

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

OLYSIO 150 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje simeprevir sodný, čo zodpovedá 150 mg simepreviru.

Pomocná látka so známym účinkom: každá kapsula obsahuje 78,4 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Biela želatínová kapsula dlhá približne 22 mm, s označením „114C 435 105“ čiernym atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

OLYSIO je indikovaný v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) u dospelých pacientov (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Pre špecifickú genotypovú aktivitu vírusu hepatitídy C (HCV), pozri časti 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu OLYSIOM má začínať a sledovať lekár so skúsenosťami v liečbe CHC.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka OLYSIA je jedna 150 mg kapsula jedenkrát denne spolu s jedlom.

OLYSIO sa musí užívať spolu s inými liekmi na liečbu CHC (pozri časť 5.1). Keď sa zvažuje liečba OLYSIOM v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom u pacientov s HCV genotypu 1a, pred začatím liečby sa má u pacientov skontrolovať prítomnosť vírusu s polymorfizmom NS3 Q80K (pozri časť 4.4).

Pozrite si tiež súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii s OLYSIOM.

Odporúčané súbežne podávané lieky a dĺžka liečby pre kombinovanú liečbu s OLYSIOM sa uvádzajú v tabuľkách 1 a 2.

Tabuľka 1: Odporúčaná dĺžka liečby OLYSIOM pre kombinovanú terapiu so sofosbuvírom, s ribavirínom alebo bez ribavirínu u pacientov s HCV genotypu 1 alebo 4

Populácia pacientov	Dĺžka liečby
Pacienti bez cirhózy	12 týždňov OLYSIO + sofosbuvir
Pacienti s cirhózou ¹	24 týždňov OLYSIO + sofosbuvir alebo 12 týždňov OLYSIO + sofosbuvir + ribavirín ² 12 týždňov OLYSIO + sofosbuvir (bez ribavirínu) sa môže zvážiť u pacientov, u ktorých sa predpokladá nízke riziko klinickej progresie ochorenia a u ktorých sú následné možnosti opakovanej liečby (pozri časti 4.4 a 5.1).

¹ U pacientov s HCV genotypu 1a s cirhózou sa môže zvážiť testovanie na prítomnosť polymorfizmu Q80K pred začiatkom liečby OLYSIOM v kombinácii so sofosbuvírom (pozri časť 4.4).

² Denná dávka ribavirínu na základe telesnej hmotnosti je (< 75 kg = 1000 mg a ≥ 75 kg = 1200 mg) a podáva sa perorálne v dvoch samostatných dávkach s jedlom; pozri tiež súhrn charakteristických vlastností lieku ribavirín.

Tabuľka 2: Odporúčaná dĺžka liečby pre kombinovanú liečbu OLYSIOM s peginterferónom alfa a ribavirínom u pacientov s HCV genotypu 1 alebo 4

Populácia pacientov	Dĺžka liečby
„Naivní“ pacienti a pacienti s recidívou v minulosti ²	
s cirhózou alebo bez nej, ktorí nie sú koinfikovaní HIV	24 týždňov ³
bez cirhózy, ktorí sú koinfikovaní HIV	Liečba OLYSIOM sa musí začať v kombinácii s peginterferónom alfa + ribavirínom a musí sa podávať 12 týždňov, potom má nasledovať ďalších 12 týždňov liečby peginterferónom alfa + ribavirínom.
s cirhózou, ktorí sú koinfikovaní HIV	48 týždňov ³ Liečba OLYSIOM sa musí začať v kombinácii s peginterferónom alfa + ribavirínom a musí sa podávať 12 týždňov, potom má nasledovať ďalších 36 týždňov liečby peginterferónom alfa + ribavirínom.
Pacienti bez predchádzajúcej odpovede (vrátane čiastočných a nulových respondentov)	
s cirhózou alebo bez nej, s koinfekciou HIV alebo bez nej	48 týždňov ³ Liečba OLYSIOM sa musí začať v kombinácii s peginterferónom alfa + ribavirínom a musí sa podávať 12 týždňov, potom má nasledovať ďalších 36 týždňov liečby peginterferónom alfa + ribavirínom.

¹ Keď sa zvažuje liečba OLYSIOM v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom u pacientov s HCV genotypu 1a, pred začiatkom liečby sa má uskutočniť testovanie na polymorfizmus NS3 Q80K (pozri časť 4.4).

² V nadväznosti na predchádzajúcu liečbu interferónom (pegylovaným alebo nepegylovaným), s ribavirínom alebo bez ribavirínu (pozri časť 5.1).

³ Odporúčaná dĺžka liečby za predpokladu, že pacient nespĺňa pravidlá pre ukončenie liečby (pozri tabuľku 3).

Pre pravidlá pre ukončenie liečby na základe hladín HCV RNA v 4., 12., a 24. týždni u pacientov liečených OLYSIOM, peginterferónom alfa a ribavirínom, pozri tabuľku 3.

*Ukončenie liečby u pacientov s nedostatočnou virologickou odpoveďou
OLYSIO v kombinácii so sofosbuvírom*

K dispozícii nie sú pravidlá pre ukončenie virologickej liečby, ktoré by sa týkali kombinácie OLYSIA so sofosbuvírom.

OLYSIO v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom

Je málo pravdepodobné, že pacienti s nedostatočnou virologickou odpoveďou počas liečby dosiahnu trvalú virologickú odpoveď (SVR, z angl. sustained virologic response), preto sa u týchto pacientov odporúča ukončenie liečby. Hraničné hodnoty HCV RNA, ktoré indikujú ukončenie liečby (t.j., pravidlá pre ukončenie liečby), sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Pravidlá pre ukončenie liečby u pacientov, ktorí dostávali OLYSIO v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom a s nedostatočnou virologickou odpoveďou počas liečby

HCV RNA	Akcia
4. týždeň liečby: ≥ 25 IU/ml	Ukončíte liečbu OLYSIOM, peginterferónom alfa a ribavirínom.
12. týždeň liečby: ≥ 25 IU/ml ¹	Ukončíte liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom (liečba OLYSIOM je ukončená v 12. týždni).
24. týždeň liečby: ≥ 25 IU/ml ¹	Ukončíte liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom.

¹ Opätovné hodnotenie HCV RNA sa odporúča v prípade HCV RNA ≥ 25 IU/ml po predchádzajúcej nedetekovateľnej HCV RNA, aby sa potvrdili hladiny HCV RNA pred ukončením liečby HCV.

Úprava dávky alebo prerušenie liečby OLYSIOM

Aby sa predišlo zlyhaniu liečby, dávka OLYSIA sa nesmie znižovať ani prerušiť. Ak sa liečba OLYSIOM preruší z dôvodu nežiaducich reakcií alebo nedostatočnej virologickej odpovede, liečba OLYSIOM sa nemá znovu začať.

Úprava dávky alebo prerušenie liečby liekmi užívanými v kombinácii s OLYSIOM na liečbu CHC

Ak je z dôvodu nežiaducich reakcií, potenciálne súvisiacich s liekmi užívanými v kombinácii s OLYSIOM na liečbu CHC, potrebná úprava dávky alebo prerušenie liečby liekom (liekmi), prečítajte si pokyny uvedené v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností týchto liekov. Ak sa z akéhokoľvek dôvodu natrvalo ukončí liečba akéhokoľvek lieku/ov užívaného v kombinácii s OLYSIOM na liečbu CHC, musí sa ukončiť aj liečba OLYSIOM. Ak je ribavirín pridaný ku kombinácii OLYSIA so sofosbuvírom, a liečba ribavirínom má byť ukončená, liečba OLYSIOM so sofosbuvírom bez ribavirínu môže pokračovať (pozri časť 5.1).

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka OLYSIA a pacient to zaznamená do 12 hodín od zvyčajného času užívania, pacient má užiť vynechanú dávku lieku OLYSIO čím skôr spolu s jedlom, a potom pokračovať v užívaní ďalšej dávky lieku OLYSIO vo zvyčajnom čase.

Ak sa vynechá dávka OLYSIA o viac ako 12 hodín od zvyčajného času užívania, pacient nemá užiť vynechanú dávku OLYSIA a má pokračovať v užívaní OLYSIA spolu s jedlom vo zvyčajnom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (nad 65 rokov)

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti OLYSIA u pacientov starších ako 65 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti OLYSIA u pacientov starších ako 75 rokov. U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky OLYSIA (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky OLYSIA. Zvýšené expozície simpreviru sa pozorovali u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek. OLYSIO sa neskúšal u pacientov infikovaných HCV so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v koncovom štádiu, vrátane pacientov na dialýze. Keďže u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek infikovaných HCV môže byť expozícia zvýšená, odporúča sa opatrnosť, keď sa OLYSIO predpisuje týmto pacientom (pozri časť 5.2).

Pozri príslušné súhrny charakteristických vlastností liekov užívaných v kombinácii s OLYSIOM pre ich použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa nevyžaduje úprava dávky OLYSIA. OLYSIO sa neodporúča pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B alebo C) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Rasa

Nie je potrebná úprava dávky na základe rasy (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť OLYSIA u detí mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Koinfekcia HCV/vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1)

U pacientov koinfikovaných HCV/HIV-1 nie je potrebná úprava dávky OLYSIA (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

OLYSIO v kombinácii so sofosbuvírom: Pacienti koinfikovaní HCV/HIV-1 sa majú liečiť rovnako dlho ako pacienti s monoinfekciou HCV.

OLYSIO v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom: Pacienti koinfikovaní HCV/HIV-1 sa majú liečiť rovnako dlho ako pacienti infikovaní HCV, s výnimkou koinfikovaných pacientov s cirhózou, ktorí majú dostať 36-týždňov trvajúcu liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom po ukončení 12-týždňovej liečby OLYSIOM, peginterferónom alfa a ribavirínom (celkové trvanie liečby je 48 týždňov).

Pozrite časti 4.4 a 4.5 pre relevantné interakcie s antivírusikami.

Spôsob podávania

OLYSIO sa musí užívať perorálne jedenkrát denne spolu s jedlom (pozri časť 5.2). Kapsula sa má prehltnúť v celku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Účinnosť OLYSIA sa neskúmala u pacientov s HCV genotypu 2, 3, 5 alebo 6; preto sa OLYSIO nemá u týchto pacientov používať (pozri časť 5.1).

OLYSIO sa nesmie podávať ako monoterapia a musí byť predpísaný v kombinácii s inými liekmi na liečbu CHC.

Pred začatím liečby OLYSIOM si treba pozrieť súhrn charakteristických vlastností súbežne predpísaných liekov. Upozornenia a opatrenia súvisiace s týmito liekmi sa tiež vzťahujú na ich užívanie v kombinovanej liečbe s OLYSIOM.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití OLYSIA v opakovanej liečbe pacientov, u ktorých zlyhala liečba HCV obsahujúca proteázový inhibítor NS3-4A (pozri časti 5.1 a 5.3).

Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene

U pacientov liečených OLYSIOM v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom a v kombinácii so sofosbuvírom bola počas postmarketingového sledovania hlásená dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene vrátane fatálnych prípadov. Napriek tomu, že je náročné stanoviť príčinnú súvislosť z dôvodu existujúceho pokročilého ochorenia pečene, nemožno vylúčiť možné riziko.

Z doho dôvodu sa majú u pacientov s vysokým rizikom dekompenzácie pečene alebo zlyhania pečene urobiť vyšetrenia funkcie pečene pred kombinovanou liečbou OLYSIO a ak je klinicky indikované, počas nej.

Porucha funkcie pečene

OLYSIO sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B alebo C) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Prípady bradykardie boli pozorované, keď sa OLYSIO používa v kombinácii so sofosbuvírom a súbežne s amiodarónom. Mechanizmus nebol stanovený.

Prípady sú potenciálne život ohrozujúce, preto sa má amiodarón použiť iba u pacientov na kombinovanej liečbe OLYSIO so sofosbuvírom, keď nie sú iné alternatívne antiarytmické liečby tolerované alebo sú kontraindikované.

Ak je potrebná súbežná liečba amiodarónom, odporúča sa, aby boli pacienti starostlivo sledovaní na začiatku kombinovanej liečby OLYSIO so sofosbuvírom. Pacienti, u ktorých bolo identifikované vysoké riziko bradykardie, majú byť nepretržite sledovaní vo vhodnom klinickom zariadení počas 48 hodín.

Z dôvodu dlhého eliminačného polčasu amiodarónu sa majú náležite sledovať aj pacienti, ktorí ukončili liečbu amiodarónom v posledných mesiacoch, a u ktorých sa začne kombinovaná liečba OLYSIO so sofosbuvírom.

Všetkých pacientov liečených kombinovanou liečbou OLYSIO so sofosbuvírom v kombinácii s amiodarónom a s alebo bez iných liekov znižujúcich srdcovú frekvenciu, je potrebné tiež upozorniť na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a informovať ich, aby v prípade ich výskytu ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Testovanie polymorfizmu NS3 Q80K pred začiatkom liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 1a

OLYSIO v kombinácii so sofosbuvírom

U pacientov infikovaných HCV genotypu 1a s cirhózou sa môže zväziť testovanie na prítomnosť polymorfizmu Q80K pred začatím liečby OLYSIO v kombinácii so sofosbuvírom (pozri časť 5.1). U pacientov infikovaných HCV genotypu 1a bez cirhózy účinnosť simepreviru v kombinácii s sofosbuvírom v odporúčanej 12-týždňovej dĺžke liečby nebola ovplyvnená prítomnosťou polymorfizmu NS3 Q80K (pozri časť 5.1).

OLYSIO v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom

Účinnosť simepreviru v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom je výrazne znížená u pacientov infikovaných hepatítidou C genotypu 1a s východiskovým polymorfizmom NS3 Q80K v porovnaní s pacientmi s hepatítidou C genotypu 1a bez polymorfizmu Q80K (pozri časť 5.1). Keď sa zvažuje liečba OLYSIO v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom, dôrazne sa odporúča u pacientov s HCV genotypu 1a skontrolovať prítomnosť polymorfizmu Q80K. U pacientov infikovaných HCV genotypu 1a s polymorfizmom Q80K alebo v prípadoch, keď toto testovanie nie je dostupné, sa má zväziť alternatívna liečba.

Súbežné podávanie s inými priamo účinkujúcimi antivirotikami proti HCV

OLYSIO sa má podávať súbežne s inými priamo účinkujúcimi antivirotikami, iba ak sa na základe dostupných údajov predpokladá, že prínosy liečby prevýšia jej riziká. K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali súbežné podávanie OLYSIO a telapreviru alebo bocepreviru. Predpokladá sa, že tieto proteázové inhibítory HCV sú skrížene rezistentné a súbežné podávanie sa neodporúča (pozri tiež časť 4.5).

OLYSIO v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

V klinických štúdiách pacienti randomizovaní na simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom dosiahli početne nižšie podiely SVR12 a tiež častejšie zaznamenali vírusový prielom a virologickú recidivu ako pacienti liečení simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa-2a a ribavirínom (pozri časť 5.1).

