasmatice la simeprevir. Aceste creșteri ale valorilor bilirubinemiei nu au fost asociate cu niciun rezultat advers privind siguranța hepatică. Totuși, după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri de decompensare hepatică și insuficiență hepatică, în timpul tratamentului asociat cu OLYSIO (vezi pct. 4.4). A fost raportată o incidență crescută a anemiei la pacienți cu fibroză avansată la care s-a administrat simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Experiența cu privire la supradozajul cu simeprevir la om este limitată. La subiecții adulți sănătoși cărora li s-au administrat doze unice de până la 600 mg sau doze de până la 400 mg cu administrare o dată pe zi, timp de 5 zile, și la pacienții adulți infectați cu VHC care au utilizat doza de 200 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni, reacțiile adverse au fost în concordanță cu cele observate în studiile clinice la doza recomandată (vezi pct. 4.8).

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu OLYSIO. În caz de supradozaj cu OLYSIO, se recomandă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere a funcțiilor vitale, și monitorizarea statusului clinic al pacientului.

Simeprevir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, prin urmare, este puțin probabil ca dializa să ducă la eliminarea semnificativă a simeprevir (vezi pct. 5.2).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AE14.

#### Mecanism de acțiune

Simeprevir este un inhibitor specific al serin-proteazei NS3/4A a VHC, care este esențială pentru replicarea virală. În cadrul unei analize de biochimie, simeprevir a inhibat activitatea proteolitică a genotipurii 1a și 1b recombinant al proteazei NS3/4A a VHC, cu valori mediane  $K_i$  de 0,5 nM și respectiv 1,4 nM.

#### Activitatea antivirală *in vitro*

Valorile mediane  $EC_{50}$  și  $EC_{90}$  ale simeprevir împotriva unui replicon VHC genotipul 1b au fost de 9,4 nM (7,05 ng/ml) și respectiv 19 nM (14,25 ng/ml). Repliconii himerici purtători ai unor secvențe NS3 provenite de la pacienți cu VHC genotipul 1a și genotipul 1b netratați anterior cu IP prezentau o modificare mediană (fold change, FC) a valorilor simeprevir  $EC_{50}$  de 1,4 (N = 78) și respectiv 0,4 (N = 59), comparativ cu repliconul de referință al genotipului 1b. La momentul inițierii terapiei, polimorfismul Q80K al izolatelor genotipului 1a și 1b a determinat o valoare mediană FC a  $EC_{50}$  pentru simeprevir de 11 (N = 33) și respectiv 8,4 (N = 2). Valorile mediane FC pentru simeprevir împotriva izolatelor genotip 2 și genotip 3 testate au fost de 25 (N = 4) și 1014 (N = 2). Valorile mediane FC pentru simeprevir împotriva izolatelor genotip 4a, genotip 4d și alte genotipuri 4 au fost de 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) și respectiv 0,8 (N = 29). În prezența serului uman 50%, activitatea repliconilor simeprevir s-a redus de 2,4 ori. *In vitro*, asocierea de simeprevir cu interferon, ribavirină, inhibitor NS5A sau NS5B a dus la efecte aditive sau sinergice.

#### Activitate antivirală *in vivo*

Datele privind monoterapia pe termen scurt cu simeprevir din studiile C201 (genotipul 1) și C202 (genotipul 2, 3, 4, 5 și 6) la pacienții tratați cu simeprevir 200 mg o dată pe zi timp de 7 zile sunt prezentate în tabelul 9.

**Tabelul 9: Activitatea antivirală a simeprevir 200 mg în monoterapie (studiile C201 și C202)**

Genotip	Modificări mediane (SE) ale valorilor ARN-VHC în zilele 7/8 ( $\log_{10}$ UI/ml)
Genotipul 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotipul 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)



Genotipul 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotipul 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotipul 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotipul 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

### Rezistență

#### Rezistența în culturi celulare

Rezistența la simeprevir a fost caracterizată în repliconi ce conțineau celule VHC genotipul 1a și 1b. Nouăzeci și șase la sută din repliconii genotipul 1 selectați pentru simeprevir prezentau una sau mai multe substituții de aminoacizi în domeniul proteazei NS3, în pozițiile 43, 80, 155, 156, și/sau 168, substituțiile în poziția D168 a NS3 fiind cel mai frecvent observate (78%). În plus, rezistența la simeprevir a fost evaluată în teste replicon cu VHC genotipul 1a și 1b utilizând mutații direcționate pe site și repliconi himerici purtători ai unor secvențe NS3 derivate din izolatele clinice. Substituțiile de aminoacizi în domeniul proteazei NS3, în pozițiile 43, 80, 122, 155, 156, și 168 au redus activitatea simeprevir *in vitro*. Substituțiile de tipul D168V sau A, și R155K au fost asociate, în general, cu reduceri semnificative ale sensibilității la simeprevir *in vitro* (FC a EC<sub>50</sub> > 50), în timp ce alte substituții, cum sunt Q80K sau R, S122R, și D168E prezentau *in vitro* rezistență redusă (FC a EC<sub>50</sub> între 2 și 50). Alte substituții, cum sunt Q80G sau L, S122G, N sau T nu au redus activitatea simeprevir (FC a EC<sub>50</sub> ≤ 2). Substituțiile de aminoacizi în domeniul proteazei NS3 în pozițiile 80, 122, 155, și/sau 168, asociate *in vitro* cu rezistență redusă la simeprevir când apar singure, au redus activitatea simeprevir cu mai mult de 50 de ori în cazul unei combinații de substituții.

#### Rezistența în studiile clinice

În cadrul unei analize cumulate, la pacienți tratați cu 150 mg simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, care nu au obținut RVS în studiile clinice (studiile C205, C206, C208, C216, HPC3007) controlate de fază 2 și fază 3, substituțiile de aminoacizi care au apărut în domeniul proteazei NS3 la pozițiile 80, 122, 155 și/sau 168 au fost observate la 180 din 197 (91%) de pacienți. Substituțiile D168V și R155K singure sau în combinație cu alte mutații la aceste poziții au apărut cel mai frecvent (tabelul 10). S-a demonstrat că majoritatea acestor substituții emergente au redus activitatea simeprevir împotriva VHC în teste replicon cu culturi de celule.

La pacienții care nu au înregistrat RVS au fost observate tipare specifice VHC subtipul genotipului 1 de substituții de aminoacizi apărute ca urmare a tratamentului cu simeprevir. Pacienții cu VHC genotipul 1a prezentau predominant substituții R155K singure sau în combinație cu substituții de aminoacizi în domeniul proteazei NS3, în pozițiile 80, 122 și/sau 168, în timp ce pacienții cu VHC genotipul 1b prezentau de cele mai multe ori o substituție D168V emergentă (tabelul 10). La pacienții cu VHC genotipul 1a, care au avut la inițierea tratamentului o substituție de aminoacizi Q80K, în caz de eșec terapeutic s-a observat cel mai frecvent o substituție R155K emergentă.

**Tabelul 10: Substituții de amino-acizi rezultate ca urmare a tratamentului în cadrul studiilor cumulate de fază 2 și 3: pacienții care nu au obținut RVS cu doza de 150 mg simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină**

Substituții emergente de aminoacizi în NS3	Toate genotipurile N = 197 % (n)	Genotipul 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Genotipul 1b N = 81 % (n)
Nicio substituție în domeniul proteazei NS3, în pozițiile 43, 80, 122, 155, 156, sau 168 <sup>2</sup>	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)

Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Sub 10%	Sub 10%	Sub 10%
--	---------	---------	---------

<sup>1</sup> Poate include câțiva pacienți cu alt genotip VHC în afară de 1a/1b.

<sup>2</sup> Singură sau în combinație cu alte substituții (include combinațiile).

<sup>3</sup> Substituțiile au fost observate în combinație cu alte substituții apărute în una sau mai multe din pozițiile 80, 122, 155 și/sau 168 ale domeniului proteazei NS3.

<sup>4</sup> Pacienții cu aceste combinații sunt incluși, de asemenea, și pe alte linii unde sunt descrise substituții individuale. X reprezintă amino-acizi multipli. Alte mutații duble sau triple au fost observate cu frecvențe mai mici.

<sup>5</sup> Doi pacienți au prezentat substituție unică I170T emergentă.

Observație - la momentul eșecului terapeutic nu au fost observate substituții în domeniul de protează NS3 în pozițiile 43 și 156 asociate cu reducerea activității simeprevir *in vitro*.

În studiul HPC3011 la pacienți cu infecție cu VHC genotipul 4, 28 din 32 (88%) pacienți care nu au obținut RVS prezentau substituții emergente de aminoacizi la NS3 în pozițiile 80, 122, 155, 156 și/sau 168 (în principal substituții în poziția 168; 24 din 32 [75%] pacienți), similare cu substituțiile emergente de aminoacizi observate la pacienții cu infecție genotipul 1.

Majoritatea pacienților cu infecție cu VHC genotipul 1 tratați cu simeprevir în asociere cu sofosbuvir (cu sau fără ribavirină) timp de 12 sau 24 săptămâni, care nu au obținut RVS din motive virusologice și cu date de secvențiere disponibile, prezentau substituții emergente de aminoacizi la NS3 în poziția 168 și/sau o substituție R155K emergentă: 5 din 6 pacienți din studiul HPC2002, 1 din 3 pacienți din studiul HPC3017 și 11 din 13 pacienți din studiul HPC3018. Substituțiile emergente de aminoacizi la NS3 au fost similare cu cele observate la pacienții care nu au obținut RVS după tratamentul cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Nu au fost observate substituții emergente NS5B de aminoacizi asociate cu rezistența la sofosbuvir la pacienții care nu au obținut RVS după tratamentul cu simeprevir în asociere cu sofosbuvir (cu sau fără ribavirină) timp de 12 sau 24 săptămâni.

#### *Persistența substituțiilor asociate cu rezistența*

Persistența substituțiilor de aminoacizi în domeniul NS3, asociate cu rezistența la simeprevir, a fost evaluată după eșecul tratamentului

În cadrul analizei cumulate, la pacienți tratați cu doze de 150 mg simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, în studii controlate de fază 2 și 3, variantele asociate cu rezistența la simeprevir apărute ca urmare a tratamentului nu mai erau detectabile la 90 din 180 de pacienți (50%) la sfârșitul studiilor, după o perioadă de urmărire mediană de 28 de săptămâni (interval 0-70 săptămâni). La 32 din 48 de pacienți (67%) cu mutații unice D168V și la 34 din 66 (52%) pacienți cu mutații unice R155K apărute ca urmare a tratamentului, respectivele variante emergente nu au mai fost detectate la încheierea studiilor.

Datele din cadrul unui studiu de urmărire cu durata de 3 ani la pacienții care nu au obținut RVS la tratamentul cu simeprevir administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, ca parte a unui studiu anterior de fază 2 sau fază 3, au arătat că la 86% (37/43) dintre acești pacienți mutațiile spontane apărute la momentul eșecului terapeutic în studiul precedent, nu au mai fost depistate după o perioadă mediană de urmărire cu durata de 180 de săptămâni (interval 47-230 săptămâni) (studiul clinic HPC3002).

Nu se cunoaște impactul clinic pe termen lung al apariției sau persistenței substituțiilor asociate cu rezistența la simeprevir.

#### *Efectul polimorfismelor VHC la inițierea terapiei asupra răspunsului la tratament*

Analizele au fost efectuate pentru a explora asocierea dintre substituțiile de aminoacizi în domeniul NS3/4A care apar în mod natural la inițierea terapiei (polimorfisme) și rezultatul tratamentului.

Polimorfismele apărute la inițierea terapiei în domeniul proteazei NS3 în pozițiile 43, 80, 122, 155, 156, și/sau 168, asociate cu reducerea activității simeprevir *in vitro* au fost, în general, mai puțin

frecvente (1,3%) la pacienții cu infecție VHC genotipul 1 (n = 2007; studiile cumulate de fază 2 și 3 cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină), cu excepția substituției Q80K la pacienții cu VHC genotipul 1 care a fost observată la 30% din pacienții cu VHC genotipul 1a și la 0,5% din pacienții cu VHC genotipul 1b. În Europa, prevalența a fost mai scăzută, de 19% (73/377) la pacienții cu VHC genotipul 1a și de 0,3% (3/877) la genotipul 1b.

Polimorfismul Q80K nu a fost observat la pacienți cu infecție cu genotipul 4.

Prezența polimorfismului Q80K la inițierea terapiei a fost asociată cu scăderea ratelor de RVS la pacienții cu VHC genotipul 1a tratați cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (tabelele 19, 21,22).

#### Rezistență încrucișată

S-a demonstrat că unele dintre substituțiile de aminoacizi în domeniul proteazei NS3 rezultate ca urmare a tratamentului, detectate la pacienții tratați cu simeprevir care nu au obținut RVS în studiile clinice (de exemplu, R155K) pot reduce activitatea anti-VHC a telaprevir, boceprevir, și a altor IP NS3/4A. Impactul expunerii anterioare la simeprevir la pacienții care nu au atins RVS asupra eficacității schemelor terapeutice ulterioare pe bază de IP VHC NS3/4A nu a fost stabilit. Nu există date clinice cu privire la eficacitatea simeprevir la pacienții cu antecedente de expunere la IP NS3/4A telaprevir sau boceprevir.

Nu este de așteptat să apară o rezistență încrucișată între agenții antivirali cu acțiune directă cu diferite mecanisme de acțiune. Variantele cu rezistență la simeprevir care au fost studiate au rămas sensibile la inhibitorii reprezentativi nucleozidici și non-nucleozidici ai polimerazei VHC și la inhibitorii de NS5A. Variantele care prezintă substituții de aminoacizi ce conferă sensibilitate redusă la inhibitorii NS5A (L31F/V, Y93C/H), inhibitorii nucleozidici ai polimerazei (S282T) și inhibitorii non-nucleozidici ai polimerazei (C316N, M414I/L, P495A) au rămas sensibile la simeprevir *in vitro*.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Răspunsul virologic susținut (RVS) a fost criteriul final de evaluare principal în toate studiile și a fost definit printr-o valoare a ARN-VHC sub limita în erioară de cuantificare (LIC) detectabilă sau nedetectabilă la 12 săptămâni (RVS12) sau la 24 săptămâni (RVS24) după încheierea planificată a tratamentului (studiile C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 și HPC3011) sau după încheierea efectivă a tratamentului (studiile HPC2014, HPC3017, HPC3018 și HPC3021) (LIC de 25 UI/ml și limita de detecție de 15 UI/ml, cu excepția studiilor HPC2014 și HPC3021 unde LIC și limita de detecție au fost de 15 UI/ml).

Pacienții au avut afecțiuni hepatice compensate (inclusiv ciroză), ARN-VHC de cel puțin 10000 UI/ml, și histopatologie hepatică ce corespundea HCC (dacă era disponibilă).

#### Simeprevir în asociere cu sofosbuvir

Eficacitatea simeprevir (150 mg o dată pe zi), ca parte a unei scheme terapeutice fără interferon (sofosbuvir, 400 mg o dată pe zi) a fost evaluată la pacienți cu infecție cu VHC genotip 1 sau 4, netratați anterior sau la pacienți tratați anterior (după terapia anterioară pe bază de interferon) (tabelul 11).

**Tabelul 11: Studii efectuate cu simeprevir + sofosbuvir: populația și rezumatul design-ului studiului**

Studiul <sup>1</sup>	Populația	Numărul de pacienți înrolați	Rezumatul protocolului studiului
HPC3017 (OPTIMIST-1; fază 3)	Genotip 1, netratați anterior sau tratați anterior <sup>2</sup> , fără ciroză	310	8 sau 12 săptămâni SMV + sofosbuvir

HPC3018 (OPTIMIST-2; fază 3)	Genotip 1, netratați anterior sau tratați anterior <sup>2</sup> , cu ciroză compensată	103	12 săptămâni SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; fază 2)	Genotip 1, netratați anterior sau fără răspuns <sup>3</sup> , cu ciroză compensată sau fără ciroză	167	12 sau 24 săptămâni SMV + sofosbuvir, cu sau fără ribavirină <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; fază 2)	Genotip 4, netratați anterior sau tratați anterior <sup>2</sup> , cu ciroză compensată sau fără ciroză	63	<u>Pacienți fără ciroză:</u> 8 sau 12 săptămâni SMV + sofosbuvir; <u>Pacienți cu ciroză:</u> 12 săptămâni SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; fază 3)	Genotip 4, netratați anterior sau tratați anterior <sup>2</sup> , cu ciroză compensată sau fără ciroză	40	12 săptămâni SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

<sup>1</sup> Studii deschise, randomizate, cu excepția studiilor HPC3018 și HPC3021 care au avut un singur biet de tratament, și a studiului HPC2014 care a fost parțial randomizat.

<sup>2</sup> Include pacienții cu recădere, pacienții cu răspuns parțial și fără răspuns la tratamentul anterior cu interferon (pegylat sau non-pegylat), cu sau fără ribavirină.

<sup>3</sup> La tratamentul anterior cu peginterferon alfa și ribavirină.

<sup>4</sup> Ribavirină administrată de două ori pe zi în funcție de greutatea corporală, conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului pentru ribavirină.

#### Eficacitatea la pacienții cu VHC genotip 1

##### OPTIMIST-1 și OPTIMIST-2

În studiile HPC3017 (OPTIMIST-1) și HPC3018 (OPTIMIST-2), pacienților li s-a administrat simeprevir + sofosbuvir timp de 8 săptămâni (doar în studiul HPC3017) sau 12 săptămâni (studiul HPC3017 și HPC3018) (vezi tabelul 11). În studiul HPC3017, au fost înrolați pacienți fără ciroză; în studiul HPC3018 au fost înrolați pacienți cu ciroză (tabelul 12).