Gravidita a antikoncepcia

OLYSIO sa má počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku používať, iba ak prínos liečby prevýši jej riziko. Pacientky vo fertilnom veku musia používať účinnú formu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Kontraindikácie a upozornenia týkajúce sa gravidity a antikoncepcie, ktoré sa vzťahujú na súbežne užívané lieky, sa tiež vzťahujú na ich použitie v kombinovanej liečbe s OLYSIO.

Ribavirín môže spôsobiť vrodené defekty a/alebo smrť plodu vystaveného jeho účinku. Z toho dôvodu sa vyžaduje maximálna opatrnosť, aby nedošlo ku gravidite u pacientok a u partneriek pacientov (pozri časť 4.6).

Fotosenzitivita

V kombinovanej liečbe s OLYSIO sa pozorovali fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.8). Pacientov treba informovať o riziku fotosenzitívnych reakcií a dôležitosti používania vhodných ochranných prostriedkov pred slnkom počas liečby OLYSIO. Počas liečby OLYSIO sa treba vyhnúť nadmernému slneniu a používaniu solárií. Ak sa vyskytnú fotosenzitívne reakcie, má sa zvažovať ukončenie liečby OLYSIO a pacientov treba sledovať, kým reakcia nezmizne.

Vyrážka

U pacientov, ktorí dostávali kombináciu s OLYSIO sa pozorovala vyrážka (pozri časť 4.8).

U pacientov s miernymi až stredne závažnými vyrážkami sa má sledovať možná progresia vyrážky, vrátane rozvoja prejavov na slizniciach alebo systémových príznakov. V prípade závažnej vyrážky sa má ukončiť liečba OLYSIO a inými súbežne podávanými liekmi na liečbu CHC a pacienti majú byť sledovaní, kým príznaky nezmiznú.

Laboratórne testy počas liečby OLYSIO, peginterferónom alfa a ribavirínom

Hladinu HCV RNA je potrebné sledovať v 4. a 12. týždni a v prípade klinickej indikácie (pozri tiež pravidlá pre dĺžku liečby a ukončenie liečby; časť 4.2). Na sledovanie hladín HCV RNA počas liečby sa odporúča použitie citlivých kvantitatívnych testov HCV RNA.

Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku peginterferón alfa a ribavirín pre požiadavky na laboratórne testovanie pred liečbou, laboratórne testovanie počas liečby a po nej, vrátane hematológie, biochémie (vrátane hepatálnych enzýmov a bilirubínu) a pre požiadavky na tehotenské testy.

Interakcie s liekmi

Súbežné podávanie OLYSIA s liekmi, ktoré sú stredne silnými alebo silnými induktormi alebo inhibítormi cytochrómu P450 3A (CYP3A4) sa neodporúča, pretože to môže viesť k výrazne vyššej resp. nižšej expozícii simepreviru.

Pozri časť 4.5 pre informácie o interakciách s liekmi.

Koinfekcia vírusom hepatitídy B (HBV)

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktívacie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktívacie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

Pacienti s transplantáciou orgánov

Súbežné podávanie OLYSIA s cyklosporínom sa neodporúča, pretože to vedie k výrazne vyššej expozícii simepreviru (pozri časť 4.5).

Pomocné látky v kapsulách OLYSIO

OLYSIO kapsuly obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu simepreviru

Primárny enzým, ktorý sa podieľa na biotransformácii simepreviru je CYP3A4 (pozri časť 5.2) a môžu sa objaviť klinicky významné účinky iných liekov na farmakokinetiku simepreviru prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie OLYSIA so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A4 môže výrazne zvýšiť plazmatickú expozíciu simepreviru, zatiaľ čo súbežné podávanie so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A4 môže výrazne znížiť plazmatickú expozíciu simepreviru a môže viesť k strate účinnosti (pozri tabuľku 4). Z toho dôvodu sa súbežné podávanie OLYSIA s liečivami, ktoré stredne silno alebo silno inhibujú alebo indukujú CYP3A4, neodporúča.

Vychytávanie simepreviru v pečeni je sprostredkované OATP1B1/3. Inhibítory OATP1B1/3, ako napríklad eltrombopag alebo gemfibrozil, môžu vyvolať zvýšenie plazmatických koncentrácií simepreviru.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené užívaním simepreviru

Simeprevir mierne inhibuje aktivitu CYP1A2 a aktivitu intestinálneho CYP3A4, zatiaľ čo neovplyvňuje aktivitu hepatálneho CYP3A4. Súbežné podávanie OLYSIA s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov (pozri tabuľku 4). Simeprevir neovplyvňuje CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir inhibuje transportéry OATP1B1/3, P-gp a BCRP. Súbežné podávanie OLYSIA s liekmi, ktoré sú substrátmi pre transport OATP1B1/3, P-gp a BCRP, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov (pozri tabuľku 4).

Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Keďže funkcia pečene sa počas liečby OLYSIOM môže zmeniť, odporúča sa pozorné sledovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, international normalised ratio).

Tabuľka interakcií

Potvrdené a teoretické interakcie medzi simeprevirom a vybranými liekmi sú uvedené v tabuľke 4 (uvádzajú sa pomery priemerných minimálnych štvorcov s 90 % intervalom spoľahlivosti (90 % IS), zvýšenie sa uvádza ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“). Interakčné štúdie sa uskutočnili na zdravých dobrovoľníkoch s odporúčanou dávkou 150 mg simepreviru jedenkrát denne, ak sa neuvádza inak.

Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania na dávkovanie pri iných liekoch

Lieky podľa terapeutického oblasti	Účinok na hladiny lieku Pomer priemerných minimálnych štvorcov (90 % IS)	Odporúčania pre súbežné podávanie
ANALEPTIKÁ		
Kofeín 150 mg	kofeín AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeín C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeín C _{min} nesledovala sa	Nie je potrebná úprava dávky.
ANTIARYTMIKÁ		
Digoxín 0,25 mg	digoxín AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxín C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxín C _{min} nesledovala sa (inhibícia transportéra P-gp)	Koncentráciu digoxínu treba monitorovať a vychádzať z nej pri titracii dávky digoxínu na dosiahnutie želaného klinického účinku.

Amiodarón	Nesledoval sa. Možno očakávať mierne zvýšenie koncentrácie amiodarónu, keď sa amiodarón podáva perorálne. (inhibícia črevného enzýmu CYP3A4) Môže sa objaviť mierne zvýšenie koncentrácie simepreviru z dôvodu inhibície CYP3A4 amiodarónom.	<u>Režim liečby, ktorý neobsahuje sofosbuvir:</u> Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa terapeutické monitorovanie amiodarónu a/alebo klinické monitorovanie (EKG atď.), keď sa podáva perorálne. <u>Režim liečby so sofosbuvírom:</u> Použite, iba ak neexistuje iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva s OLYSIOM v kombinácii so sofosbuvírom, odporúča sa starostlivé sledovanie (pozri časť 4.4).
Disopyramid Flekainid Mexiletín Propafenón Chinidín	Nesledoval sa. Možno očakávať mierne zvýšenie koncentrácií týchto antiarytmík, keď sa tieto lieky podávajú perorálne. (inhibícia črevného enzýmu CYP3A4)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa terapeutické monitorovanie týchto liekov a/alebo klinické monitorovanie (EKG, atď.), keď sa podávajú perorálne.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarín a ďalšie antagonisty vitamínu K	warfarín 10 mg: S-warfarín AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarín C_{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarín C_{min} nesledovala sa	Aj keď sa neočakáva žiadna zmena vo farmakokinetike warfarínu, v prípade všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča pozorné sledovanie INR. Dôvodom sú možné zmeny vo funkcii pečene počas liečby OLYSIOM.
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenobarbital Fenytoín	Nesledoval sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatickej koncentrácie simepreviru. (silná indukcia CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s týmito antikonvulzívami sa neodporúča, pretože súbežné podávanie môže viesť k strate terapeutického účinku OLYSIA.
ANTIDEPRESÍVA		
Escitalopram 10 mg jedenkrát denne	escitalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitalopram C_{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitalopram C_{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ simeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ simeprevir C_{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ simeprevir C_{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Nie je potrebná úprava dávky.

ANTIISTAMINIKÁ		
Astemizol Terfenadín	Nesledoval sa. Astemizol a terfenadín môžu vyvolať srdcové arytmie. Možno očakávať mierne zvýšenie koncentrácií týchto antihistaminík. (inhibícia črevného enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s astemizolom alebo terfenadínom sa neodporúča.
ANTIINFECTIVA		
Antibiotiká – makrolidy (systémové podávanie)		
Azitromycín	Nesledoval sa. Vzhľadom na dráhu eliminácie azitromycínu sa neočakávajú žiadne liekové interakcie medzi azitromycínom a simeprevirom.	Nie je potrebná úprava dávky.
Erytromycín 500 mg trikrát denne	erytromycín AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromycín C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromycín C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ simeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ simeprevir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ simeprevir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (inhibícia enzýmov CYP3A4 a transportéra P-gp erytromycínom a simeprevirom)	Súbežné podávanie OLYSIA s erytromycínom sa neodporúča.
Klaritromycín Telitromycín	Nesledoval sa. Očakáva sa zvýšenie plazmatickej koncentrácie simepreviru. (silná inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s klaritromycínom alebo telitromycínom sa neodporúča.
Antimykotiká (systémové podávanie)		
Itrakonazol Ketokonazol* Posakonazol	Nesledoval sa. Očakáva sa významné zvýšenie plazmatickej koncentrácie simepreviru. (silná inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA so systémovým itrakonazolom, ketokonazolom alebo posakonazolom sa neodporúča.
Flukonazol Vorikonazol	Nesledoval sa. Očakáva sa významné zvýšenie plazmatickej koncentrácie simepreviru. (mierna až stredne silná inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA so systémovým flukonazolom alebo vorikonazolom sa neodporúča.
Antimykobakteriálne lieky		
Bedachilín	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
Rifampicín 600 mg jedenkrát denne	rifampicín AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicín C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicín C _{min} nesledovala sa 25-desacetyl-rifampicín AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-desacetyl-rifampicín C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-desacetyl-rifampicín C _{min} nesledovala sa simeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simeprevir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ simeprevir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (indukcia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s rifampicínom sa neodporúča, pretože súbežné podávanie môže viesť k strate terapeutického účinku OLYSIA.

Rifabutin Rifapentin	Nesledoval sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatickej koncentrácie simepreviru. (indukcia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s rifabutínom alebo rifapentínom sa neodporúča, pretože súbežné podávanie môže viesť k strate terapeutického účinku OLYSIA.
ANTITUSIKÁ		
Dextrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nesledovala sa dextrofan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrofan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrofan C _{min} nesledovala sa	Nie je potrebná úprava dávky.
BLOKÁTORY VÁPNIKOVÉHO KANÁLA (perorálne podávanie)		
Amlodipín Bepidil Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Nisoldipín Verapamil	Nesledoval sa. Možno očakávať zvýšenie plazmatických koncentrácií perorálne podávaných blokátorov vápnikového kanála. (inhibícia črevného enzýmu CYP3A4 a transportéra P-gp) Môžu sa objaviť zvýšené koncentrácie simepreviru z dôvodu miernej inhibície CYP3A4 amlodipínom a strednej inhibície CYP3A4 diltiazemom a verapamilom.	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické monitorovanie pacientov, keď sa blokátory vápnikového kanála podávajú perorálne.
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexametazón (podávaný systémovo)	Nesledoval sa. Očakáva sa zníženie plazmatickej koncentrácie simepreviru. (stredne silná indukcia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA so systémovým dexametazónom sa neodporúča, pretože súbežné podávanie môže viesť k strate terapeutického účinku OLYSIA.
Budesonid Flutikazón Metylprednizolón Prednizón	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
GASTROINTESTINÁLNE LIEKY		
Antacidá		
Hydroxid hlinitý alebo horečnatý Uhlíčitán vápenatý	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
Antagonisty H₂-receptora		
Cimetidín Nizatidín Ranitidín	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
Prokinetiká		
Cisaprid	Nesledoval sa. Cisaprid môže vyvolať srdcové arytmie. Možno očakávať zvýšenie koncentrácie cisapridu. (inhibícia črevného enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s cisapridom sa neodporúča.

Inhibítory protónovej pumpy		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} nesledovala sa	Nie je potrebná úprava dávky.
Dexlanzaprazol Ezomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
LIEKY NA LIEČBU HCV		
Antivirotká		
Daklatasvir 60 mg jedenkrát denne	daklatasvir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklatasvir C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklatasvir C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ simeprevir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ simeprevir C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ simeprevir C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Nie je potrebná úprava dávky daklatasviru, keď sa podáva s OLYSIA.
Ledipasvir ² 90 mg jedenkrát denne	ledipasvir AUC 1,75 (1,56-1,96) ↑ ledipasvir C _{max} 1,64 (1,45-1,86) ↑ ledipasvir C _{min} 1,74 (1,55-1,97) ↑ simeprevir AUC 3,05 (2,43-3,84) ↑ simeprevir C _{max} 2,34 (1,95-2,81) ↑ simeprevir C _{min} 4,69 (3,40-6,47) ↑	Súbežné podávanie OLYSIA s liekmi obsahujúcimi ledipasvir sa neodporúča.
Sofosbuvir ³ 400 mg jedenkrát denne	sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C _{min} nesledovala sa GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} nesledovala sa simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevir C _{max} 0,56 (0,41-1,30) ↔ simeprevir C _{min} nesledovala sa	Zvýšenie expozície sofosbuviru pozorované vo farmakokinetickej podštúdii nie je klinicky významné.
RASTLINNÉ LIEČIVÁ		
Pestrec mariánsky (<i>Silybum marianum</i>)	Nesledoval sa. Očakáva sa zvýšenie plazmatickej koncentrácie simpreviru. (inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s pestrecom mariánskym sa neodporúča.
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nesledoval sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatickej koncentrácie simpreviru. (indukcia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný sa neodporúča, pretože súbežné podávanie môže viesť k strate terapeutického účinku OLYSIA.
LIEKY NA LIEČBU HIV		
Antivirotiká – antagonisty CCR5		
Maravirok	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liekov, keď sa OLYSIO podáva súbežne s maravirokom.

Antivirotiká – inhibítory integrázy		
Raltegravir 400 mg dvakrát denne	raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravir C_{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravir C_{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ simeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simeprevir C_{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ simeprevir C_{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Nie je potrebná úprava dávky.
Dolutegravir	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
Antivirotiká – nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirenz C_{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirenz C_{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ simeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simeprevir C_{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ simeprevir C_{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (indukcia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s efavirenzom sa neodporúča, pretože súbežné podávanie môže viesť k strate terapeutického účinku OLYSIA.
Rilpivirín 25 mg jedenkrát denne	rilpivirín AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirín C_{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirín C_{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ simeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simeprevir C_{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ simeprevir C_{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Nie je potrebná úprava dávky.
Ďalšie NNRTI (Delavirdín, Etravirín, Nevirapín)	Nesledoval sa. Očakáva sa zmena plazmatickej koncentrácie simepreviru. (indukcia [etravirín alebo nevirapín] alebo inhibícia [delavirdín] enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s delavirdínom, etravirínom alebo nevirapínom sa neodporúča.
Antivirotiká – nukleozidové alebo nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (N(t)RTIs)		
Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg jedenkrát denne	tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovir C_{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovir C_{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ simeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simeprevir C_{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ simeprevir C_{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Nie je potrebná úprava dávky.
Ďalšie NRTI (Abakavir, Didanozín, Emtricitabín, Lamivudín, Stavudín, Zidovudín)	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.