**Tabelul 12: Date demografice și caracteristici la momentul inițial (studiile HPC3017 și HPC3018)**

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Vârsta (ani)		
mediana (interval)	56 (19-70)	58 (29-69)
% peste 65 ani	6%	6%
Sex masculin	55%	81%
Rasă		
Caucazieni	80%	81%
Negri/afro-americani	18%	19%
Hispanici	16%	16%
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Mediana valorilor ARN-VHC inițiale (log <sub>10</sub> IU/ml)	6,8	6,8
Prezența cirozei		
fără ciroză	100%	0%
cu ciroză	0%	100%
Istoricul de tratament anterior		
netratați anterior	70%	49%
tratați anterior <sup>1</sup>	30%	51%
Genotip <i>IL28B</i>		
CC	27%	28%
non-CC	73%	72%
Geno/subtipul VHC și prezența polimorfismului Q80K la momentul inițial la VHC genotipul 1a		

VHC genotip 1a cu Q80K	75%	70%
VHC genotip 1b	41%	47%
	25%	30%

<sup>1</sup> Include pacienții cu recădere, pacienții cu răspuns parțial și fără răspuns la tratamentul anterior cu interferon (pegilat sau non-pegilat), cu sau fără ribavirină și pacienții cu intoleranță la interferon.

Rata globală de RVS12 la pacienții fără ciroză tratați cu simeprevir + sofosbuvir timp de 8 săptămâni a fost de 83% (128/155); toți pacienții care nu au atins RVS12 au avut recădere virală (17%; 27/155).

Ratele de răspuns la pacienții cu sau fără ciroză tratați cu simeprevir + sofosbuvir timp de 12 săptămâni sunt prezentate în tabelul 13.

**Tabelul 13: Rezultatul tratamentului la pacienții cu infecție VHC genotipul 1 tratați cu simeprevir + sofosbuvir timp de 12 săptămâni (studiile HPC3017 și HPC3018)**

Rezultatul tratamentului	Pacienți fără ciroză N = 155 % (n/N)	Pacienți cu ciroză N = 103 % (n/N)
<b>RVS12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Rezultatul la pacienți fără RVS12</b>		
Eșec în cursul tratamentului <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Recădere virală <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Rate RVS12 pentru anumite subgrupuri</b>		
Istoricul de tratament anterior		
netratați anterior	97% (112/115)	88% (44/50)
tratați anterior <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
Geno/subtip VHC și prezența polimorfismului Q80K la momentul inițial la VHC genotipul 1a		
Genotip 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
cu Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
fără Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotip 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

<sup>1</sup> Superior comparativ cu rata controlului istoric (ratele de RVS istoric ale tratamentelor de asociere aprobate dintre antivirale cu acțiune directă și peginterferon alfa și ribavirină).

<sup>2</sup> 2 dintre cei 3 pacienți cu eșec în timpul tratamentului au prezentat creșterea viremiei iar un pacient a întrerupt tratamentul prematur datorită unui eveniment advers.

<sup>3</sup> Ratele de recădere virală sunt calculate cu un număr de pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la EOT.

<sup>4</sup> Include pacienții cu recădere, pacienții cu răspuns parțial și fără răspuns la tratamentul anterior cu interferon (pegilat sau non-pegilat), cu sau fără ribavirină.

## COSMOS

În studiul HPC2002 (COSMOS), pacienții fără răspuns anterior cu un scor METAVIR pentru fibroză F0-F2 sau pacienții netratați anterior și pacienții fără răspuns anterior cu un scor METAVIR pentru fibroză F3-F4 și boală hepatică compensată au utilizat simeprevir + sofosbuvir, cu sau fără ribavirină, timp de 12 sau 24 săptămâni (vezi tabelul 11). Cei 167 de pacienți incluși în studiu au avut o vârstă medie de 57 de ani (interval 27 -70 ani; cu 5% peste 65 de ani); 64% au fost de sex masculin; 81% erau caucasieni, 19% negri sau afro-americani, iar 21% hispanici; 37% au avut un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; valoarea mediană la momentul inițial a ARN-VHC a fost de 6,7 log<sub>10</sub> UI/ml; 75% nu aveau ciroză (scor METAVIR pentru fibroză F0-3) și 25% aveau ciroză (scor METAVIR pentru fibroză F4); 78% au avut VHC genotipul 1a din care 45% au avut polimorfism Q80K la momentul inițial, iar 22% au avut VHC genotipul 1b; 86% au avut alele *IL28B* non CC (CT sau TT); 76% erau pacienți fără răspuns la tratamentul anterior cu peginterferon alfa și ribavirină, iar 24% nu fuseseră tratați anterior.

Tabelul 14 prezintă ratele de răspuns la pacienții fără ciroză (scoruri Metavir F0-3) la care s-a administrat timp de 12 săptămâni tratament cu simeprevir + sofosbuvir, cu sau fără ribavirină; prelungirea tratamentului la 24 de săptămâni nu a crescut ratele de răspuns, în comparație cu 12 săptămâni de tratament. Utilizarea ribavirinei și statusul tratamentului anterior (netratați anterior și fără răspuns la tratamentul anterior) nu a influențat rezultatul tratamentului. Rata globală de RVS12 a fost similară la pacienții care au primit simeprevir + sofosbuvir, cu sau fără ribavirină. Ratele de

răspuns la pacienții cu ciroză (scor METAVIR F4) care au fost tratați cu simeprevir + sofosbuvir timp de 12 sau 24 de săptămâni sunt prezentate în tabelul 15.

**Tabelul 14: Rezultatul tratamentului la pacienți cu infecție VHC genotipul 1, fără ciroză, tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir + sofosbuvir, cu sau fără ribavirină (studiul HPC2002)**

Rezultatul tratamentului	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirină N = 43 % (n/N)
<b>RVS12</b>	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Rezultat la pacienții fără RVS12</b>		
Eșec în timpul tratamentului	0% (0/21)	0% (0/43)
Recădere virală <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> Ratele de recădere virală sunt calculate cu un numitor de pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la EOT și cu cel puțin o evaluare a ARN-VHC la vizita de urmărire.

**Tabelul 15: Rezultatul tratamentului la pacienți cu infecție VHC genotipul 1 cu ciroză, tratați timp de 12 sau 24 săptămâni cu simeprevir + sofosbuvir, cu sau fără ribavirină (studiul HPC2002)**

Rezultatul tratamentului	12 săptămâni		24 săptămâni	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirină N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirină N = 13 % (n/N)
<b>RVS12</b>	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Rezultat la pacienții fără RVS12</b>				
Eșec în timpul tratamentului <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Recădere virală <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Singurul pacient cu eșec în timpul tratamentului a întrerupt tratamentul prematur din cauza unui eveniment advers.

<sup>2</sup> Ratele de recădere virală sunt calculate cu un numitor de pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la EOT și cu cel puțin o evaluare a ARN-VHC la vizita de urmărire.

#### Eficacitatea la adulți cu VHC genotipul 4

În studiul HPC2014 (OSIRIS), pacienții au fost tratați cu simeprevir + sofosbuvir timp de 8 săptămâni (pacienții fără ciroză) sau 12 săptămâni (pacienții cu sau fără ciroză) (vezi tabelul 11). Cei 63 de pacienți incluși în studiu au avut o vârstă medie de 51 de ani (interval: 24-68 ani, cu 2% peste 65 de ani); 54% au fost de sex masculin; 43% au avut un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; valoarea mediană la momentul inițial a ARN-VHC a fost de 6,01 log<sub>10</sub> UI/ml; 37% au avut ciroză; 30% au avut VHC genotipul 4a, iar 56% au avut genotipul VHC 4c sau 4d; 79% au avut alele *IL28B* non CC (CT sau TT); 52% nu fuseseră tratați anterior, iar 48% fuseseră tratați anterior.

În studiul HPC3021 (PLUTO), pacienților li s-a administrat simeprevir + sofosbuvir timp de 12 săptămâni (vezi tabelul 11). Cei 40 de pacienți incluși în studiu au avut o vârstă medie de 51 de ani (interval: 29-69 ani, cu 5% peste 65 de ani); 73% au fost de sex masculin; 18% au avut un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; valoarea mediană la momentul inițial a ARN-VHC a fost de 6,35 log<sub>10</sub> UI/ml; 18% au avut ciroză; 25% au avut VHC genotipul 4a, iar 73% au avut VHC genotipul 4d; 85% au avut alele *IL28B* non CC (CT sau TT); 33% nu fuseseră tratați anterior, iar 68% fuseseră tratați anterior.

Rata globală de RVS12 la pacienții fără ciroză care au fost tratați timp de 8 săptămâni cu simeprevir + sofosbuvir a fost de 75% (15/20); toți pacienții care nu au atins RVS12 au avut recădere virală (25%; 5/20). Toți pacienții cu sau fără ciroză tratați timp de 12 săptămâni cu simeprevir + sofosbuvir au obținut RVS12 (tabelul 16).

**Tabelul 16: Rezultatul tratamentului la pacienți cu infecție VHC genotipul 4 tratați cu simeprevir + sofosbuvir timp de 12 săptămâni (studiile HPC2014 și HPC3021)**

Rezultatul tratamentului	Studiul HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studiul HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>RVS12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
fără ciroză	100% (20/20)	100% (33/33)
cu ciroză	100% (23/23)	100% (7/7)

*Simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină*

Eficacitatea simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină a fost evaluată la pacienții cu infecție cu VHC genotipul 1 sau 4, cu sau fără infecție concomitentă cu HIV-1, care nu au fost tratați anterior sau au fost tratați anterior (după terapia anterioară pe bază de interferon) (tabelul 17 și 18).

**Tabelul 17: Studiile efectuate cu simeprevir + peginterferon alfa + ribavirină: populația și rezumatul protocolului studiului**

Studiul <sup>1</sup>	Populația	Numărul de pacienți înrolați	Rezumatul protocolului studiului
C208 - C216 (QUEST-1 și QUEST-2; fază 3)	Genotip 1, pacienți netratați anterior, cu ciroză compensată sau fără ciroză	785	12 săptămâni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, urmat de 12 sau 36 săptămâni peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; Grupul de control: 48 săptămâni placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; fază 3)	Genotip 1, pacienți cu recădere anterioară <sup>2</sup> , cu ciroză compensată sau fără ciroză	303	
C206 (ASPIRE; fază 2)	Genotip 1, pacienți tratați anterior <sup>4</sup> , cu ciroză compensată sau fără ciroză	462	12, 24 sau 48 săptămâni SMV în asociere cu 48 săptămâni de peg-IFN-alfa + RBV; Grupul de control: 48 săptămâni placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (fază 3)	Genotip 1, pacienți netratați anterior sau pacienți tratați anterior <sup>5</sup> , pacienți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1, cu ciroză compensată sau fără ciroză	106	<u>pacienți netratați anterior sau pacienți cu recădere anterioară fără ciroză:</u> 12 săptămâni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, urmat de 12 sau 36 săptămâni cu peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>pacienți fără răspuns la tratamentul anterior (pacienți cu răspuns parțial și fără răspuns) fără ciroză și toți pacienții netratați anterior precum și cei tratați anterior cu ciroză:</u> 12 săptămâni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, urmat de 36 săptămâni cu peg-IFN-alfa + RBV

HPC3011 (RESTORE; fază 3)	Genotip 4, pacienți netratați anterior sau pacienți tratați anterior <sup>4</sup> , cu ciroză compensată sau fără ciroză	107	<u>pacienți netratați anterior sau pacienți cu recădere anterioară</u> : 12 săptămâni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, urmat de 12 sau 36 săptămâni cu peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>pacienți fără răspuns la tratamentul anterior (pacienți cu răspuns parțial și fără răspuns)</u> : 12 săptămâni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, urmat de peg-IFN-alfa + RBV timp de 36 săptămâni
---------------------------	--	-----	--

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirină (ribavirină administrată de două ori pe zi în funcție de greutate corporală, conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului pentru ribavirină); SMV = simeprevir.

- 1 Studii dublu-orb, randomizate, controlate placebo, cu excepția studiilor C212 și HPC3011 care au fost studii deschise, cu un singur braț de tratament.
- 2 pacienți cu recădere după terapia anterioară pe bază de interferon.
- 3 Durata totală a tratamentului cu peg-IFN-alfa și RBV a fost ghidată de răspuns. Durata totală planificată a tratamentului infecției cu VHC a fost de 24 săptămâni, dacă, în timpul tratamentului au fost îndeplinite următoarele criterii de tratament ghidat de răspunsul terapeutic definite în protocol: ARN-VHC <25 UI/ml, detectabil sau nedetectabil în săptămâna 4 și ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 12. Regulile de oprire a tratamentului pentru terapia VHC au fost folosite pentru a se asigura faptul că pacienții cu răspuns virusologic inadecvat în timpul tratamentului vor întrerupe tratamentul în timp util.
- 4 Include pacienții cu recădere, pacienții cu răspuns parțial și fără răspuns la tratamentul anterior cu peginterferon și ribavirină.

**Tabelul 18: Studii efectuate cu simeprevir + peginterferon alfa + ribavirină: date demografice și caracteristici la momentul inițial**

	Studii cumulate C208 și C216 N = 785	HPC3011 N = 393	C206 N = 462	C212 <sup>1</sup> N = 106	HPC3011 N = 107
<b>Vârsta (ani)</b>					
mediana (interval)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% peste 65 ani	2%	3%	3%	2%	5%
<b>Sex masculin</b>					
	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Rasă</b>					
Caucazieni	91%	94%	93%	82%	72%
Negri/afro-americieni	7%	3%	5%	14%	28%
Asiatici	1%	2%	2%	1%	-
Hispanici	17%	7%	-	6%	7%
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Valori inițiale ARN-VHC > 800000 UI/ml	78%	84%	86%	86%	60%
<b>Scorul METAVIR pentru fibroză</b>					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>Genotip IL28B</b>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>Geno/subtipul VHC și prezența polimorfismului Q80K la momentul inițial la VHC genotipul 1a</b>					
HCV genotip 1a cu Q80K	48%	42%	41%	82%	-
HCV genotip 1b	34%	31%	27%	34%	-
HCV genotip 4a - 4d	51%	58%	58%	17%	-
	-	-	-	-	42% - 24%
<b>Istoricul de tratament anterior</b>					



netratați anterior	100%	-	-	50%	33%
tratați anterior <sup>2</sup>	-				
cu recădere anterioară		100%	40%	14%	21%
cu răspuns parțial					
anterior		-	35%	9%	9%
fără răspuns anterior		-	25%	26%	37%

<sup>1</sup> Pacienți cu infecție concomitentă VHC/HIV-1.

<sup>2</sup> Tratați anterior cu peginterferon și ribavirină.

#### Eficacitatea la pacienți cu infecție VHC genotipul 1, netratați anterior

În studiile C208 (QUEST 1) și C216 (QUEST 2), pacienților netratați anterior li s-a administrat simeprevir (150 mg o dată pe zi) + peginterferon alfa + ribavirină timp de 12 săptămâni, după care a urmat o perioadă suplimentară de 12 sau 36 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa + ribavirină (vezi tabelele 17 și 18). În studiul C208, toți pacienții au fost tratați cu peginterferon alfa-2a; în studiul C216, 69% dintre pacienți au fost tratați cu peginterferon alfa 2-a, iar la 31% au s-a administrat tratamentul cu peginterferon alfa-2b.

Tabelul 19 prezintă ratele de răspuns la tratament la pacienții cu infecție VHC genotipul 1, netratați anterior.

**Tabelul 19: Rezultatul tratamentului la pacienții cu infecție VHC genotipul 1, netratați anterior (date cumulate din studiile C208 și C216)**

Rezultatul tratamentului	simeprevir + peginterferon + ribavirină N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirină N = 264 % (n/N)
<b>RVS12 general</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Rezultatul la pacienții fără RVS12</b>		
Eșec în timpul tratamentului	8% (42/521)	33% (87/264)
Recădere virală <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Ratele RVS12 pentru anumite subgrupuri</b>		
Scorul METAVIR pentru fibroză		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
Genotipul <i>IL28B</i>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
Geno/subtipul VHC și prezența polimorfismului Q80K la VHC genotipul 1a		
Genotipul 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
cu Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
fără Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genotipul 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

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

<sup>2</sup> Ratele de recădere virală sunt calculate cu un număr de pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la EOT real. Include 4 pacienții tratați cu simeprevir care au prezentat o recădere după RVS12.

Optzeci și opt la sută (459/521) dintre pacienții tratați cu simeprevir au fost eligibili pentru tratament cu durată totală de 24 săptămâni; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 88%.

Șaptezeci și nouă la sută (404/509) dintre pacienții tratați cu simeprevir au avut ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 4; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 90%. Procentul de pacienți tratați cu simeprevir cu valori ale ARN-VHC < 25 UI/ml detectabile în săptămâna 4 a fost de 14% (70/509); 67% au atins RVS12.

În analiza cumulată a studiilor C208 și C216, 69% (58/84) dintre pacienții tratați cu simeprevir pentru infecție VHC genotipul 1 și care prezentau polimorfismul Q80K la momentul inițial au fost eligibili pentru o durată totală de tratament de 24 săptămâni; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 78%. Șaizeci și cinci la sută (53/81) dintre pacienții cu infecție cu VHC genotipul 1, cu polimorfism Q80K și tratați cu simeprevir, aveau valori ARN-VHC nedetectabile în săptămâna 4; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 79%.