Antivirotiká – proteázové inhibítory (PI)		
Darunavir/ritonavir ⁴ 800/100 mg jedenkrát denne	darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir C _{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir C _{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavir C _{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavir C _{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ simeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simeprevir C _{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* simeprevir C _{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + simeprevir 50 mg v porovnaní so samotným simeprevirom 150 mg. (silná inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s darunavirom/ritonavikom sa neodporúča.
Ritonavir ¹ 100 mg dvakrát denne	simeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simeprevir C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ simeprevir C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (silná inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s ritonavikom sa neodporúča.
Ďalšie ritonavikom posilnené alebo neposilnené HIV PI (Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Sachinavir, Tipranavir)	Nesledoval sa. Očakáva sa zmena plazmatickej koncentrácie simepreviru. (indukcia alebo inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s ktorýmkoľvek HIV PI spolu s ritonavikom alebo bez neho sa neodporúča.
Lieky obsahujúce kobicistat	Nesledoval sa. Očakáva sa významné zvýšenie plazmatickej koncentrácie simepreviru. (silná inhibícia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie OLYSIA s liekmi obsahujúcimi kobicistat sa neodporúča.
INHIBÍTORE REDUKTÁZY FMG CO-A		
Rosuvastatín 10 mg	rosuvastatín AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatín C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatín C _{min} nesledovala sa (inhibícia transportéra OATP1B1/3, BCRP)	Pri súbežnom podávaní s OLYSIOM opatrne titrujte dávku rosuvastatínu a použite najnižšiu potrebnú dávku pri monitorovaní bezpečnosti.
Pitavastatín Pravastatín	Nesledoval sa. Očakáva sa zvýšenie plazmatických koncentrácií pitavastatínu a pravastatínu. (inhibícia transportéra OATP1B1/3)	Pri súbežnom podávaní s OLYSIOM opatrne titrujte dávku pitavastatínu a pravastatínu a použite najnižšiu potrebnú dávku pri monitorovaní bezpečnosti.

Atorvastatín 40 mg	atorvastatín AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatín C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatín C _{min} nesledovala sa 2-OH-atorvastatín AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatín C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatín C _{min} nesledovala sa (inhibícia transportéra OATP1B1/3 a/alebo enzýmu CYP3A4) Môžu sa objaviť zvýšené koncentrácie simepreviru z dôvodu inhibície OATP1B1 atorvastatínom.	Pri súbežnom podávaní s OLYSIOM opatrne titrujte dávku atorvastatínu a použite najnižšiu potrebnú dávku pri monitorovaní bezpečnosti.
Simvastatín 40 mg	simvastatín AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatín C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatín C _{min} nesledoval sa kyselina simvastatínová AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ kyselina simvastatínová C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ kyselina simvastatínová C _{min} nesledovala sa (inhibícia transportéra OATP1B1 a/alebo enzýmu CYP3A4)	Pri súbežnom podávaní s OLYSIOM opatrne titrujte dávku simvastatínu a použite najnižšiu potrebnú dávku pri monitorovaní bezpečnosti.
Lovastatín	Nesledoval sa. Očakáva sa zvýšenie plazmatickej koncentrácie lovastatínu (inhibícia transportéra OATP1B1 a/alebo enzýmu CYP3A4)	Pri súbežnom podávaní s OLYSIOM opatrne titrujte dávku lovastatínu a použite najnižšiu potrebnú dávku pri monitorovaní bezpečnosti.
Fluvastatín	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Etinylestradiol a noretindrón 0,035 mg jedenkrát denne/1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinylestradiol C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinylestradiol C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindrón AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindrón C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindrón C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Nie je potrebná úprava dávky.
IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín 100 mg individualizovaná pacientova dávka ⁵	cyklosporín AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ cyklosporín C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ cyklosporín C _{min} nesledovala sa simeprevir AUC 5,68 (3,58-9,00) ↑ ⁶ simeprevir C _{max} 4,53 (3,05-6,74) ↑ ⁶ simeprevir C _{min} nesledovala sa ⁶ (inhibícia OATP1B1/3, P-gp a CYP3A cyklosporínom)	Súbežné podávanie OLYSIA s cyklosporínom sa neodporúča.
Takrolimus 2 mg individualizovaná pacientova dávka ⁵	takrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimus C _{min} nesledovala sa simeprevir AUC 1,90 (1,37-2,63) ↑ ⁷ simeprevir C _{max} 1,85 (1,40-2,46) ↑ ⁷ simeprevir C _{min} nesledovala sa ⁷ (inhibícia OATP1B1 takrolimom)	Nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku, keď sa OLYSIO podáva súbežne s takrolimom. Odporúča sa monitorovanie koncentrácie takrolimu v krvi.

Sirolimus	Nesledoval sa. Môže sa vyskytnúť mierne zvýšenie alebo zníženie plazmatickej koncentrácie sirolimu.	Odporúča sa monitorovanie koncentrácie sirolimu v krvi.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
Metadón ⁸ 30-150 mg jedenkrát denne, individualizovaná dávka	R(-) metadón AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadón C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadón C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Nie je potrebná úprava dávky.
Buprenorfin Naloxón	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.
INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nesledoval sa. Možno očakávať mierne zvýšenie koncentrácií inhibítorov PDE-5. (inhibícia črevného enzýmu CYP3A4) Môžu sa objaviť mierne zvýšenia koncentrácií simepreviru z dôvodu inhibície OATP1B1 sildenafilom.	Nie je potrebná úprava dávky, keď sa OLYSIO podáva súbežne s dávkami sildenafilu, vardenafilu alebo tadalafilu indikovanými na liečbu erektilnej dysfunkcie. Môže byť potrebná úprava dávky inhibítora PDE-5, keď sa OLYSIO podáva súbežne so sildenafilom alebo tadalafilom chronicky v dávkach používaných na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie. Zvážte začať liečbu s najnižšou dávkou inhibítora PDE-5 a zvyšovať ju podľa potreby pri príslušnom klinickom monitorovaní.
SEDATÍVA/ANXIOLYTIKÁ		
Midazolam Perorálny: 0,075 mg/kg Intravenózne: 0,025 mg/kg	Perorálny: midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C _{min} nesledovala sa Intravenózne: midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C _{min} nesledovala sa (mierna inhibícia črevného enzýmu CYP3A4)	Plazmatická koncentrácia midazolamu nebola ovplyvnená, keď sa podával intravenózne, pretože simeprevir neinhibuje hepatálny CYP3A4. Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa tento liek s úzkym terapeutickým indexom podáva súbežne s OLYSIOM perorálnou cestou.
Triazolam (perorálny)	Nesledoval sa. Možno očakávať mierne zvýšenie koncentrácie triazolamu. (inhibícia črevného enzýmu CYP3A4)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa tento liek s úzkym terapeutickým indexom podáva súbežne s OLYSIOM perorálnou cestou.

STIMULANCIA		
Metylfenidát	Nesledoval sa. Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky.

Smer šípky (↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = bez zmeny) každého farmakokinetického parametra vychádza z 90 % intervalu spoľahlivosti priemerného geometrického pomeru v (↔), pod (↓) alebo nad (↑) rozmedzím 0,80 - 1,25.

- ¹ Interakčná štúdia sa uskutočnila s dávkou vyššou ako je odporúčaná dávka simepreviru hodnotiac maximálny účinok súbežne podávaného lieku. Odporúčanie pre dávkovanie sa týka odporúčanej dávky 150 mg simepreviru jedenkrát denne.
- ² Interakcia medzi simeprevirom a liekom sa hodnotila vo fáze 2 farmakokinetickej štúdie u 20 pacientov infikovaných HCV.
- ³ Porovnanie na základe historických kontrol. Interakcia medzi simeprevirom a liekom sa hodnotila vo farmakokinetickej podštúdii v rámci štúdie fázy II u 22 pacientov infikovaných HCV.
- ⁴ Dávka simepreviru v tejto interakčnej štúdii bola 50 mg, keď sa podával súbežne v kombinácii s darunavirom/ritonavírom, v porovnaní so skupinou liečenou samotným simeprevirom v dávke 150 mg.
- ⁵ Individualizovaná pacientova dávka je na zvážení lekára podľa klinickej praxe.
- ⁶ Porovnanie na základe historických kontrol. Údaje zo štúdie fázy 2 u 9 pacientov s transplantáciou pečene infikovaných HCV.
- ⁷ Porovnanie na základe historických kontrol. Údaje zo štúdie fázy 2 u 11 pacientov s transplantáciou pečene infikovaných HCV.
- ⁸ Interakcia medzi simeprevirom a liekom bola hodnotená vo farmakokinetickej štúdii u dospelých závislých od opiátov, ktorí dostávali stabilnú udržiavaciu liečbu metadonom.
- * Ketokonazol: čaká sa na ďalšiu klasifikáciu ATC.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne postačujúce a dobre kontrolované štúdie so simeprevirom u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali účinky na reprodukciu (pozri časť 5.3). OLYSIO sa má používať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku, len ak prínos liečby prevýši jej riziko. Pacientky vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Keďže sa OLYSIO musí podávať súbežne s inými liekmi na liečbu CHC, kontraindikácie a upozornenia týkajúce sa uvedených liekov platia aj pre ich použitie v kombinovanej liečbe s OLYSIOM (pozri časť 4.3).

U všetkých druhov zvierat vystavených účinku ribavirínu sa preukázal významný teratogénny a/alebo embryocídny účinok. Vyžaduje sa maximálna opatrnosť, aby nedošlo ku gravidite u pacientok a u partneriek pacientov. Pacientky v plodnom veku a pacienti s partnerkami v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby ribavirínom a po ukončení liečby ribavirínom po dobu špecifikovanú v súhrne charakteristických vlastností lieku ribavirín.

Dojčenie

Nie je známe, či sa simeprevir alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Pri podávaní dojčiacim potkanom sa simeprevir zaznamenal v plazme dojčených potkanov pravdepodobne v dôsledku vylučovania simepreviru do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu OLYSIOM sa má robiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku simepreviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

OLYSIO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kombinovaná liečba OLYSIOM a s inými liekmi na liečbu CHC môže ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pozri súhrn charakteristických vlastností týchto súbežne podávaných liekov pre informácie o ich možných účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil simepreviru je založený na údajoch získaných od 580 pacientov infikovaných HCV genotypu 1, ktorí dostávali simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom a s ribavirínom alebo bez ribavirínu (súhrnné údaje z klinických štúdií fázy 2 HPC2002 a z klinických štúdií fázy 3 HPC3017 a HPC3018), a od 1486 pacientov infikovaných HCV genotypu 1, ktorí dostávali simeprevir (alebo placebo) v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (súhrnné údaje z klinických štúdií fázy 2 C205 a C206 a klinické štúdie fázy 3 C208, C216 a HPC3007).

Bezpečnostný profil simepreviru je porovnateľný u pacientov infikovaných HCV genotypu 4 a HCV genotypu 1, keď sa podáva buď v kombinácii so sofosbuvírom alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom.

Simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom

Bezpečnostný profil simepreviru v kombinácii so sofosbuvírom u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 s cirhózou alebo bez nej je založený na zlúčených údajoch zo štúdie fázy 2 HPC2002 a zo štúdií fázy 3 HPC3017 a HPC3018, ktoré zahŕňali 472 pacientov, ktorí dostávali simeprevir so sofosbuvírom bez ribavirínu (155, 286 a 31 pacientov dostávalo liečbu 8, 12 alebo 24 týždňov v uvedenom poradí), a 108 pacientov, ktorí dostávali simeprevir so sofosbuvírom a ribavirínom (54 pacientov a každý dostával liečbu 12 alebo 24 týždňov).

Väčšina hlásených nežiaducich reakcií bola 1. stupňa závažnosti. Nežiaduce reakcie 2. a 3. stupňa boli hlásené u 3,5 % (n = 10) a 0,3 % (n = 1) pacientov, v tomto poradí liečených 12 týždňov simeprevírom so sofosbuvírom; neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie 4. stupňa. U pacientov, ktorí dostávali 24 týždňov simeprevir so sofosbuvírom, neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie 2. alebo 3. stupňa; jeden pacient (3,2 %) mal nežiaducu reakciu 4. stupňa („zvýšená hladina bilirubínu v krvi“). Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (incidencia ≥ 5 % po liečbe 12 alebo 24 týždňov) boli vyrážka, pruritus, zápcha a fotosenzitívna reakcia (pozri časť 4.4).

Liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií prerušil jeden pacient v 12-týždňovej liečebnej skupine (0,3 %) a žiadny z pacientov v 24-týždňovej liečebnej skupine.

Simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom

Súhrn bezpečnostného profilu simepreviru v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom u pacientov infikovaných HCV genotypu 1, vychádza zo zlúčených údajov zo štúdií fázy 2 a štúdií fázy 3 C205, C206, C208, C216 a HPC3007, ktoré zahŕňali 924 pacientov, ktorí dostávali simeprevir 150 mg jedenkrát denne počas 12 týždňov a 540 pacientov, ktorí dostávali placebo s peginterferónom alfa a ribavirínom.

V zlúčených údajoch o bezpečnosti zo štúdie fázy 3, väčšina nežiaducich reakcií hlásená počas 12-týždňovej liečby simeprevírom bola 1. až 2. stupňa závažnosti. Nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa závažnosti boli hlásené u 3,1 % pacientov, ktorí dostávali simeprevir s peginterferónom alfa a ribavirínom v porovnaní s 0,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo s peginterferónom alfa a ribavirínom. Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u 0,3 % pacientov liečených simeprevírom (2 prípady fotosenzitivity, ktoré si vyžadovali hospitalizáciu) a neboli hlásené u pacientov, ktorí dostávali placebo s peginterferónom alfa a ribavirínom.

Počas prvej 12-týždňovej liečby, boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (incidencia ≥ 5 %) nauzea, vyrážka, pruritus, dyspnoe, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi a fotosenzitívna reakcia (pozri časť 4.4).