Ratele de RVS12 au fost statistic semnificativ mai mari la pacienții care au utilizat asocierea simeprevir cu peginterferon alfa-2a sau asocierea peginterferon alfa-2b și ribavirină (88% și respectiv 78%), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo cu peginterferon alfa-2a sau peginterferon alfa-2b și ribavirină (62% și respectiv 42%) (studiul C216).

*Eficacitatea la pacienții cu infecție VHC genotipul 1 tratați anterior*

În studiul HPC3007 (PROMISE), pacienților cu recădere după terapia anterioară pe bază de IFN și s-a administrat simeprevir (150 mg o dată pe zi) + peginterferon alfa-2a + ribavirină timp de 12 săptămâni, după care a urmat o perioadă suplimentară de 12 sau 36 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa-2a + ribavirină (vezi tabelele 17 și 18).

În studiul C206 (ASPIRE), pacienții care au înregistrat eșec la terapia anterioară cu peg-IFN/RBV au utilizat tratament cu simeprevir (100 mg sau 150 mg o dată pe zi) timp de 12, 24 sau 48 săptămâni, în asociere cu peginterferon alfa 2a + ribavirină timp de 48 săptămâni (vezi tabelele 17 și 18).

Tabelul 20 prezintă ratele de răspuns la pacienții cu infecție VHC genotipul 1 care au fost tratați anterior. Tabelul 21 prezintă ratele RVS pe subgrupuri selectate pentru studiul HPC3007.

**Tabelul 20: Rezultatul tratamentului la pacienții cu infecție VHC genotipul 1, tratați anterior<sup>1</sup> (studiile HPC3007 și C206)**

Rezultatul tratamentului	Studiul HPC3007		Studiul C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	simeprevir 150 mg 12 săptămâni % (n/N)	placebo % (n/N)
<b>RVS<sup>2</sup></b>				
Pacienți cu recădere anterioară	79% (256/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Pacienți cu răspuns parțial anterior	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Pacienți fără răspuns anterior	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Rezultatul la pacienți fără RVS</b>				
<b>Eșec în timpul tratamentului</b>				
Pacienți cu recădere anterioară	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Pacienți cu răspuns parțial anterior	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Pacienți fără răspuns anterior	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
<b>Recădere virală<sup>4</sup></b>				
Pacienți cu recădere anterioară	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Pacienți cu răspuns parțial anterior	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Pacienți fără răspuns anterior	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

- 1 Tratați anterior cu peginterferon și ribavirină.  
 2 RVS: RVS12 pentru studiul HPC3007 și RVS24 pentru studiul C206.  
 3  $p < 0,001$ .  
 4 Ratele de recădere virală sunt calculate cu un număr de pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la EOT și cu cel puțin o evaluare a ARN-VHC la vizita de urmărire. Studiul HPC3007: include 5 pacienți tratați cu simeprevir care au avut o recădere după RVS12.

**Tabelul 21: Ratele RVS12 la subgrupurile selectate (studiul HPC3007)**

Subgrup	simeprevir + peginterferon + ribavirină % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirină % (n/N)
Scorul METAVIR pentru fibroză		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Genotipul <i>IL28B</i>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	13% (3/16)
Geno/subtipul VHC și prezența polimorfismului Q80K la VHC genotipul 1a		
Genotip 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
cu Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
fără Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotip 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

În studiul HPC3007, 93% (241/260) dintre pacienții tratați cu simeprevir au fost eligibili pentru un tratament cu durată totală de 24 săptămâni; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 83%.

Șaptezeci și șapte la sută (200/259) dintre pacienții tratați cu simeprevir au prezentat ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 4; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 87%. Procentul de pacienți tratați cu simeprevir cu valori ARN-VHC  $< 25$  UI/ml detectabile în săptămâna 4 a fost de 18% (47/259); 60% au atins RVS12.

În studiul HPC3007, 80% (24/30) dintre pacienții cu infecție VHC genotipul 1a și polimorfism Q80K la momentul inițial care au fost tratați cu simeprevir au fost eligibili pentru o durată totală de tratament de 24 săptămâni; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 58%. Patruzeci și cinci la sută (13/29) dintre pacienții cu infecție VHC genotipul 1a și polimorfism Q80K care au fost tratați cu simeprevir au avut ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 4; la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 77%.

#### *Eficacitatea la pacienți cu infecție concomitentă cu VHC genotipul 1 și HIV-1*

În studiul C212, pacienții cu infecție concomitentă cu HIV-1, care nu au fost tratați anterior sau care au înregistrat eșec la terapia anterioară cu peg-IFN/RBV au fost tratați cu simeprevir (150 mg o dată pe zi) + peginterferon alfa-2a + ribavirină timp de 12 săptămâni, după care a urmat o perioadă suplimentară de 12 sau 36 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa-2a + ribavirină (vezi tabelele 17 și 18).

Cu zece și opt la sută ( $n = 93$ ) dintre pacienți au urmat o terapie HIV, cel mai frecvent cu 2 NRTI + integravir. Numărul median de celule CD4 + la inițiere la pacienții tratați cu tratament antiretroviral înalt activ (HAART) era de  $561 \times 10^6$  celule/ml (interval:  $275-1407 \times 10^6$  celule/ml).

Tabelul 22 prezintă ratele de răspuns la pacienții infectați cu VHC genotipul 1 și infectați concomitent cu HIV-1.

**Tabelul 22: Rezultatul tratamentului la pacienți cu infecție concomitentă cu VHC genotipul 1 și HIV-1 (studiul C212)**

Rezultatul tratamentului <sup>1</sup>	Pacienți netratați anterior N = 53 % (n/N)	Pacienți cu recădere la tratamentul anterior N = 15 % (n/N)	Pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior N = 10 % (n/N)	Pacienți fără răspuns la tratamentul anterior N = 28 % (n/N)
<b>RVS12</b>	79% (42/53) <sup>1</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>1</sup>
<b>Rezultatul la pacienți fără RVS12</b>				
Eșec în timpul tratamentului <sup>3</sup>	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recădere virală <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
<b>Rate de RVS12 la subgrupuri selectate</b>				
<b>Scorul METAVIR pentru fibroză</b>				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
<b>Genotipul <i>IL28B</i></b>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
<b>Geno/subtipul VHC și prezența polimorfismului Q80K la VHC genotipul 1a</b>				
Genotipul 1a	77% (33/43)	87% (13/15)	67% (6/9)	54% (13/24)
cu Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
fără Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotipul 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

<sup>1</sup> p < 0,001 comparativ cu controalele istorice pentru peginterferon alfa și ribavirină.

<sup>2</sup> Ratele de recădere virală sunt calculate cu un număr de pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la încheierea reală a tratamentului și cu cel puțin o evaluare a ARN-VHC la vizita de urmărire. Include un pacient fără răspuns la tratamentul anterior, care a avut recădere după RVS12, considerat ca prezentând o re-infecție cu VHC (pe baza analizelor filogenetice).

Optzeci și nouă la sută (54/61) dintre pacienții tratați cu simeprevir care nu fuseseră tratați anterior și pacienți cu recădere la tratamentul anterior, fără ciroză, au fost eligibili pentru 24 de săptămâni de tratament la acești pacienți rata de RVS12 a fost de 87%.

Șaptezeci și una la sută (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) și 36% (10/28) dintre pacienții tratați cu simeprevir care nu au fost tratați anterior și pacienți cu recădere la tratamentul anterior, pacienți cu răspuns parțial și fără răspuns la tratamentul anterior au avut valori ARN-VHC nedetectabile în săptămâna 4. La acești pacienți ratele de RVS12 au fost de 89%, 93%, 75% și respectiv 90%.

Doi pacienți au înregistrat eșec virusologic la terapia HIV definit ca valoare confirmată a ARN-HIV-1  $\geq 200$  copii/ml, după ce anterior fusese < 50 copii/ml; aceste eșecuri au apărut la 36 și 48 săptămâni de la încheierea tratamentului cu simeprevir.

#### *Eficacitatea la pacienți cu infecție VHC genotipul 4*

În studiul HPC3011 (RESTORE), pacienții netratați anterior sau care au înregistrat eșec la tratamentul anterior cu peg-IFN/RBV au fost tratați cu simeprevir (150 mg o dată pe zi) + peginterferon alfa 2a + ribavirină timp de 12 săptămâni, după care a urmat o perioadă suplimentară de 12 sau 36 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa-2a + ribavirină (vezi tabelele 17 și 18).

Tabelul 23 prezintă ratele de răspuns la pacienții infectați cu VHC genotip 4.