Z dôvodu nežiaducich reakcií bola liečba ukončená u 0,9 % pacientov, ktorí dostávali simeprevir s peginterferónom alfa a ribavirínom.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie na simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom hlásené u dospelých pacientov infikovaných HCV genotypu 1 sú uvedené v tabuľke 5. Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa triedy orgánových systémov (SOC, z angl. system organ class) a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie zistené u simepreviru v kombinácii so sofosbuvírom alebo u simepreviru v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom¹

Trieda orgánových systémov Kategória frekvencie	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferón alfa ribavirín N = 731
	12 týždňov N = 286	24 týždňov N = 31	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:			
veľmi časté:			dyspnoe*
Poruchy gastrointestinálneho traktu:			
veľmi časté:			nauzea
časté	zápcha	zápcha	zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest:			
časté	zvýšená hladina bilirubínu v krvi*	zvýšená hladina bilirubínu v krvi*	zvýšená hladina bilirubínu v krvi*
Poruchy kože a podkožného tkaniva:			
veľmi časté:		vyrážka*	vyrážka*, pruritus*
časté	vyrážka*, pruritus*, fotosenzitívna reakcia*	pruritus*, fotosenzitívna reakcia*	fotosenzitívna reakcia*

¹ Simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom: zlúčené štúdie HPC2002, HPC3017 a HPC3018 (12 týždňov) alebo štúdia HPC2002 (24 týždňov); simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom: zlúčené štúdie fázy 3 C208, C216 a HPC3007 (prvých 12 týždňov liečby).

* ďalšie detaily pozri časť nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka a pruritus

Väčšina prípadov vyrážky a pruritu u pacientov liečených simeprevírom bola miernej alebo strednej závažnosti (1. alebo 2. stupeň).

Simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom: Vyrážka a pruritus boli pozorované u 8,0 % a 8,4 % pacientov v tomto poradí liečených 12 týždňov v porovnaní s 12,9 % a 3,2 % pacientov v tomto poradí liečených 24 týždňov (všetky stupne). Vyrážka 3. stupňa bola hlásená u jedného pacienta (0,3 %, 12-týždňová liečebná skupina), čo viedlo k prerušeniu liečby; žiadny z pacientov nemal vyrážku 4. stupňa. U žiadneho z pacientov sa nevyskytol pruritus 3. alebo 4. stupňa; žiadny z pacientov neporušil liečbu pre pruritus.

V štúdií HPC2002 bola vyrážka (skupinový termín) hlásená u 10,7 % pacientov, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir a sofosbuvir bez ribavirínu oproti 20,4 % pacientov, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir a sofosbuvir s ribavirínom.

Simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom: Počas 12-týždňovej liečby simeprevírom sa vyrážka a pruritus pozorovali u 21,8 % a 21,9 % pacientov liečených simeprevírom v porovnaní s 16,6 % a 14,6 % u pacientov, ktorí dostávali placebo, v tomto poradí (všetky stupne; zlúčená fáza 3). Vyrážka alebo pruritus 3. stupňa sa vyskytli u 0,5 % resp. 0,1 % pacientov liečených simeprevírom. Z dôvodu vyrážky alebo pruritu bola liečba simeprevírom ukončená u 0,8 % a 0,1 % pacientov liečených simeprevírom, v porovnaní s 0,3 % a 0 % pacientov, ktorí dostávali placebo v tomto poradí.

Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

U pacientov liečených simeprevirom bolo hlásené zvýšenie hladiny priameho a nepriameho bilirubínu, ktoré bolo väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zvýšenie hladiny bilirubínu nebolo vo všeobecnosti spojené so zvýšením pečeňových transamináz a po ukončení liečby sa vrátili do normálu.

Simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom: „Zvýšená hladina bilirubínu v krvi“ bola hlásená u 1,0 % pacientov liečených 12 týždňov v porovnaní s 3,2 % pacientov liečených 24 týždňov (všetky stupne). „Zvýšená hladina bilirubínu v krvi“ 2. stupňa bola hlásená u jedného pacienta (0,3 %) liečených 12 týždňov. Neboli hlásené žiadne reakcie 3. stupňa. U jedného pacienta (3,2 %) liečeného 24 týždňov sa vyskytla reakcia „zvýšená hladina bilirubínu v krvi“ 4. stupňa. Žiadny z pacientov neprerušil liečbu pre „zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi“.

V štúdií HPC2002 bolo zvýšenie bilirubínu hlásené u 0 % pacientov, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir a sofosbuvir bez ribavirínu oproti 9,3 % pacientov, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir a sofosbuvir s ribavirínom.

Simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom: Počas 12-týždňovej liečby simeprevirom bola „zvýšená hladina bilirubínu v krvi“ hlásená u 7,4 % pacientov liečených simeprevirom v porovnaní s 2,8 % u pacientov, ktorí dostávali placebo (všetky stupne; zlúčená fáza 3). U 2 % pacientov liečených simeprevirom bola hlásená „zvýšená hladina bilirubínu v krvi“ 3. stupňa a u 0,3 % pacientov „zvýšená hladina bilirubínu v krvi“ 4. stupňa (zlúčené štádium fázy 3). Ukončenie liečby simeprevirom z dôvodu „zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi“ bolo zriedkavé (0,1 %; n = 1).

Fotosenzitívne reakcie

Simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom: Fotosenzitívne reakcie boli hlásené u 3,1 % pacientov, ktorí dostávali simeprevir 12 týždňov v porovnaní s 6,5 % pacientov, ktorí dostávali simeprevir 24 týždňov (všetky stupne). Väčšina fotosenzitívnych reakcií bola miernej závažnosti (1. stupeň); fotosenzitívne reakcie 2. stupňa boli hlásené u dvoch pacientov (0,7 %) s 12-týždňovou liečbou. Neboli hlásené žiadne fotosenzitívne reakcie 3. alebo 4. stupňa a žiadny z pacientov neprerušil liečbu pre fotosenzitívne reakcie.

V štúdií HPC2002 boli fotosenzitívne reakcie (skupinový termín) hlásené u 7,1 % pacientov, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir a sofosbuvir bez ribavirínu oproti 5,6 % pacientov, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir a sofosbuvir s ribavirínom.

Simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom: Počas 12-týždňovej liečby simeprevirom boli fotosenzitívne reakcie hlásené u 4,7 % pacientov liečených simeprevirom v porovnaní s 0,8 % u pacientov, ktorí dostávali placebo (všetky stupne; zlúčená fáza 3). Väčšina fotosenzitívnych reakcií u pacientov liečených simeprevirom bola miernej alebo strednej závažnosti (1. alebo 2. stupeň); 0,3 % pacientov liečených simeprevirom zaznamenalo závažné reakcie, ktoré viedli k hospitalizácii (pozri časť 4.4).

Dyspnoe

Simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom: Počas 12-týždňovej liečby simeprevirom bolo dyspnoe hlásené u 11,8 % pacientov liečených simeprevirom v porovnaní so 7,6 % u pacientov, ktorí dostávali placebo (všetky stupne; zlúčená fáza 3). Boli hlásené iba prípady 1. a 2. stupňa závažnosti a žiadne prípady neviedli k ukončeniu niektorého zo skúšaných liekov. U pacientov vo veku > 45 rokov bolo dyspnoe hlásené u 16,4 % pacientov liečených simeprevirom v porovnaní s 9,1 % u pacientov, ktorí dostávali placebo (všetky stupne; zlúčená fáza 3).

Srdcové arytmie

Prípady bradykardie boli pozorované, keď sa OLYSIO používa v kombinácii so sofosbuvírom a súbežne s amiodarónom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Abnormálne hodnoty laboratórnych vyšetrení

Simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom

Abnormálne hodnoty laboratórnych vyšetrení amylázy a lipázy boli pozorované u pacientov liečených simeprevirom v kombinácii so sofosbuvírom (tabuľka 6). Zvýšenie hladiny amylázy a lipázy bolo prechodné a väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zvýšenie hladiny amylázy a lipázy nebolo spojené s pankreatitídou.

Tabuľka 6: Abnormálne hodnoty laboratórnych vyšetrení amylázy a lipázy vyplývajúce z liečby u pacientov, ktorí dostávali 12 alebo 24 týždňov simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom (12 týždňov: zlúčené štúdie HPC2002, HPC3017 a HPC3018; 24 týždňov: štúdia HPC2002)

Laboratórny parameter	Rozsah toxicity podľa WHO ¹	12 týždňov simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 týždňov simeprevir + sofosbuvir N = 311 n (%)
Chémia			
Amyláza			
Stupeň 1	$\geq 1,1$ až $\leq 1,5$ x ULN	34 (11,9 %)	8 (2,8 %)
Stupeň 2	$> 1,5$ až $\leq 2,0$ x ULN	15 (5,2 %)	2 (0,6 %)
Stupeň 3	$> 2,0$ až $\leq 5,0$ x ULN	13 (4,5 %)	3 (0,9 %)
Lipáza			
Stupeň 1	$\geq 1,1$ až $\leq 1,5$ x ULN	13 (4,5 %)	1 (0,3 %)
Stupeň 2	$> 1,5$ až $\leq 3,0$ x ULN	22 (7,7 %)	3 (0,9 %)
Stupeň 3	$> 3,0$ až $\leq 5,0$ x ULN	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Stupeň 4	$> 5,0$ x ULN	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)

¹ Najhoršie stupne toxicity 1 až 4 podľa WHO.

ULN = Horná hranica normálu (z angl. Upper Limit of Normal)

Simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom

Medzi oboma liečebnými skupinami sa nezaznamenali žiadne rozdiely v hladine hemoglobínu, neutrofilov alebo krvných doštičiek. Abnormálne hodnoty laboratórnych vyšetrení súvisiace s liečbou, ktoré sa vyskytli vo väčšej miere u pacientov liečených simeprevirom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo, peginterferón alfa a ribavirín, sa uvádzajú v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Abnormálne hodnoty laboratórnych vyšetrení vyplývajúce z liečby pozorované s vyššou incidenciou u pacientov, ktorí dostávali simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (zlúčené štúdie C208, C216 a HPC3007 fázy III: prvých 12 týždňov liečby)

Laboratórny parameter	Rozsah toxicity podľa WHO ¹	simeprevir + peginterferón alfa + ribavirín N = 781 n (%)
Chémia		
Alkalická fosfatáza		
Stupeň 1	$\geq 1,25$ až $\leq 2,50$ x ULN	26 (3,3 %)
Stupeň 2	$> 2,50$ až $\leq 5,00$ x ULN	1 (0,1 %)
Hyperbilirubinémia		
Stupeň 1	$\geq 1,1$ až $\leq 1,5$ x ULN	208 (26,7 %)
Stupeň 2	$> 1,5$ až $\leq 2,5$ x ULN	143 (18,3 %)
Stupeň 3	$> 2,5$ až $\leq 5,0$ x ULN	32 (4,1 %)
Stupeň 4	$> 5,0$ x ULN	3 (0,4 %)

¹ Najhoršie stupne toxicity 1 až 4 podľa WHO.

ULN = Horná hranica normálu (z angl. Upper Limit of Normal)

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Pacienti súčasne infikovaní HIV-1

Bezpečnostný profil simepreviru v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom je porovnateľný u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 s koinfekciou HIV-1 alebo bez nej.

Pacienti ázijského pôvodu

Bezpečnostný profil OLYSIA 150 mg v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom v štúdií fázy 3 uskutočnenej u pacientov ázijského pôvodu v Číne a v Južnej Kórei je porovnateľný s profilom u pacientov neázijského pôvodu zo zlúčených údajov z medzinárodných štúdií fázy 3, okrem vyššej frekvencie prípadov „zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi“ (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Prípady „zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi“ pozorované u pacientov ázijského pôvodu v klinickej štúdií HPC3005 fázy 3 oproti zlúčenej fázy 3 štúdií C208, C216 a HPC3007 u pacientov, ktorí dostávali simeprevir alebo placebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (prvých 12 týždňov liečby)

Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Štúdia fázy 3 u pacientov ázijského pôvodu		Zlúčená fáza 3 štúdií	
	simeprevir + peginterferón alfa + ribavirín N = 152 n (%)	placebo + peginterferón alfa + ribavirín N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferón alfa + ribavirín N = 721 n (%)	placebo + peginterferón alfa + ribavirín N = 397 n (%)
Všetky stupne	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	52 (7,4 %)	11 (2,8 %)
Stupeň 3	10 (6,6 %)	2 (1,3 %)	15 (2,0 %)	2 (0,5 %)
Stupeň 4	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)
Súvisiace prerušenia	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

Počas podávania simepreviru s peginterferónom alfa a ribavirínom sa zvýšenie priameho a nepriameho bilirubínu všeobecne nespájalo so zvýšením pečeňových transamináz a po ukončení liečby sa vrátili do normálu.

Porucha funkcie pečene

Expozícia simepreviru je výrazne zvýšená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). So zvýšením plazmatickej expozície simepreviru sa pozorovala tendencia k vyššej incidencii zvýšených hladín bilirubínu. Tieto zvýšenia hladín bilirubínu nesúviseli so žiadnym nežiaducim nálezom týkajúcim sa pečene. Avšak dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene boli hlásené počas kombinovanej liečby s OLYSIOM po uvedení na trh (pozri časť 4.4). Vyššia incidencia anémie bola hlásená u pacientov s pokročilou fibrózou, ktorí dostávali simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.5 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním simeprevirom sú u ľudí obmedzené. U zdravých dospelých dobrovoľníkov, ktorí dostávali jednorazové dávky až do 600 mg alebo dávky až do 400 mg jedenkrát denne počas 5 dní, a u dospelých pacientov infikovaných HCV, ktorí dostávali 200 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov, boli nežiaduce reakcie v súlade s reakciami pozorovanými v klinických štúdiách s odporúčanou dávkou (pozri časť 4.8).

Na predávkovanie OLYSIOM nie je žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania OLYSIOM sa odporúča použiť všeobecné podporné opatrenia a pozorovať klinický stav pacienta.

Simeprevir sa vysoko viaže na bielkoviny, dialýza preto pravdepodobne výrazne simeprevir neodstráni (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AE14.

Mechanizmus účinku

Simeprevir je špecifický inhibítor HCV NS3/4A serínovej proteázy, ktorá je zásadná pre replikáciu vírusu. V biochemickej analýze simeprevir inhiboval proteolytickú aktivitu rekombinantných proteáz HCV NS3/4A genotypu 1a a 1b, so strednými hodnotami K_i 0,5 nmol/l a 1,4 nmol/l, v tomto poradí.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Medián EC_{50} a EC_{90} simepreviru proti replikónu HCV genotypu 1b bol 9,4 nmol/l (7,05 ng/ml) a 19 nmol/l (14,25 ng/ml), v tomto poradí. Chimérické replikóny nesúce NS3 sekvencie odvodené od pacientov infikovaných HCV genotypu 1a a genotypu 1b doposiaľ neliečených PI vykazovali medián násobnej zmeny (FC, z angl. fold change) v hodnotách EC_{50} simepreviru 1,4 (N = 78) a 0,4 (N = 59) v porovnaní s referenčným replikónom genotypu 1b, v tomto poradí. Izoláty genotypu 1a a 1b s východiskovým polymorfizmom Q80K viedli k mediánu FC v hodnote EC_{50} simepreviru 11 (N = 33) a 8,4 (N = 2), v tomto poradí. Medián FC simepreviru proti východiskovým testovaným izolátom genotypu 2 a genotypu 3 bol 25 (N = 4) a 1 014 (N = 2), v tomto poradí. Medián FC simepreviru proti východiskovým izolátom genotypu 4a, genotypu 4d a genotypu 4ostatné bol 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) a 0,8 (N = 29), v tomto poradí. Prítomnosť 50 % ľudského séra znížilo aktivitu replikónu simepreviru 2,4-násobne. *In vitro* kombinácia simepreviru s interferónom, ribavirínom, inhibítormi NS5A alebo NS5B viedla k pridaným alebo synergickým účinkom.

Antivirotická aktivita *in vivo*

Krátkodobé údaje o monoterapii simeprevirou zo štúdií C201 (genotyp 1) a C202 (genotyp 2, 3, 4, 5 a 6) u pacientov, ktorí dostávali simeprevir 200 mg jedenkrát denne počas 7 dní sa uvádzajú v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Antivirotická aktivita simepreviru 200 mg v monoterapii (štúdie C201 a C202)

Genotyp	Priemerná (SE) zmena HCV RNA na 7./8. deň (log ₁₀ IU/ml)
Genotyp 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotyp 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyp 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Rezistencia

Rezistencia v bunkovej kultúre

Rezistencia na simeprevir bola charakterizovaná v bunkách HCV genotypu 1a a 1b obsahujúcich replikón. Deväťdesiatšesť percent replikónov genotypu 1 zvolených pre simeprevir malo jednu alebo viacero substitúcií aminokyselín na NS3 proteázových pozíciách 43, 80, 155, 156 a/alebo 168, s najčastejšie (78 %) pozorovanými substitúciami na NS3 pozícii D168. Ďalej bola rezistencia na simeprevir hodnotená v analýze replikónu HCV genotypu 1a a 1b s využitím miestom-riadených mutantov a chimérických replikónov nesúcich NS3 sekvencie odvodené od klinických izolátov. Substitúcie aminokyselín na NS3 pozíciách 43, 80, 122, 155, 156 a 168 znížili aktivitu simepreviru *in vitro*. Substitúcie ako D168V alebo A a R155K zvyčajne súviseli s rozsiahlym znížením citlivosti na simeprevir *in vitro* (FC pri $EC_{50} > 50$), zatiaľ čo ďalšie substitúcie ako Q80K alebo R, S122R a D168E

vykazovali *in vitro* nízku úroveň rezistencie (FC pri EC₅₀ medzi 2 a 50). Ďalšie substitúcie ako Q80G alebo L, S122G, N alebo T neznižovali aktivitu simepreviru (FC pri EC₅₀ ≤ 2). Substitúcie aminokyselín na NS3 pozíciách 80, 122, 155 a/alebo 168 súviseli *in vitro* s nízkou úrovňou rezistencie na simeprevir, keď sa vyskytli samostatne, a znižovali aktivitu simepreviru viac ako 50-násobne, keď sa vyskytli v kombinácii.

Rezistencia v klinických štúdiách

V zlúčenej analýze pacientov liečených simeprevirom 150 mg v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom, ktorí nedosiahli SVR v kontrolovaných klinických štúdiách fázy 2 a 3 (štúdie C205, C206, C208, C216, HPC3007), boli pozorované vznikajúce substitúcie aminokyselín na NS3 pozíciách 80, 122, 155 a/alebo 168 u 180 zo 197 (91 %) pacientov. Najčastejšie sa na týchto pozíciách objavovali substitúcie D168V a R155K samotné alebo v kombinácii s ďalšími mutáciami (tabuľka 10). V analýze bunkovej kultúry replikónu sa dokázalo, že väčšina týchto vznikajúcich substitúcií znižovala anti-HCV aktivitu simepreviru.

Vzorcie substitúcií aminokyselín špecifické pre podtyp HCV genotypu 1 vyskytujúce sa počas liečby simeprevirom sa pozorovali u pacientov, ktorí nedosiahli SVR. Pacienti s HCV genotypu 1a mali prevažne vyskytujúcu sa R155K samotnú alebo v kombinácii so substitúciami aminokyselín na NS3 pozíciách 80, 122 a/alebo 168, zatiaľ čo pacienti s HCV genotypu 1b mali najčastejšie vznikajúcu substitúciu D168V (tabuľka 10). U pacientov s HCV genotypu 1a s východiskovou substitúciou aminokyseliny Q80K sa pri zlyhaní najčastejšie pozorovala vyskytujúca sa substitúcia R155K.

Tabuľka 10: Substitúcie aminokyselín vyskytujúce sa počas liečby v zlúčených štúdiách fázy 2 a fázy 3: pacienti, ktorí nedosiahli SVR so simeprevirom 150 mg v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom

Substitúcie aminokyseliny vyskytujúce sa u NS3	Všetky genotypy HCV N = 197 % (n)	Genotyp 1a ¹ N = 116 % (n)	Genotyp 1b N = 81 % (n)
Akákoľvek substitúcia na NS3 pozícií 43, 80, 122, 155, 156 alebo 168 ²	91,4 % (180)	94,8 % (110)	86,4 % (70)
D168E	15,7 % (31)	14,7 % (17)	17,3 % (14)
D168V	31,0 % (61)	10,3 % (12)	60,5 % (49)
Q80R ³	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X+D168X ⁴	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168I ³ , D168H, D168L, I170T ⁵	Menej ako 10 %	Menej ako 10 %	Menej ako 10 %

¹ Môže zahŕňať zopár pacientov s HCV nepatriacou do genotypu 1a/1b.

² Samotne alebo v kombinácii s ďalšími substitúciami (vrátane zmesí).

³ Substitúcie pozorované len v kombinácii s ďalšími vyskytujúcimi sa substitúciami na jednej alebo viacerých NS3 pozíciách 80, 122, 155 a/alebo 168.

⁴ Pacienti s týmito kombináciami sú tiež zahrnutí v iných riadkoch, ktoré opisujú individuálne substitúcie. X predstavuje viacpočetné aminokyseliny. Ďalšie dvojité alebo trojité mutácie boli pozorované s nižšími frekvenciami.

⁵ Dvaja pacienti mali vyvinutú jednotlivú substitúciu I170T.

Poznámka: substitúcie na NS3 pozícií 43 a 156 súvisiace so zníženou aktivitou simepreviru *in vitro* neboli v dobe zlyhania pozorované.

V štúdiu HPC3011 u pacientov infikovaných HCV genotypom 4, mali 28 z 32 pacientov (88 %), ktorí nedosiahli SVR, vyskytujúce sa substitúcie aminokyselín na NS3 pozíciách 80, 122, 155, 156 a/alebo 168 (predovšetkým substitúcie na pozícií 168; 24 z 32 [75 %] pacientov) podobné ako vyskytujúce sa substitúcie aminokyselín pozorované u pacientov infikovaných genotypom 1.

U väčšiny pacientov infikovaných HCV genotypu 1 liečených simeprevirom v kombinácii so sofosbuvírom (s ribavirínom alebo bez ribavirínu) počas 12 alebo 24 týždňov, ktorí nedosiahli SVR z virologických dôvodov a s dostupnými sekvenčnými údajmi, sa objavovali substitúcie aminokyselín na NS3 v pozícii 168 a/alebo na R155K: 5 zo 6 pacientov v štúdií HPC2002, 1 z 3 pacientov v štúdií HPC3017 a 11 z 13 pacientov v štúdií HPC3018. Objavujúce sa substitúcie aminokyselín na NS3 boli podobné tým, ktoré boli pozorované u pacientov, ktorí nedosiahli SVR po liečbe simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom. Neboli pozorované žiadne vznikajúce substitúcie aminokyselín NS5B súvisiace s rezistenciou na sofosbuvir u pacientov, ktorí nedosiahli SVR po liečbe simeprevirom v kombinácii so sofosbuvírom (s ribavirínom alebo bez ribavirínu) počas 12 alebo 24 týždňov.

Pretrvávajúce substitúcie súvisiacich s rezistenciou

Pretrvávajúce substitúcie aminokyselín NS3 rezistentných na simeprevir sa hodnotilo po zlyhaní liečby.

V zlúčenej analýze pacientov, ktorí dostávali simeprevir 150 mg v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom v kontrolovaných štúdiách fázy 2 a fázy 3, neboli varianty rezistencie na simeprevir vyskytujúce sa počas liečby ďalej detegovateľné u 90 zo 180 pacientov (50 %) na konci štúdií po strednej dobe sledovania 28 týždňov (rozsah 0-70 týždňov). U 32 zo 48 pacientov (67 %) s vyskytujúcou sa jedinou D168V a u 34 zo 66 (52 %) pacientov s vyskytujúcou sa jedinou R155K, neboli príslušné vyskytujúce sa varianty ďalej detegované na konci štúdií.

Údaje z 3 roky trvajúcej následnej štúdie u pacientov, ktorí nedosiahli SVR so simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom v predchádzajúcej štúdií fázy 2 alebo fázy 3 preukázali, že u 86 % (37/43) z týchto pacientov neboli mutácie vzniknuté v čase zlyhania v predchádzajúcej štúdií ďalej detegované po strednej dobe sledovania 180 týždňov (rozsah 47 – 230 týždňov) (štúdia HPC3002).

Dlhodobý klinický dopad výskytu alebo pretrvávania substitúcií súvisiacich s rezistenciou na simeprevir nie je známy.

Účinok východiskového HCV polymorfizmu na odpoveď na liečbu

Vykonal sa analýza na zistenie súvislosti medzi prirodzene sa vyskytujúcimi východiskovými NS3/4A substitúciami aminokyselín (polymorfizmus) a výsledkom liečby.

Východiskové polymorfizmy na NS3 pozíciách 43, 80, 122, 155, 156 a/alebo 168 súvisiace so zníženou aktivitou simepreviru *in viro* boli vo všeobecnosti menej časté (1,3 %) u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 ($n = 2007$; v zlúčených štúdiách fázy 2 a 3 so simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom), s výnimkou substitúcie Q80K u pacientov s HCV genotypu 1a, ktorá bola pozorovaná u 30 % pacientov s HCV genotypu 1a a u 0,5 % pacientov s HCV genotypu 1b. V Európe bola prevalencia nižšia, 19 % (73/377) u pacientov s HCV genotypu 1a a 0,3 % (3/877) u genotypu 1b.

Polymorfizmus Q80K nebol pozorovaný u pacientov s infekciou genotypom 4.

Prítomnosť Q80K vo východiskovom stave súvisela s nižšími podielmi SVR u pacientov s HCV genotypu 1a liečených simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (tabuľky 19, 21, 22).

Skrížená rezistencia

Niektoré substitúcie aminokyselín NS3 vyskytujúce sa počas liečby detegované u pacientov liečených simeprevirom, ktorí nedosiahli SVR v klinických štúdiách (napr. R155K), znižovali anti-HCV aktivitu telapreviru, bocepreviru a ďalších NS3/4A PI. Vplyv predchádzajúcej expozície simepreviru u pacientov, ktorí nedosiahli SVR, na účinnosť následnej liečby HCV zahŕňajúcej NS3/4A PI sa nestanovil. K dispozícii nie sú údaje o účinnosti simepreviru u pacientov s expozíciou NS3/4A PI telapreviru alebo bocepreviru v anamnéze.

Medzi priamo pôsobiacimi antivirotikami s rôznymi mechanizmami účinku sa neočakáva skrížená rezistencia. Študované varianty rezistentné na simeprevir boli naďalej citlivé na predstaviteľov nukleozidových a nenukleozidových inhibítorov HCV polymerázy a inhibítorov NS5A. Varianty so substitúciami aminokyselín preukazujúce zníženú citlivosť na inhibítory NS5A (L31F/V, Y93C/H), nukleozidové inhibítory polymerázy (S282T) a nenukleozidové inhibítory polymerázy (C316N, M414I/L, P495A) zostali citlivé na simeprevir *in vitro*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Trvalá virologická odpoveď (SVR – z angl. sustained virologic response) bola primárny endpoint vo všetkých štúdiách a bola definovaná ako HCV RNA nižšia ako je spodný limit kvantifikácie (LLOQ), detekovateľná alebo nedetekovateľná 12 týždňov (SVR12) alebo 24 týždňov (SVR24) po plánovanom ukončení liečby (štúdie C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 a HPC3011) alebo po skutočnom ukončení liečby (štúdia HPC2014, HPC3017, HPC3018 a HPC3021) (LLOQ 25 IU/ml a limit detekcie 15 IU/ml, s výnimkou v štúdiách HPC2014 a HPC3021, kde LLOQ a limit detekcie bol 15 IU/ml).

Pacienti mali kompenzované ochorenie pečene (vrátane cirhózy), HCV RNA minimálne 10 000 IU/ml a histopatológiu pečene zodpovedajúcu CHC (ak je k dispozícii).

Simeprevir v kombinácii so sofosbuvírom

Účinnosť simepreviru (150 mg jedenkrát denne) ako súčasť režimu bez interferónu (sofosbuvir, 400 mg jedenkrát denne) bola hodnotená u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 alebo 4, ktorí neboli doteraz liečení alebo u pacientov už liečených (po predchádzajúcej liečbe interferónom) (tabuľka 11).

Tabuľka 11: Štúdie vykonané so simeprevirom + sofosbuvírom: populácia a prehľad dizajnu štúdie

Štúdia ¹	Populácia	Počet zaregistrovaných pacientov	Prehľad dizajnu štúdie
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fáza 3)	Genotyp 1, „naivní“ pacienti alebo pacienti po predchádzajúcej liečbe ² , bez cirhózy	310	8 alebo 12 týždňov SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Fáza 3)	Genotyp 1, „naivní“ pacienti alebo pacienti po predchádzajúcej liečbe ² , s kompenzovanou cirhózou	103	12 týždňov SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Fáza 2)	Genotyp 1, „naivní“ pacienti alebo nuloví respondenti ³ , s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	167	12 alebo 24 týždňov SMV + sofosbuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu ⁴
HPC2014 (OSIRIS; Fáza 2)	Genotyp 4, „naivní“ pacienti alebo pacienti po predchádzajúcej liečbe ² , s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	63	<u>pacienti bez cirhózy:</u> 8 alebo 12 týždňov SMV + sofosbuvir; <u>pacienti s cirhózou:</u> 12 týždňov SMV + sofosbuvir
HPC3021 (FLUTO; Fáza 3)	Genotyp 4, „naivní“ pacienti alebo pacienti po predchádzajúcej liečbe ² , s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	40	12 týždňov SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

¹ Otvorená, randomizovaná, s výnimkou jednoramenných štúdií HPC3018 a HPC3021 a štúdia HPC2014, ktorá bola čiastočne randomizovaná.

² Zahŕňa relapsérov, čiastočných a nulových respondentov na predchádzajúcu liečbu s interferónom (pegylovaným alebo nepegylovaným) s ribavirínom alebo bez ribavirínu.

³ Na predchádzajúcu liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom.

⁴ Dávkovanie ribavirínu dvakrát denne na základe telesnej hmotnosti, podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku ribavirín.

Účinnosť u pacientov HCV genotypu 1
OPTIMIST-1 a OPTIMIST-2

V štúdiách HPC3017 (OPTIMIST-1) a HPC3018 (OPTIMIST-2), dostávali pacienti simeprevir + sofosbuvir počas 8 týždňov (iba HPC3017) alebo 12 týždňov (HPC3017 a HPC3018) (pozri tabuľku 11). V štúdiu HPC3017 boli zaregistrovaní pacienti bez cirhózy; v štúdiu HPC3018 boli zaregistrovaní pacienti s cirhózou (tabuľka 12).