**Tabelul 23: Rezultatul tratamentului la pacienții cu infecție cu HVC genotipul 4 (studiul HPC3011)**

Rezultatul tratamentului	Pacienți netratați anterior N = 35 % (n/N)	Pacienți cu recădere la tratamentul anterior N = 22 % (n/N)	Pacienți cu răspuns parțial la tratamentul anterior N = 10 % (n/N)	Pacienți fără răspuns la tratamentul anterior N = 40 % (n/N)
<b>RVS12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Rezultatul pentru pacienții fără RVS12</b>				
Eșec în cursul tratamentului	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recădere virală <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>Rate de RVS12 la subgrupuri selectate</b>				
<b>Scorul METAVIR pentru fibroză</b>				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
<b>Genotipul <i>IL28B</i></b>				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

<sup>1</sup> Ratele de recădere virală au fost calculate cu un numitor de pacienți cu valori nedetectabile (sau detectabile neconfirmate) ale ARN-VHC la încheierea planificată a tratamentului.

Optzeci și nouă la sută (51/57) dintre pacienții aflați în tratament cu simeprevir netratați anterior și pacienții cu recădere la tratamentul anterior au fost eligibili pentru administrarea unui tratament cu durată totală de 24 săptămâni; la acești pacienți, rata de RVS12 a fost 94%.

Optzeci la sută (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) și 49% (19/39) dintre pacienții aflați în tratament cu simeprevir netratați anterior, pacienții cu recădere la tratamentul anterior, pacienții cu răspuns parțial la tratamentul anterior și respectiv fără răspuns la tratamentul anterior, au prezentat niveluri nedetectabile ale ARN-VHC la săptămâna 4. La acești pacienți, ratele de RVS12 au fost 96%, 94%, 100% și respectiv 68%.

Ratele creșterii viremiei după ce inițial pacienții au obținut valori nedetectabile ale ARN-VHC au fost 24% (11/45), 20% (5/25) și 11% (4/36) la pacienții cu genotip 4a, 4d și respectiv 4/alt genotip.

Relevanța clinică a acestei diferențe privind ratele de creștere a viremiei, după ce inițial pacienții au prezentat valori nedetectabile ale ARN-VHC, nu este cunoscută.

#### Studiu clinic pentru evaluarea intervalului QT

Efecul dozei de simeprevir 150 mg administrată o dată pe zi și a dozei de 350 mg administrată o dată pe zi timp de 7 zile asupra intervalului QT a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo și cu substanță activă martor (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi), încrucișat, cu 4 grupuri de tratament, la 60 subiecți sănătoși. Nu s-au observat modificări semnificative ale intervalului QTc la doza recomandată de 150 mg o dată pe zi sau la doza supraterapeutică de 350 mg o dată pe zi.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu simeprevir la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu vârsta între 3 ani și sub 18 ani în tratamentul hepatitei virale C cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale simeprevir au fost evaluate la adulți sănătoși și la pacienți adulți cu infecție VHC. Expunerea plasmatică la simeprevir (ASC) la pacienți cu infecție VHC a fost de aproximativ 2-3 ori mai mare comparativ cu cea observată la subiecți sănătoși.  $C_{max}$  și ASC ale simeprevir au fost similare în cazul administrării concomitente a simeprevir cu peginterferon alfa și ribavirină, comparativ cu administrarea simeprevir în monoterapie.

### Absorbție

Biodisponibilitatea medie absolută a simeprevirului ca urmare a administrării orale a unei doze unice de 150 mg simeprevir împreună cu alimente este de 62%. Concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se obțin, în general, în decurs de 4-6 ore după administrarea dozei.

Experimentele *in vitro* cu celule Caco-2 umane au indicat că simeprevir este substrat al P-gp

### *Efectul alimentelor asupra absorbției*

Comparativ cu administrarea fără alimente, administrarea simeprevir împreună cu alimente la subiecți sănătoși a avut ca rezultat creșterea ASC cu 61% după un mic dejun hiperlipidic și hipercaloric (928 kcal) și cu 69% după un mic dejun normocaloric (533 kcal), și întârzierea absorbției cu 1 oră și, respectiv, 1,5 ore.

Simeprevir trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2). Tipul alimentelor nu influențează expunerea la simeprevir.

### Distribuție

Simeprevir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice ( $\geq 99,9\%$ ), în principal de albumină și, într-o mai mică măsură de glicoproteina acidă alfa-1. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată semnificativ la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

### Metabolizare

Simeprevir este metabolizat în ficat. Experimente *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că simeprevir este supus în principal unei metabolizări oxidative prin intermediul sistemului CYP3A4 hepatic. Nu poate fi exclusă implicarea CYP2C8 și CYP2C19. Inhibitorii moderați sau puternici ai CYP3A4 cresc semnificativ expunerea plasmatică la simeprevir, iar inductorii moderați sau puternici ai CYP3A4 reduc semnificativ expunerea plasmatică la simeprevir. Simeprevir nu este inductor al CYP1A2 sau CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir nu este un inhibitor clinic relevant al activității catepsinei A.

Experimentele *in vitro* arată că simeprevir este un substrat pentru transportorii de medicamente glicoproteină P (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 și OATP2B1. Simeprevir inhibă transportorii de absorbție OATP1B1/3 și NTCP și transportorii de eflux P-gp/MDR1, MRP2, BCRP și BSEP. OATP1B1/3 și MRP2 sunt implicate în transportul bilirubinei către și din hepatocite. Simeprevir nu inhibă OCT2 *in vitro*.

După administrarea orală a unei doze unice de 200 mg simeprevir marcat cu  $^{14}\text{C}$  la subiecți sănătoși, radioactivitatea plasmatică (până la 98%) a fost reprezentată de medicamentul nemodificat și o mică parte a radioactivității plasmatice a fost corelată cu metaboliții (niciunul nereprezentând un metabolit principal). Metaboliții identificați în materiile fecale s-au format prin oxidarea radicalului macrociclic sau radicalului aromatic sau ambele și prin O-demetilare, urmată de oxidare.

### Eliminare

Eliminarea simeprevir are loc prin excreție biliară. Clearance-ul renal joacă un rol semnificativ în eliminarea sa. După administrarea orală a unei doze unice de 200 mg simeprevir marcat cu  $^{14}\text{C}$  la subiecți sănătoși, în medie, 91% din radioactivitatea totală a fost recuperată în materiile fecale. Mai puțin de 1% din doza administrată a fost recuperată în urină. Procentul de simeprevir nemodificat în materiile fecale reprezenta în medie 31% din doza administrată.

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al simeprevir a fost între 10 și 13 ore la subiecți sănătoși și de 41 ore la pacienți cu infecție VHC tratați cu doze de 200 mg de simeprevir.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

$C_{max}$  plasmatică și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut mai mult decât proporțional cu doza după administrarea o dată pe zi a unor doze repetate cu valori între 75 mg și 200 mg, acumularea apărând ca urmare a administrării de doze repetate. Starea de echilibru s-a atins după 7 zile de administrare o dată pe zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (peste 65 ani)*

Există date limitate privind utilizarea simeprevir la pacienți cu vârsta peste 65 de ani. Vârsta (18-73 ani) nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii simeprevir pe baza unei analize farmacocinetice populaționale (n = 21, cu vârsta peste 65 de ani) la pacienții cu infecție VHC tratați cu simeprevir. Nu este necesară ajustarea dozei de simeprevir la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

##### *Insuficiență renală*

Eliminarea renală a simeprevir este neglijabilă. Prin urmare, nu se anticipează că insuficiența renală va avea un efect relevant clinic asupra expunerii la simeprevir.

Comparativ cu subiecții sănătoși cu funcție renală normală (clasificare utilizând formula eGFR de modificare a dietei în boala renală [MDRD]; eGFR  $\geq$  80 ml/min), media ASC la starea de echilibru a simeprevir a fost cu 1,62 de ori mai mare (interval de încredere de 90%: 0,73-3,6) la subiecții cu insuficiență renală severă (eGFR sub 30 ml/min). Deoarece expunerea poate crește la pacienți cu infecție VHC și insuficiență renală severă, se recomandă prudență la prescrierea simeprevir acestor pacienți (vezi pct. 4.2).

Deoarece simeprevir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie îndepărtat în mod semnificativ prin dializă.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru celelalte medicamente utilizate în asociere cu simeprevir în ceea ce privește utilizarea acestora la pacienții cu insuficiență renală.

##### *Insuficiență hepatică*

Simeprevir este metabolizat în principal de către ficat.

Expunerea plasmatică la simeprevir la pacienți cu infecție VHC a fost de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare, comparativ cu cea observată la subiecții sănătoși.