Tabuľka 12: Demografické údaje a východiskové charakteristiky (štúdie HPC3017 a HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Vek (roky)		
medián (rozsah)	56 (19-70)	58 (29-69)
% nad 65 rokov	6 %	6 %
Mužské pohlavie	55 %	81 %
Rasa		
Belosi	80 %	81 %
Černosi/Afroameričania	18 %	19 %
Hispanci	16 %	16 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	34 %	40 %
Medián východiskovej hladiny HCV RNA (log ₁₀ IU/ml)	6.8	6.8
Prítomnosť cirhózy		
bez cirhózy	100 %	0 %
s cirhózou	0 %	100 %
Doterajšia liečba		
„naivní“	70 %	49 %
po predchádzajúcej liečbe ¹	30 %	51 %
IL28B genotyp		
CC	27 %	28 %
non-CC	73 %	72 %
HCV geno/subtyp a prítomnosť východiskového polymorfizmu Q80K u HCV genotypu 1a		
HCV genotyp 1a	75 %	70 %
s Q80K	41 %	47 %
HCV genotyp 1b	25 %	30 %

¹ Zahŕňa relapsérov, čiastočných a nulových respondentov na predchádzajúcu liečbu s interferónom (pegylovaným alebo nepegylovaným), s ribavirínom alebo bez ribavirínu, a pacientov s intoleranciou na interferón.

Celková miera SVR12 u pacientov bez cirhózy, ktorí dostávali 8 týždňov simeprevir + sofosbuvir bola 83 % (128/155); všetci pacienti, ktorí nedosiahli SVR12 mali relaps vírusu (17 %; 27/155). Miera odpovede pacientov s cirhózou alebo bez cirhózy, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir + sofosbuvir sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledok liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 1, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir + sofosbuvir (štúdie HPC3017 a HPC3018)

Výsledok liečby	Pacienti bez cirhózy N = 155 % (n/N)	Pacienti s cirhózou N = 103 % (n/N)
SVR12	97 % (150/155) ¹	83 % (86/103) ¹
Výsledok pre pacientov bez SVR12		
Zlyhanie počas liečby ²	0 % (0/155)	3 % (3/103)
Virologická recidíva ³	3 % (4/154)	13 % (13/99)
Miera SVR12 pre vybrané podskupiny		
Doterajšia liečba		

„naivní pacienti“ po predchádzajúcej liečbe ⁴	97 % (112/115) 95 % (38/40)	88 % (44/50) 79 % (42/53)
HCV geno/subtyp a prítomnosť východiskového polymorfizmu Q80K u HCV genotypu 1a		
Genotyp 1a s Q80K	97 % (112/116) 96 % (44/46)	83 % (60/72) 74 % (25/34)
bez Q80K	97 % (68/70)	92 % (35/38)
Genotyp 1b	97 % (38/39)	84 % (26/31)

¹ Superior oproti historickej miere kontroly (miera historickej SVR schválenej kombinovanej liečby priamo účinkujúcich antivirov s peginterferónom alfa a ribavirínom).

² Z 3 pacientov so zlyhaním počas liečby, 2 pacienti prekonali vírusovú recidivu a jeden pacient predčasne ukončil liečbu kvôli nežiaducej udalosti.

³ Miera vírusovej recidivy je počítaná s menovateľom pacientov s nedetekovateľnou (alebo nepotvrdenou) detekovateľnou HCV RNA na EOT.

⁴ Zahŕňa relapsérov, čiastočných a nulových respondentov na predchádzajúcu liečbu s interferónom (pegylovaným alebo nepegylovaným), s ribavirínom alebo bez ribavirínu.

COSMOS

V štúdiu HPC2002 (COSMOS), nuloví respondenti v minulosti so skóre fibrózy METAVIR F0-F2 alebo „naivní“ pacienti a nuloví respondenti v minulosti so skóre fibrózy METAVIR F3-F4 a pacienti s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí dostávali simeprevir + sofosbuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu počas 12 alebo 24 týždňov (pozri tabuľku 11). 167 zaregistrovaných pacientov malo medián veku 57 rokov (v rozmedzí od 27 do 70 rokov, s 5 % nad 65 rokov); 64 % boli muži; 81 % boli belosi, 19 % černosi alebo Afroameričania, a 21 % Hispánci; 37 % malo BMI ≥ 30 kg/m²; medián východiskovej hladiny HCV RNA bol 6,7 log₁₀ IU/ml; 75 % nemalo cirhózu (skóre fibrózy METAVIR F0-3) a 25 % malo cirhózu (skóre fibrózy METAVIR F4); 78 % malo HCV genotyp 1a, z ktorých 45 % bolo nositeľom Q80K vo východiskovom stave a 22 % malo HCV genotypu 1b; 86 % malo non-CC IL28B alely (CT alebo TT); 76 % boli nuloví respondenti v minulosti na peginterferón alfa a ribavirín, a 24 % boli „naivní“ pacienti.

Tabuľka 14 znázorňuje mieru odozvy u pacientov bez cirhózy (skóre METAVIR F0-3), ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir + sofosbuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu; predĺženie liečby na 24 týždňov nezvýšilo percento odpovede v porovnaní s 12 týždňami liečby. Použitie ribavirínu a stav pred začiatkom liečby („naivní“ pacienti a nuloví respondenti v minulosti) nemalo vplyv na výsledok liečby. Celková miera SVR12 bola podobná u pacientov, ktorí dostávali simeprevir + sofosbuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu. Miera odpovede pacientov s cirhózou (skóre METAVIR F4), ktorí dostávali 12 alebo 24 týždňov simeprevir + sofosbuvir sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 14: Výsledok liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 bez cirhózy, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir + sofosbuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu (štúdia HPC2002)

Výsledok liečby	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirín N = 43 % (n/N)
SVR12	95 % (20/21)	95 % (41/43)
Výsledok pre pacientov bez SVR12		
Zlyhanie počas liečby	0 % (0/21)	0 % (0/43)
Vírusologická recidíva ¹	5 % (1/21)	5 % (2/43)

¹ Miera vírusologickej recidivy je vypočítaná s menovateľom pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA na EOT a s aspoň jedným následným posúdením HCV RNA.

Tabuľka 15: Výsledok liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 s cirhózou, ktorí dostávali 12 alebo 24 týždňov simeprevir + sofosbuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu (štúdia HPC2002)

Výsledok liečby	12 týždňov		24 týždňov	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirín N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirín N = 13 % (n/N)
SVR12	86 % (6/7)	91 % (10/11)	100 % (10/10)	92 % (12/13)
Výsledok pre pacientov bez SVR12				
Zlyhanie počas liečby ¹	0 % (0/7)	0 % (0/11)	0 % (0/10)	8 % (1/13)
Virologická recidíva ²	14 % (1/7)	9 % (1/11)	0 % (0/10)	0 % (0/12)

¹ Jeden pacient so zlyhaním počas liečby predčasne ukončil liečbu kvôli nežiaducej udalosti.

² Miera virologickej recidívy je vypočítaná s menovateľom pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA na FOT a s aspoň jedným následným posúdením HCV RNA.

Účinnosť u dospelých s infekciou HCV genotypu 4

V štúdií HPC2014 (OSIRIS) dostávali pacienti simeprevir + sofosbuvir počas 8 týždňov (pacienti bez cirhózy) alebo 12 týždňov (pacienti s cirhózou alebo bez nej) (pozri tabuľku 11). 63 zaregistrovaných pacientov malo medián veku 51 rokov (v rozmedzí od 24 do 68 rokov s 2 % nad 65 rokov); 54 % boli muži; 43 % malo BMI ≥ 30 kg/m²; medián východiskovej hladiny HCV RNA bol 6,01 log₁₀ IU/ml; 37 % malo cirhózu; 30 % malo HCV genotypu 4a, a 56 % HCV genotypu 4c alebo 4d; 79 % malo non-CC IL28B alely (CT alebo TT); 52 % boli „naivní pacienti“ a 48 % boli pacienti po predchádzajúcej liečbe.

V štúdií HPC3021 (PLUTO) dostávali pacienti simeprevir + sofosbuvir počas 12 týždňov (pozri tabuľku 1). 40 zaregistrovaných pacientov malo medián veku 51 rokov (v rozmedzí 29 až 69 rokov, s 5 % nad 65 rokov); 73 % boli muži; 18 % malo BMI ≥ 30 kg/m²; medián východiskovej hladiny HCV RNA bol 6,35 log₁₀ IU/ml; 18 % malo cirhózu; 25 % malo HCV genotypu 4a a 73 % HCV genotypu 4d; 85 % malo non-CC IL28B alely (CT alebo TT); 33 % boli „naivní“ pacienti a 68 % boli pacienti po predchádzajúcej liečbe.

Celková miera SVR12 u pacientov bez cirhózy, ktorí dostávali 8 týždňov simeprevir + sofosbuvir bola 75 % (15/20); všetci pacienti, ktorí nedosiahli SVR12 mali virologickú recidívu (25 %, 5/20). Všetci pacienti s cirhózou alebo bez cirhózy, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir + sofosbuvir dosiahli SVR12 (tabuľka 16).

Tabuľka 16: Výsledok liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 4, ktorí dostávali 12 týždňov simeprevir + sofosbuvir (štúdie HPC2014 a HPC3021)

Výsledok liečby	Štúdia HPC2014 N = 43 % (n/N)	Štúdia HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100 % (43/43)	100 % (40/40)
bez cirhózy	100 % (20/20)	100 % (33/33)
s cirhózou	100 % (23/23)	100 % (7/7)

Simeprevir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom

Účinnosť simepreviru v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom bola hodnotená u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 alebo 4, ktorí boli alebo neboli koinfikovaní HIV-1, a ktorí boli „naivní“ pacienti alebo po predchádzajúcej liečbe (po predchádzajúcej liečbe na báze interferónu) (tabuľky 17 a 18).

Tabuľka 17: Štúdie vykonané so simeprevirom + peginterferón alfa + ribavirín: populácia a prehľad dizajnu štúdie

Štúdia ¹	Populácia	Počet zaregistrovaných pacientov	Prehľad dizajnu štúdie
C208 - C216 (QUEST-1 a QUEST-2; Fáza 3)	Genotyp 1, „naivní“ pacienti, s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	785	12 týždňov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, za ktorými nasledovalo 12 alebo 36 týždňov peg-IFN-alfa + RBV ³ ;
HPC3007 (PROMISE; Fáza 3)	Genotyp 1, pacienti s recidívou v minulosti ² , s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	393	<u>kontrolná skupina</u> : 48 týždňov placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C206 (ASPIRE; Fáza 2)	Genotyp 1, pacienti po predchádzajúcej liečbe ⁴ , s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	462	12, 24 alebo 48 týždňov SMV v kombinácii so 48 týždňami peg-IFN-alfa + RBV, <u>kontrolná skupina</u> : 48 týždňov placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Fáza 3)	Genotyp 1, t „naivní“ pacienti alebo pacienti po predchádzajúcej liečbe ⁴ , HCV/HIV-1 koinfikovaní pacienti, s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	106	„naivní“ pacienti alebo pacienti s recidívou v minulosti <u>bez cirhózy</u> ; 12 týždňov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, za ktorými nasledovalo 12 alebo 36 týždňov peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>nuloví respondenti v minulosti (čiastoční a nuloví respondenti) bez cirhózy a všetci „naivní“ pacienti a pacienti po predchádzajúcej liečbe s cirhózou</u> : 12 týždňov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, za ktorými nasledovalo 36 týždňov peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Fáza 3)	Genotyp 4, „naivní“ pacienti alebo pacienti po predchádzajúcej liečbe ⁴ , s kompenzovanou cirhózou alebo bez cirhózy	107	„naivní“ pacienti alebo pacienti s recidívou v minulosti: 12 týždňov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, za ktorými nasledovalo 12 alebo 36 týždňov peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>nuloví respondenti v minulosti (čiastoční a nuloví respondenti)</u> : 12 týždňov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, za ktorými nasledovalo 36 týždňov peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferón alfa; RBV = ribavirín (dávkovanie ribavirínu dvakrát denne na základe hmotnosti, podľa schému charakteristických vlastností lieku ribavirín); SMV = simeprevir.

¹ Dvojito zaslepená, randomizovaná, placeboom kontrolovaná, s výnimkou štúdií C212 a HPC3011, ktoré boli otvorené, s jedným ramenom.

² Pacienti s recidívou v minulosti na liečbe s interferénom.

³ Celková dĺžka liečby s peg IFN alfa a RBV bola sprevádzaná odpoveďou. Celková plánovaná dĺžka liečby HCV bola 24 týždňov, ak boli splnené nasledovné definované kritéria terapeutickú odpoveď v protokole o liečbe: HCV RNA <25 IU / ml detekovateľné alebo nedetekovateľné v 4. týždni a nedetekovateľné HCV RNA v 12. týždni. Pre HCV liečbu boli použité pravidlá na ukončenie liečby, aby sa zabezpečilo, že pacienti s neadekvátnou virologickou odpoveďou ukončili liečbu včas.

⁴ Zahŕňa pacientov s recidívou, čiastočných a nulových respondentov v minulosti na liečbe s peginterferénom a ribavirínom.

Tabuľka 18: Štúdie vykonané so simeprevirom + peginterferónom alfa + ribavirín: demografické údaje a východiskové charakteristiky

	Pooled C208 and C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Vek (roky)					
medián (rozsah)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% nad 65 rokov	2 %	3 %	3 %	2 %	5 %
Mužské pohlavie	56 %	66 %	67 %	85 %	79 %
Rasa					
Belosi	91 %	94 %	93 %	82 %	72 %
Černosi/Afroameričania	7 %	3 %	5 %	14 %	28 %
Ázijci	1 %	2 %	2 %	1 %	-
Hispanci	17 %	7 %	-	6 %	7 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	23 %	26 %	25 %	12 %	14 %
Východisková hladina HCV RNA > 800,000 IU/ml	78 %	84 %	86 %	86 %	60 %
Skóre fibrózy METAVIR					
F0-2	74 %	69 %	63 %	67 %	57 %
F3	16 %	15 %	19 %	19 %	14 %
F4	10 %	15 %	18 %	13 %	29 %
IL28B genotyp					
CC	29 %	24 %	18 %	27 %	8 %
CT	56 %	64 %	65 %	56 %	58 %
TT	15 %	12 %	18 %	17 %	35 %
HCV geno/subtyp a prítomnosť východiskového polymorfizmu Q80K u HCV genotypu 1a					
HCV genotyp 1a	48 %	42 %	41 %	82 %	-
s Q80K	34 %	31 %	27 %	34 %	-
HCV genotyp 1b	51 %	58 %	58 %	17 %	-
HCV genotyp 4a - 4d	-	-	-	-	42 % - 24 %
Doterajšia liečba					
„naivní“ pacienti po predchádzajúcej liečbe ²	100 %	-	-	50 %	33 %
pacienti s recidívou v minulosti	-	100 %	40 %	14 %	21 %
čiastoční respondenti v minulosti	-	-	35 %	9 %	9 %
nuloví respondenti v minulosti	-	-	25 %	26 %	37 %

¹ HCV/HIV-1 koinfikovaní pacienti.

² Pacienti po predchádzajúcej liečbe s peginterferónom a ribavirínom.

Účinnosť u „naivných“ pacientov infikovaných HCV genotypu 1

V štúdiách C208 (QUEST-1) a C216 (QUEST-2) dostávali „naivní“ pacienti simeprevir (150 mg jedenkrát denne) + peginterferón alfa + ribavirín počas 12 týždňov, po ktorých nasledovalo 12 alebo 36 ďalších týždňov peginterferónom alfa + ribavirín (pozri tabuľky 17 a 18). V štúdiu C208 dostávali všetci pacienti peginterferón alfa-2a; v štúdiu C216 dostávalo 69 % pacientov peginterferón alfa-2a a 31 % dostávalo peginterferón alfa-2b.

Tabuľka 19 znázorňuje podiely odpovedí u pacientov infikovaných HCV genotypu 1, ktorí neboli doposiaľ liečení.

Tabuľka 19: Výsledky liečby u „naivných“ pacientov infikovaných HCV genotypu 1 (zlúčené údaje zo štúdií C208 a C216;)

Výsledok liečby	simeprevir+ peginterferón + ribavirín N = 521 % (n/N)	placebo+ peginterferón + ribavirín N = 264 % (n/N)
Celková SVR12	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Výsledok u pacientov bez SVR12		
Zlyhanie počas liečby	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Virologická recidíva ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)
Miera SVR12 pre vybrané podskupiny		
Skóre fibrózy METAVIR		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
IL28B genotyp		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)
HCV geno/subtyp a prítomnosť polymorfizmu Q80K u HCV genotypu 1a		
Genotyp 1a s Q80K	75 % (191/254)	47 % (62/131)
Genotyp 1a bez Q80K	58 % (49/84)	52 % (23/44)
Genotyp 1b	84 % (138/165)	43 % (36/83)
Genotyp 1b	85 % (228/267)	53 % (70/133)

¹ p < 0,001.

² Podiely virologickej recidívy boli vypočítané s denominátorom pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA na aktuálnom EOT. Zahŕňa 4 pacientov liečených simeprevirom, u ktorých bolo k recidíve po SVR12.

Osemdesiatosem percent (459/521) pacientov liečených simeprevirom bolo vhodných pre celkovú dobu liečby 24 týždňov; u týchto pacientov bol podiel SVR12 88 %.

Sedemdesiatdeväť percent (404/509) pacientov liečených simeprevirom malo nedetekovateľnú HCV RNA v 4. týždni; u týchto pacientov bol podiel SVR12 90 %. Podiel pacientov liečených simeprevirom s detekovateľnou HCV RNA < 25 IU/ml v 4. týždni bol 14 % (70/509); 67 % dosiahlo SVR12.

V zlúčenej analýze štúdií C208 a C216, bolo 69 % (58/84) simeprevirom liečených pacientov infikovaných HCV genotypu 1a s polymorfizmom Q80K východiskového stavu vhodných na celkovú dĺžku liečby 24 týždňov; u týchto pacientov bola miera SVR12 78 %. Šestiatpäť percent (53/81) simeprevirom liečených pacientov infikovaných HCV genotypu 1a s polymorfizmom Q80K malo nedetekovateľnú HCV RNA v 4. týždni; u týchto pacientov bola miera SVR12 79 %.

Podiely SVR12 boli štatisticky významne vyššie u pacientov, ktorí dostávali simeprevir s peginterferónom alfa-2a alebo peginterferónom alfa-2b a ribavirínom (88 % a 78 %, v tomto poradí) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo s peginterferónom alfa-2a alebo peginterferónom alfa-2b a ribavirínom (62 % a 42 %, v tomto poradí) (štúdiá C216).

Účinnosť u pacientov infikovaných HCV genotypu 1, u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala
V štúdií HPC3007 (PROMISE), pacienti s recidívou po predchádzajúcej liečbe založenej na IFN dostávali simeprevir (150 mg jedenkrát denne) + peginterferón alfa 2a + ribavirín počas 12 týždňov, po ktorých nasledovalo 12 alebo 36 ďalších týždňov s peginterferónom alfa-2a + ribavirín (pozri tabuľky 17 a 18).

V štúdií C206 (ASPIRE), pacienti, u ktorých zlyhala liečba peg-IFN/RBV v minulosti dostávali 12, 24 alebo 48 týždňov simeprevir (100 mg alebo 150 mg jedenkrát denne) v kombinácii so 48-týždňami peginterferónu alfa-2a + ribavirín (pozri tabuľky 17 a 18).

Tabuľka 20 znázorňuje mieru odpovede u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 po predchádzajúcej liečbe. Tabuľka 21 znázorňuje mieru SVR pre vybrané podskupiny pre štúdiu HPC3007.

Tabuľka 20: Výsledok liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 po predchádzajúcej liečbe¹ (štúdie HPC3007 a C206)

Výsledok liečby	Štúdia HPC3007		Štúdia C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 týždňov % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
Pacienti s recidívou v minulosti	79 % (206/260) ³	37 % (49/133)	77 % (20/26)	37 % (10/27)
Čiastoční respondenti v minulosti	-	-	65 % (15/23)	5 % (2/23)
Nuloví respondenti v minulosti	-	-	53 % (9/17)	19 % (3/16)
Výsledok pre pacientov bez SVR				
Zlyhanie počas liečby				
Pacienti s recidívou v minulosti	3 % (8/260)	27 % (36/133)	8 % (2/26)	22 % (6/27)
Čiastoční respondenti v minulosti	-	-	22 % (5/23)	78 % (18/23)
Nuloví respondenti v minulosti	-	-	35 % (6/17)	75 % (12/16)
Virologická recidíva⁴				
Pacienti s recidívou v minulosti	19 % (46/249)	48 % (45/93)	13 % (3/23)	47 % (9/19)
Čiastoční respondenti v minulosti	-	-	6 % (1/17)	50 % (2/4)
Nuloví respondenti v minulosti	-	-	18 % (2/11)	25 % (1/4)

¹ Pacienti po predchádzajúcej liečbe s peginterferónom a ribavirínom.

² SVR: SVR12 pre štúdiu HPC3007 a SVR24 pre štúdiu C206.

³ $p < 0.001$.

⁴ Podiely virologickej recidívy boli vypočítané s denominátorom pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA na EOT a s najmenej jedným následným hodnotením HCV RNA. Štúdia HPC3007: zahŕňa 5 pacientov liečených simeprevirom, u ktorých došlo k recidíve po SVR12.

Tabuľka 21: Miera SVR12 pre vybrané podskupiny (štúdia HPC3007)

Podskupina	simeprevir + peginterferón + ribavirín % (n/N)	placebo + peginterferón + ribavirín % (n/N)
Skóre fibrózy METAVIR		
F0-2	82 % (137/167)	41 % (40/98)
F3-4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
IL28B genotyp		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (28/83)
TT	65 % (20/31)	19 % (3/16)
HCV geno/subtyp a prítomnosť polymorfizmu Q80K u HCV genotypu 1a		
Genotyp 1a	70 % (78/111)	28 % (15/54)
s Q80K	47 % (14/30)	30 % (6/20)

bez Q80K Genotyp 1b	79 % (62/79) 86 % (128/149)	26 % (9/34) 43 % (34/79)
------------------------	--------------------------------	-----------------------------

V štúdií HPC3007, 93 % (241/260) pacientov liečených simeprevirom bolo vhodných pre celkovú dĺžku liečby 24 týždňov; u týchto pacientov bol podiel SVR12 83 %. 77 % (200/259) pacientov liečených simeprevirom malo nedetekovateľnú HCV RNA v 4. týždni; u týchto pacientov bol podiel SVR12 87 %. Podiel pacientov liečených simeprevirom s detekovateľnou HCV RNA < 25 IU/ml v 4. týždni bol 18 % (47/259); 60 % dosiahlo SVR12.

V štúdií HPC3007, 80 % (24/30) pacientov liečených simeprevirom infikovaných HCV genotypu 1a s polymorfizmom Q80K východiskového stavu bolo vhodných pre celkovú dĺžku liečby 24 týždňov; u týchto pacientov bola miera SVR12 58 %. Štyridsať päť percent (13/29) pacientov liečených simeprevirom infikovaných HCV genotypu 1a s polymorfizmom Q80K mali nedetekovateľnú HCV RNA v týždni 4; u týchto pacientov bola miera SVR12 77 %.

Účinnosť u pacientov koinfikovaných HCV genotypu 1 a HIV-1

V štúdií C212, pacienti koinfikovaní HIV-1, ktorí neboli doteraz liečení alebo pacienti po zlyhaní liečby peg-IFN/RBV v minulosti, dostávali simeprevir (150 mg jedenkrát denne) + peginterferón alfa 2a + ribavirínom počas 12 týždňov, po ktorých nasledovalo 12 alebo 36 ďalších týždňov s peginterferónom alfa 2a + ribavirín (pozri tabuľky 17 a 18). Osemdesiatosem (n = 93) pacientov bolo na HIV liečbe, najčastejšie s 2 NRTIs + raltegravir. Medián východiskového počtu buniek CD4+ u pacientov na vysoko aktívnej antivírusovej liečbe (HAART) bol 561×10^6 buniek/ml (rozsah: 275-1 407 $\times 10^6$ buniek/ml).

Tabuľka 22 znázorňuje podiely odpovedí u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 koinfikovaných HIV-1.

Tabuľka 22: Výsledok liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 koinfikovaných HIV-1 (štúdia C212)

Výsledok liečby	„Naivní“ pacienti N = 53 % (n/N)	Pacienti s recidívou v minulosti N = 15 % (n/N)	Čiastoční respondenti v minulosti N = 10 % (n/N)	Nuloví respondenti v minulosti N = 28 % (n/N)
SVR12	79 % (42/53) ¹	87 % (13/15)	70 % (7/10)	57 % (16/28) ¹
Výsledok u pacientov bez SVR12				
Zlyhanie počas liečby ²	9 % (5/53)	0 % (0/15)	20 % (2/10)	39 % (11/28)
Virologická recidíva ³	10 % (5/48)	13 % (2/15)	0 % (0/7)	12 % (2/17)

Miera SVR12 pre vybrané podskupiny				
Skóre fibrózy METAVIR				
F0-2	89 % (24/27)	78 % (7/9)	50 % (1/2)	57 % (4/7)
F3-4	57 % (4/7)	100 % (2/2)	67 % (2/3)	60 % (6/10)
F4	100 % (2/2)	100 % (1/1)	100 % (1/1)	60 % (3/5)
<i>IL28B</i> genotyp				
CC	100 % (15/15)	100 % (7/7)	100 % (1/1)	80 % (4/5)
CT	70 % (19/27)	100 % (6/6)	71 % (5/7)	53 % (10/19)
TT	80 % (8/10)	0 % (0/2)	50 % (1/2)	50 % (2/4)
HCV geno/subtyp a prítomnosť polymorfizmu Q80K u HCV genotypu 1a				
Genotyp 1a	77 % (33/43)	83 % (10/12)	67 % (6/9)	54 % (13/24)
s Q80K	86 % (12/14)	33 % (1/3)	100 % (1/1)	50 % (6/12)
bez Q80K	72 % (21/29)	100 % (9/9)	63 % (5/8)	58 % (7/12)
Genotyp 1b	90 % (9/10)	100 % (3/3)	100 % (1/1)	75 % (3/4)

¹ p < 0,001 v porovnaní s historickou kontrolou peginterferónu alfa a ribavirínu.

² Podiely virologickej recidívy sú vypočítané s denominátorom pacientov s nedetekovateľnou HCV RNA na aktuálnom EOT a s najmenej jedným následným hodnotením HCV RNA. Zahŕňa jedného nulového respondenta v minulosti, ktorý mal recidívu po SVR 12, a u ktorého sa predpokladala opätovná infekcia HCV (na základe fylogenetických analýz).

Osemdesiatdeväť percent (54/61) „naivných“ pacientov a pacientov s recidívou v minulosti bez cirrózy liečených simeprevirom bolo vhodných pre celkovú dĺžku liečby 24 týždňov; u týchto pacientov bol podiel SVR12 87 %.

Spomedzi pacientov liečených simeprevirom, Sedemdesiatjeden percent (37/52) „naivných“ pacientov, 93 % (14/15) pacientov s recidívou v minulosti, 80 % (8/10) čiastočných respondentov v minulosti a 36 % (10/28) nulových respondentov v minulosti liečených simeprevirom malo nedetekovateľnú HCV RNA v 4. týždni. U týchto pacientov bol podiel SVR12 89 %, 93 %, 75 % a 90 %, v tomto poradí.

Dvaja pacienti mali HIV virologické zlyhanie definované ako potvrdená HIV-1 RNA $\geq$ 200 kópií/ml po predchádzajúcej hodnote < 50 kópií/ml; tieto zlyhania sa vyskytli 36 a 48 týždňov po ukončení liečby simeprevirom.

Účinnosť u pacientov infikovaných HCV genotypu 4

V štúdií HPC3011 (RESTORE), pacienti, ktorí neboli doteraz liečení alebo u nich v minulosti zlyhala liečba peg IFN/RBV dostávali simeprevir (150 mg jedenkrát denne) + peginterferón alfa 2a + ribavirín počas 12 týždňov, po ktorých nasledovalo 12 alebo 36 ďalších týždňov s peginterferónom alfa 2a + ribavirín (pozri tabuľky 17 a 18).

Tabuľka 23 znázorňuje podiely odpovedí u pacientov infikovaných HCV genotypu 4.

Tabuľka 23: Výsledok liečby u pacientov infikovaných HCV genotypu 4 (štúdia HPC3011)

Výsledok liečby	„Naivní“ pacienti N = 35 % (n/N)	Pacienti s recidívou v minulosti N = 22 % (n/N)	Čiastoční respondenti v minulosti N = 10 % (n/N)	Nuloví respondenti v minulosti N = 40 % (n/N)
SVR12	83 % (29/35)	86 % (19/22)	60 % (6/10)	40 % (16/40)
Výsledok pre pacientov bez SVR12				
Zlyhanie počas liečby	9 % (3/35)	9 % (2/22)	20 % (2/10)	45 % (18/40)
Virologická recidíva ¹	9 % (3/35)	5 % (1/22)	20 % (2/10)	15 % (6/40)
Miera SVR12 pre vybrané podskupiny				
Skóre fibrózy METAVIR				
F0-2	85 % (22/26)	91 % (10/11)	100 % (5/5)	47 % (8/17)
F3-4	78 % (7/9)	82 % (9/11)	20 % (1/5)	35 % (7/20)
F4	50 % (1/2)	78 % (7/9)	20 % (1/5)	36 % (5/14)

<i>IL28B</i> genotyp				
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)

Podiely virologickej recidívy sú vypočítané s denominátorom pacientov s nedetekovateľnou (alebo nepotvrdenou detekovateľnou) HCV RNA na aktuálnom EOT.