Comparativ cu subiecții sănătoși cu funcție hepatică normală, media ASC la starea de echilibru a simeprevir a fost de 2,4 ori mai mare la pacienții cu infecție non-VHC cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) și de 5,2 ori mai mare la pacienții cu infecție non-VHC cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Nu este necesară ajustarea dozei de simeprevir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Siguranța și eficacitatea simeprevir nu au fost stabilite la pacienții infectați cu VHC care prezintă insuficiență hepatică moderată sau severă (Child Pugh B sau C). OLYSIO nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele utilizate în asociere cu simeprevir în ceea ce privește utilizarea acestora la pacienți cu insuficiență hepatică.

##### *Sex*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex. Sexul nu a avut un efect clinic relevant asupra farmacocineticii simeprevirului pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți infectați cu VHC și tratați cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

### *Greutate corporală*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală sau indicele de masă corporală. Aceste caracteristici nu au niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii simeprevirului pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți infectați cu VHC și tratați cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

### *Rasă*

Estimările farmacocinetice populaționale privind expunerea la simeprevir au fost comparabile între caucazieni și pacienții aparținând rasei negre/afro-americane infectați cu VHC și tratați cu simeprevir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 desfășurat în China și Coreea de Sud, expunerea plasmatică medie la simeprevir în cazul pacienților asiatici cu infecție VHC a fost de 2,1 ori mai mare comparativ cu pacienții non-asiatici cu infecție VHC din cadrul populației cumulate din studiile de fază 3 desfășurate la nivel global.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă.

### *Pacienții infectați concomitent cu HIV-1*

Parametrii farmacocinetici ai simeprevirului au fost comparabili la pacienții cu infecție VHC genotipul 1 cu sau fără infecție concomitentă cu HIV-1.

### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica simeprevir la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

La rozătoare, simeprevir a provocat efecte toxice la nivel hepatic, pancreatic și la nivelul tractului gastro-intestinal. Administrarea la animale a avut ca rezultat o expunere similară (la câini) sau inferioară (șobolani) comparativ cu cea observată la om la doza recomandată de 150 mg o dată pe zi.

La câini, simeprevir a fost asociat cu necroză hepatocelulară multifocală reversibilă cu creșteri asociate ale concentrațiilor plasmatice ale ALT, AST, fosfatazei alcaline și/sau bilirubinei. Acest efect a fost observat la expuneri sistemice mai mari (de 11 ori) decât expunerea la om la doza recomandată de 150 mg o dată pe zi.

Simeprevir *in vitro* a fost ușor iritant pentru ochi. *In vitro*, simeprevir a indus un răspuns fototoxic al fibroblastelor BALB/c 3T3 după expunere la UVA, în absența și în prezența suplimentelor proteice. Simeprevir nu a fost iritant pentru piele la iepure și nu este probabil să provoace sensibilizarea pielii.

În studiile la animale nu au existat efecte adverse ale simeprevirului asupra funcțiilor vitale (cardiace, respiratorii și la nivelul sistemului nervos central).

### Carcinogenitate și mutagenitate

Simeprevir nu a fost genotoxic într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu simeprevir.

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile efectuate la șobolani nu au evidențiat rezultate semnificative asupra fertilității, dezvoltării embrio-fetale sau asupra dezvoltării pre- și post-natale la oricare dintre dozele testate (corespunzând unei expuneri sistemice la șobolani similare sau mai mici decât cea observată la om la doza recomandată de 150 mg o dată pe zi). În cazul expunerilor de 4 ori mai mari decât cele observate la om în cazul utilizării dozei recomandate de 150 mg o dată pe zi, la șoareci au fost raportate vertebre supranumerare și întâzieri de osificare.

La femelele gestante de șobolan, concentrațiile simeprevir din placentă, ficat fetal și fetus au fost mai mici comparativ cu cele observate în sânge. Atunci când este administrat la femelele de șobolan care



alăptează, simeprevir a fost detectat în plasma puilor alăptați, probabil din cauza excreției simeprevir în lapte.

#### Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Simeprevir este clasificat ca substanță PBT (persistentă, bioacumulativă și toxică) (vezi pct. 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal  
Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat

#### Capsula

Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)

#### Cerneală de inscripționare neagră

Shellac (E904)  
Oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.  
Acest medicament nu necesită condiții speciale privind temperatura de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Folie tip blister din policlorură de vinil opacă-polietilenă-clorură de poliviniliden (PVC -PE-PVDC) / aluminiu cu 7 capsule.

Cuții cu 7 sau 28 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3).  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 mai 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Solicitările pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate de siguranță pentru acest medicament sunt stabilite în conformitate cu lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și actualizările ulterioare și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modelul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obigații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociat cu OLYSIO, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța utilizând date provenite de la o cohortă alcătuită dintr-un grup de pacienți bine definit, pe baza unui protocol convenit. Raportul final al studiului va fi depus până în:	trimestrul 2 al anului 2021

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

## **A. ETICHETAREA**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

OLYSIO 150 mg capsule  
simeprevir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține simeprevir sub formă de sare de sodiu, echivalent cu simeprevir 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 capsule  
28 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală



Apăsați pe marginea capsulei

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Eliminare: A se citi prospectul.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

olysio 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

OLYSIO 150 mg capsule  
simeprevir

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Lu  
Ma  
Mi  
Jo  
Vi  
Sâ  
Du

**B. PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

## Prospect: Informații pentru pacient

### OLYSIO 150 mg capsule simeprevir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este OLYSIO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați OLYSIO
3. Cum să luați OLYSIO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează OLYSIO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este OLYSIO și pentru ce se utilizează

##### Ce este OLYSIO

- OLYSIO conține substanța activă „simeprevir”. Acesta acționează împotriva virusului ce cauzează hepatita C, numit „virusul hepatitic C” (VHC).
- OLYSIO nu trebuie utilizat singur. OLYSIO trebuie utilizat întotdeauna ca parte a unei scheme de tratament, împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C. Prin urmare, este important să citiți și prospectele furnizate împreună cu aceste alte medicamente, înainte să începeți să luați OLYSIO. Dacă aveți orice alte întrebări despre oricare dintre aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Pentru ce se utilizează OLYSIO

- OLYSIO este utilizat împreună cu alte medicamente în tratamentul hepatitei C cronice (pe termen lung) la adulți.

##### Cum acționează OLYSIO

OLYSIO ajută în combaterea infecției cu virusul hepatitic C, împiedicând VHC să se multiplice. Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente în tratamentul hepatitei C cronice, OLYSIO ajută la eliminarea VHC din organism.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați OLYSIO

**Nu luați OLYSIO** dacă sunteți alergic la simprevir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Nu luați OLYSIO dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte să luați OLYSIO.

### **Atenționări și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre toate afecțiunile dumneavoastră medicale înainte de a lua OLYSIO, în special în cazul în care:

- aveți hepatită C care nu este determinată de „genotipul 1” sau „genotipul 4”;
- ați luat orice medicament pentru tratarea hepatitei C;
- aveți orice alte probleme ale ficatului, în plus față de hepatita C;
- aveți infecție cu virusul hepatitic B;
- aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape;
- vi s-a efectuat sau urmează să vi se efectueze un transplant de organe

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur/sigură), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua OLYSIO.

Atunci când luați OLYSIO în asociere cu alte medicamente, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți următoarele simptome, care pot fi semne ale agravării problemelor hepatice:

- observați îngălbenire a pielii sau a ochilor
- urina dumneavoastră este mai închisă la culoare decât în mod normal
- observați umflare a zonei stomacului dumneavoastră

Acestea sunt deosebit de importante dacă sunt însoțite de unul dintre simptomele următoare:

- vă simțiți rău (greață), prezentați vărsături sau nu aveți poftă de mâncare
- confuzie.

Atunci când este administrat împreună cu amiodaronă, un medicament utilizat pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, tratamentul cu OLYSIO în asociere cu sofosbuvir poate duce la încetinirea ritmului bătailor inimii (pulsul) însoțită de alte simptome.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă (medicul dumneavoastră poate lua în considerare tratamente alternative, dacă ați luat acest medicament)
- luați alte medicamente pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii sau pentru hipertensiune arterială.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă luați OLYSIO cu sofosbuvir și orice alte medicamente pentru probleme cu inima și dacă în timpul tratamentului prezentați:

- dificultăți la respirație
- confuzie
- palpitații
- leșin.

### Sensibilitate la lumina soarelui

În timpul tratamentului cu OLYSIO s-ar putea să fiți mai sensibil la lumina soarelui (fotosensibilitate) (vezi pct. 4 pentru informații cu privire la efectele secundare).

În timpul tratamentului cu OLYSIO trebuie să folosiți protecție solară adecvată (cum ar fi o pălărie de soare, ochelari de soare și cremă de protecție solară). În special, trebuie să evitați expunerea intensă sau prelungită la soare (inclusiv dispozitivele de bronzare).

Dacă dezvoltați o reacție de fotosensibilitate în timpul tratamentului, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### Erupții trecătoare pe piele

În timpul tratamentului cu OLYSIO este posibil să vă apară erupții pe piele. Acestea pot deveni severe. Dacă dezvoltați erupții pe piele în timpul tratamentului, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### Analize de sânge

Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului. Aceste analize de sânge ajută medicul să

- stabilească dacă tratamentul acționează în cazul dumneavoastră

- vă verifica funcția ficatului.

### **Copii și adolescenți**

OLYSIO nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

### **OLYSIO împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece OLYSIO și alte medicamente pot interacționa reciproc.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- digoxină, disopiramidă, flecainidă, mexiletină, propafenonă sau quinidină (administrată pe cale orală) sau amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii
- claritromicină, eritromicină (cu administrare orală sau injectabilă) sau telitromicină pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.
- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină pentru prevenirea crizelor convulsive
- astemizol sau terfenadină pentru tratamentul alergiilor
- itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol sau voriconazol (cu administrare orală sau injectabilă) pentru tratamentul infecțiilor fungice
- rifabutină, rifampicină sau rifapentină pentru tratamentul infecțiilor, cum este tuberculoza
- amlodipină, bepridil, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, nisoldipină sau verapamil (cu administrare orală) pentru scăderea tensiunii arteriale
- dexametazonă (administrată injectabil sau pe cale orală) pentru tratamentul astmului bronșic sau al inflamației și bolilor auto-imune
- cisapridă pentru tratamentul problemelor de stomac
- lapte de ciulin (o plantă medicinală) pentru afecțiuni ale ficatului
- sunătoare (*Hypericum perforatum*, un medicament pe bază de plante) pentru anxietate sau depresie
- ledipasvir pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C
- cobicistat pentru creșterea concentrațiilor anumitor medicamente utilizate în tratamentul infecției HIV
- atazanavir, darunavir, delavirdină, efavirenz, etravirină, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapină, ritonavir, saquinavir sau tipranavir pentru tratamentul infecției HIV
- atorvastatină, lovastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină sau simvastatină pentru scăderea concentrațiilor colesterolului
- ciclosporină, sirolimus sau tacrolimus pentru scăderea răspunsului imunitar sau pentru a preveni eșecul transplantului de organ
- sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul „hipertensiunii arteriale pulmonare”
- midazolam sau triazolam (administrat pe cale orală) pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru anxietate

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur/sigură), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua OLYSIO.

În plus, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice alte medicamente folosite pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii sau al hipertensiunii arteriale.

### **Sarcina, contracepția și alăptarea**

#### Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile gravide nu trebuie să ia OLYSIO decât la recomandarea specifică a medicului.

Atunci când OLYSIO este utilizat împreună cu ribavirina, vă rugăm să citiți prospectul pentru ribavirină pentru informații despre sarcină. Ribavirina poate afecta copilul nenăscut.

- dacă sunteți femeie, **nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului și ulterior timp de câteva luni.**
- dacă sunteți bărbat, partenera dumneavoastră **nu trebuie să rămână gravidă în timp ce dumneavoastră urmați tratament și ulterior timp de câteva luni.**

Dacă sarcina apare în această perioadă, trebuie să contactați imediat medicul.

#### Contracepția

Femeile trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului cu OLYSIO. Când OLYSIO este utilizat împreună cu ribavirina, citiți prospectul pentru ribavirină pentru informații privind cerințele de contracepție. Dumneavoastră și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și ulterior câteva luni.

#### Alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați înainte de a începe să luați OLYSIO. Acest lucru este important deoarece nu se cunoaște dacă simeprevir poate trece în laptele matern. Medicul vă va recomanda să întrerupeți alăptarea sau să opriți tratamentul cu OLYSIO pe perioada alăptării.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Tratamentul asociat cu OLYSIO și alte medicamente utilizate în tratamentul hepatitei C cronice vă poate afecta capacitatea de a conduce și de a folosi utilaje. Nu conduceți sau nu folosiți utilaje dacă aveți stare de leșin sau probleme de vedere. Citiți prospectele pentru aceste alte medicamente pentru informații privind conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

#### **OLYSIO conține lactoză**

OLYSIO conține lactoză (un fel de zahăr). Dacă medicul vă a spus că aveți intoleranță la anumite glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a lua acest medicament.

### **3. Cum să luați OLYSIO**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur/sigură.

Trebuie să luați OLYSIO ca parte a unei scheme de tratament împreună cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice. Un ciclu de tratament cu OLYSIO durează fie 12, fie 24 săptămâni, dar este posibil să fie nevoie să luați celelalte medicamente mai mult timp, în funcție de recomandările medicului dumneavoastră. Citiți prospectele pentru aceste medicamente pentru instrucțiuni privind doza și paragraful „cum să luați”.

#### **Cum să luați**

- Doza recomandată de OLYSIO este de o capsulă (150 miligrame) o dată pe zi.
- Zilele săptămânii sunt tipărite pe fiecare folie de tip blister – acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să luați capsula.
- Încercați să luați OLYSIO în fiecare zi, la aceeași oră.
- Luați întotdeauna OLYSIO împreună cu alimente. Tipul de alimente nu este important.
- Luați acest medicament pe cale orală.
- Înghițiți capsula întregă.

#### **Cum să scoateți capsula**

Apăsați pe marginea casetei pentru a împinge capsula prin folie, așa cum este prezentat în imagine.

**Nu apăsați pe capsulă în centrul casetei.** Acest lucru poate deteriora sau sparge capsula.



Dacă învelișul capsulei s-a spart sau s-a deschis, este posibil ca o parte din medicament să se fi pierdut și trebuie să luați o nouă capsulă. Dacă învelișul capsulei este adâncit sau îndoit - fără a fi rupt sau deschis - capsula poate fi utilizată în continuare.

#### **Dacă luați mai mult OLYSIO decât trebuie**

Dacă luați mai mult OLYSIO decât trebuie, adresați-vă imediat medicului sau farmacistului.

#### **Dacă uitați să luați OLYSIO**

- dacă sunt mai mult de 12 ore până la doza următoare, luați doza uitată cât mai repede posibil împreună cu alimente. Apoi luați în continuare OLYSIO la ora obișnuită din program.
- dacă sunt mai puțin de 12 ore până la doza următoare, săriți peste doza uitată. Apoi luați doza următoare de OLYSIO, la ora obișnuită din program.
- nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă nu sunteți sigur ce trebuie să faceți, adresați-vă medicului sau farmacistului.

#### **Nu încetați să luați OLYSIO**

Nu încetați să luați OLYSIO decât dacă medicul vă spune acest lucru. Dacă opriți tratamentul, este posibil ca medicamentul să nu acționeze corespunzător.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot să apară la **OLYSIO**, atunci când este utilizat **în asociere cu sofosbuvir**:

**Frecvente:** pot afecta până la 1 persoană din 10:

- mâncărimi la nivelul pielii
  - erupții trecătoare pe piele\*
  - constipație
  - sensibilitate la lumina soarelui (fotosensibilitate)
  - creștere a valorilor bilirubinei în sânge (bilirubina este un pigment produs de ficat).
- \* Erupțiile trecătoare pe piele pot afecta mai mult de 1 persoană din 10 (foarte frecvente) atunci când OLYSIO este utilizat în asociere cu sofosbuvir timp de 24 de săptămâni.

Următoarele reacții adverse pot să apară la OLYSIO, atunci când este utilizat **în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină**:

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 persoană din 10:

- senzație de rău (greață)
- mâncărimi ale pielii
- erupții trecătoare pe piele
- dificultăți la respirație.

**Frecvente:** pot afecta până la 1 persoană din 10:

- creștere a concentrației de bilirubină din sânge (bilirubina este un pigment produs de ficat)\*
  - sensibilitate la lumina naturală (fotosensibilitate)
  - constipație.
- \* În cadrul unui studiu clinic desfășurat la pacienți asiatici din China și Coreea de Sud, au fost raportate valori crescute ale concentrației bilirubinei din sânge la mai mult de 1 din 10 persoane (foarte frecvent).

Citiți prospectele pentru celelalte medicamente utilizate în tratamentul hepatitei C pentru reacțiile adverse raportate la aceste medicamente.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează OLYSIO**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
- Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul înconjurător. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține OLYSIO**

- Substanța activă este simeprevir. Fiecare capsulă conține simeprevir sub formă de sare de sodiu, echivalent cu simeprevir 150 miligrame.
- Celelalte componente sunt laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, gelatină, dioxid de titan (E171), oxid negru de fier (E172) și shellac (E904).

#### **Cum arată OLYSIO și conținutul ambalajului**

Capsulele sunt de culoare albă, având inscripționat cu cerneală neagră „TMC435 150”.

OLYSIO este disponibil în folii tip blister a câte 7 capsule. Zilele săptămânii sunt tipărite pe folia tip blister.

OLYSIO este disponibil în cutii ce conțin 7 capsule (1 blister) sau 28 capsule (4 blistere).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 31 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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 111 1111

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.