Osemdesiatdeväť percent (51/57) simeprevirom liečených „naivných“ pacientov a pacientov s recidívou v minulosti bolo vhodných pre celkovú liečbu v trvaní 24 týždňov; u týchto pacientov bol podiel SVR12 94 %. Osemdesiat percent (28/35) simeprevirom liečených „naivných“ pacientov, 90 % (18/20) pacientov s recidívou v minulosti, 40 % (4/10) čiastočných respondentov v minulosti a 49 % (19/39) nulových respondentov v minulosti malo nedetekovateľnú HCV RNA v 4. týždni. U týchto pacientov boli podiely SVR12 96 %, 94 %, 100 % a 68 %, v tomto poradí.

Podiely vírusového prielomu boli 24 % (11/45) u pacientov s genotypom 4a, 20 % (5/25) s genotypom 4d a 11 % (4/36) s genotypom 4/iný. Klinický význam tohto rozdielu v podieloch vírusového prielomu nie je známy.

Klinická štúdia skúmajúca QT interval

Účinok simepreviru 150 mg jedenkrát denne a 350 mg jedenkrát denne počas 7 dní na QT interval sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom a pozitívne kontrolovanej (moxifloxacin 400 mg jedenkrát denne), 4-krát prekríženej štúdii u 60 zdravých jedincov. Nepozorovali sa žiadne významné zmeny QTc intervalu ani pri odporúčanej dávke 150 mg jedenkrát denne ani pri supratherapeutickej dávke 350 mg jedenkrát denne.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so simeprevirom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie od 3 do 18 rokov v liečbe chronickej vírusovej hepatitídy C (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti simepreviru sa hodnotili u zdravých dospelých jedincov a u dospelých pacientov infikovaných HCV. Plazmatická expozícia simepreviru (AUC) u pacientov infikovaných HCV bola približne 2- až 3-násobne vyššie v porovnaní so zdravými jedincami. Plazmatická C_{max} a AUC simepreviru boli podobné počas súbežného podávania simepreviru s peginterferónom alfa a ribavirínom v porovnaní s podávaním samotného simepreviru.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť simepreviru po jednorazovej perorálnej 150 mg dávke simepreviru po jedle je 62 %. Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sú zvyčajne dosiahnuté v priebehu 4 až 6 hodín po podaní dávky.

In vitro pokusy s ľudskými Caco-2 bunkami ukázali, že simeprevir je substrátom P-gp.

Vplyv jedla na absorpciu

V porovnaní s užitím nalačno zvýšilo podanie simepreviru spolu s jedlom zdravým jedincom AUC o 61 % po raňajkách s vysokým obsahom tuku a kalórií (928 kcal) a o 69 % po raňajkách s normálnou kalorickou hodnotou (533 kcal) a oddialilo absorpciu o 1 a 1,5 hodiny, v tomto poradí.

Simeprevir sa musí užívať spolu s jedlom (pozri časť 4.2). Druh jedla nemá vplyv na expozíciu simepreviru.

Distribúcia

Simeprevir sa vysoko viaže na plazmatické proteíny (> 99,9 %), primárne na albumín a v menšom rozsahu na alfa-1-kyselý glykoproteín. Väzba na plazmatické proteíny nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne zmenená.

Biotransformácia

Simeprevir sa metabolizuje v pečeni. *In vitro* pokusy s mikrozómami ľudskej pečene ukázali, že simeprevir prechádza primárne oxidačným metabolizmom v hepatálnom CYP3A4 systéme. Nemožno vylúčiť zapojenie CYP2C8 a CYP2C19. Stredne silné alebo silné inhibítory CYP3A4 významne zvyšujú plazmatickú expozíciu simepreviru a stredne silné alebo silné induktory CYP3A4 významne znižujú plazmatickú expozíciu simepreviru. Simeprevir neindukuje CYP1A2 ani CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir nie je klinicky významným inhibítorom enzýmovej aktivity katepsínu A.

In vitro pokusy ukazujú, že simeprevir je substrátom liekových transportérov P-glykoproteínu (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 a OATP2B1. Simeprevir inhibuje vychytávanie transportérov OATP1B1 a NTCP a eflux transportérov P-gp/MDR1, MRP2, BCRP a BSEP. OATP1B1/3 a MRP2 sa zúčastňujú na transporte bilirubínu do a z hepatocytov. Simeprevir neinhibuje OCT2 *in vitro*.

Po jednorazovom perorálnom podaní 200 mg ¹⁴C značeného simepreviru zdravým jedincom zodpovedala väčšina rádioaktivity v plazme (až do 98 %) nezmenenému lieku a malá časť rádioaktivity v plazme súvisela s metabolitmi (žiadny nebol hlavným metabolitom). Metabolity identifikované v stolici sa sformovali prostredníctvom oxidácie na makrocyclický podiel alebo aromatický podiel alebo na oba a prostredníctvom O-demetylácie s následnou oxidáciou.

Eliminácia

Eliminácia simepreviru prebieha prostredníctvom vylučovania žlči. Renálny klírens zohráva nevýznamnú úlohu v jeho eliminácii. Po jednorazovom perorálnom podaní 200 mg ¹⁴C značeného simepreviru zdravým jedincom sa v priemerne 91 % celkovej rádioaktivity objavilo v stolici. Menej ako 1 % podanej dávky sa objavilo v moči. Nezmenený simeprevir v stolici zodpovedal v priemere 31 % podanej dávky.

Terminálny eliminačný polčas simepreviru bol 10 až 13 hodín u zdravých jedincov a 41 hodín u pacientov infikovaných HCV liečených dávkou 200 mg simepreviru.

Linearita/nelinearita

Plazmatická C_{max} a plocha pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) sa zvýšili viac ako úmerne dávke po opakovanom podaní dávok medzi 75 mg a 200 mg jedenkrát denne, s akumuláciou, ktorá sa vyskytla po opakovanom podávaní. Rovnovážny stav sa dosiahol po 7 dňoch dávkovania jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (nad 65 rokov)

Údaje o použití simepreviru u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy (n = 21, vek nad 65 rokov) u pacientov infikovaných HCV liečených simeprevirom nebol vek (18-73 rokov) klinicky významný vplyv na farmakokinetiku simepreviru. Nie je potrebná úprava dávky simepreviru u starších pacientov (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Eliminácia simepreviru obličkami je zanedbateľná. Preto sa neočakáva, že bude mať porucha funkcie obličiek klinicky významný účinok na expozíciu simepreviru.

V porovnaní so zdravými jedincami s normálnou funkciou obličiek (klasifikované podľa Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] eGFR rovnice; eGFR ≥ 80 ml/min), bola priemerná AUC simepreviru v rovnovážnom stave 1,62-násobne vyššia (90 % intervalom spoľahlivosti: 0,73-3,6) u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR pod 30 ml/min). Keďže u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek infikovaných HCV môže byť expozícia zvýšená, odporúča sa opatrnosť, keď sa simeprevir predpisuje týmto pacientom (pozri časť 4.2).

Keďže sa simeprevir vysoko viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že bude výrazne odstránený dialýzou.

Pozri príslušné súhrny charakteristických vlastností liekov užívaných v kombinácii so simeprevirom pre ich použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Simeprevir je primárne metabolizovaný v pečeni.

Plazmatická expozícia simepreviru bola u pacientov infikovaných HCV približne 2- až 3-násobne vyššia v porovnaní s pozorovaním u zdravých jedincov.

V porovnaní so zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene bola priemerná AUC simepreviru v rovnovážnom stave 2,4-násobne vyššia u pacientov neinfikovaných HCV so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) a 5,2-násobne vyššia u pacientov neinfikovaných HCV so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C).

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky simepreviru. Bezpečnosť a účinnosť simepreviru sa nestanovila u pacientov infikovaných HCV so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B alebo C). OLYSIO sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pozri príslušné súhrny charakteristických vlastností liekov užívaných v kombinácii so simeprevirom pre ich použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky na základe pohlavia. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov infikovaných HCV liečených simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom nemalo pohlavie žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku simepreviru.

Telesná hmotnosť

Nie je potrebná úprava dávky na základe telesnej hmotnosti alebo indexu telesnej hmotnosti. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov infikovaných HCV liečených simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom nemajú tieto charakteristiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku simepreviru.

Rasa

Populačné farmakokinetické odhady expozície simepreviru boli porovnateľné medzi beloškými a černoškými/afroamerickými pacientmi infikovanými HCV liečenými simeprevirom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom.

V štúdií fázy 3 uskutočnenej v Číne a Južnej Kórei bola priemerná plazmatická expozícia simepreviru u pacientov ázijského pôvodu infikovaných HCV 2,1-násobne vyššia v porovnaní s pacientmi neázijského pôvodu infikovanými HCV v zlúčenej populácii medzinárodných štúdií fázy 3.

Nie je potrebná úprava dávky na základe rasy.

Pacienti koinfikovaní HIV-1

Farmakokinetické parametre simepreviru boli porovnateľné u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 s koinfekciou HIV-1 alebo bez nej.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika simepreviru sa u detí mladších ako 18 rokov neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U hlodavcov simeprevir spôsobil toxické účinky na pečeň, pankreas a gastrointestinálny systém. Podávanie dávok zvieratám viedlo k podobným (u psov) alebo nižším (u potkanov) expozíciám ako sú expozície pozorované u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg jedenkrát denne. U psov sa simeprevir spájal s reverzibilnou multifokálnou hepatocelulárnou nekrózou so súvisiacim zvýšením ALT, AST,

alkalickej fosfatázy a/alebo bilirubínu. Tento účinok sa pozoroval pri vyšších systémových expozíciách (11-násobok) ako u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg jedenkrát denne.

Simeprevir *in vitro* mal veľmi mierny dráždivý účinok na oči. *In vitro* simeprevir indukoval fototoxickú odpoveď na BALB/c 3T3 fibroblastoch po expozícii UVA pri neprítomnosti alebo prítomnosti proteínových suplementov. Simeprevir nedráždil kožu králikov a nie je pravdepodobné, že spôsobí senzibilizáciu kože.

V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali nežiaduce účinky simepreviru na životné funkcie (srdcové, respiračné a centrálny nervový systém).

Karcinogenita a mutagenita

Simeprevir nebol genotoxický v rade testov *in vitro* a *in vivo*. Štúdie karcinogenity sa so simeprevirom neuskutočnili.

Reprodukčná toxicita

Štúdie na potkanoch neodhalili významné účinky na fertilitu, embryo-fetálny vývoj alebo prenatálny a postnatálny vývoj pri žiadnej z testovaných dávok (zodpovedajúce systémovej expozícii u potkanov podobnej alebo nižšej ako pozorovanej u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg jedenkrát denne). U myši bol hlásený nadpočet rebier a oneskorená osifikácia pri expozíciách 4-násobne vyšších ako sú expozície pozorované u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg jedenkrát denne.

U gravidných potkanov boli koncentrácie simepreviru v placente, fetálnej pečeni a plodu nižšie ako koncentrácie pozorované v krvi. Pri podávaní dojčiacim potkanom bol simeprevir objavený v plazme dojčených potkanov pravdepodobne z dôvodu vylučovania simepreviru prostredníctvom mlieka.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA)

Simeprevir je klasifikovaný ako PBT (perzistentná, biokumulatívna a toxická) látka (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

nátriumlaurylsulfát
magnéziumstearát
koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)

Čierny atrament

čierak (E904)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadný pretláčací blister s polyvinylchlorid/polyetylén/polyvinylidenechlorid (PVC/PE/PVDC) alumínium fóliou v stripoch po 7 kapsúl.

Veľkosti balenia 7 alebo 28 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/924/001 (7 kapsúl)

EU/1/14/924/002 (28 kapsúl)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. máj 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby bolo možné vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu, výskyt ktorého sa spája s použitím lieku Olysio, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky prospektívnej štúdie o bezpečnosti s použitím dát odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov, podľa schváleného protokolu. Záverečná správa štúdie musí byť podaná do:	2. štvrt'roku 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

OLYSIO 150 mg tvrdé kapsuly
simeprevir

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje simprevir sodný, čo zodpovedá 150 mg simpreviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

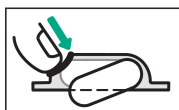
Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.



Stlačte okraj vrečka

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

olysio 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

OLYSIO 150 mg kapsuly
simeprevir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

OLYSIO 150 mg tvrdé kapsuly simeprevir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je OLYSIO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete OLYSIO
3. Ako užívať OLYSIO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať OLYSIO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je OLYSIO a na čo sa používa

Čo je OLYSIO

- OLYSIO obsahuje liečivo „simeprevir“. Účinkuje proti vírusu, ktorý spôsobuje infekčnú hepatitídu C a nazýva sa „vírus hepatitídy C“ (HCV).
- OLYSIO sa nesmie užívať samostatne. OLYSIO sa vždy musí užívať ako súčasť liečebnej procedúry s inými liekmi na liečbu chronickej infekcie hepatitídou C. Preto je veľmi dôležité, aby ste si tiež prečítali písomné informácie pre používateľa príslušných liekov predtým, ako začnete užívať OLYSIO. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o týchto liekoch, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Na čo sa OLYSIO používa

- OLYSIO sa užíva spolu s inými liekmi na liečbu chronickej (dlhodobej) infekčnej hepatitídy C u dospelých.

Ako OLYSIO účinkuje

OLYSIO pomáha pri liečbe hepatitídy C zabránením množeniu HCV. Pri užívaní spolu s inými liekmi na liečbu chronickej infekčnej hepatitídy C, OLYSIO pomáha odstrániť HCV z vášho tela.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete OLYSIO

Neužívajte OLYSIO, ak ste alergický na simprevir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Neužívajte OLYSIO, ak sa vás to týka. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako užijete OLYSIO.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať OLYSIO, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom o svojom zdravotnom stave, obzvlášť ak:

- máte hepatitídu C, ktorá nie je „genotypu 1“ alebo „genotypu 4“;
- ste niekedy užívali akékoľvek lieky na liečbu hepatitídy C;
- máte nejaké ďalšie problémy s pečeňou okrem hepatitídy C;
- máte v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom hepatitídy typu B, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať;
- ste podstúpili alebo sa chystáte na transplantáciu orgánov.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať OLYSIO.

Počas kombinovanej liečby OLYSIOM, povedzte svojmu lekárovi, ak máte nasledovné príznaky, pretože môžu byť prejavom zhoršenia problémov s pečeňou:

- zaznamenáte zožltnutie vašej kože alebo očí
- váš moč je tmavší ako zvyčajne
- zaznamenáte opuch v oblasti žalúdka.

Je to obzvlášť dôležité, ak sú sprevádzané niektorými z nasledovných príznakov:

- nevoľnosť, vracanie alebo strata chuti do jedla
- zmätenosť.

Kombinovaná liečba OLYSIOM so sofosbuvírom môže spôsobiť spomalenie frekvencie srdca (pulzu) spolu s inými príznakmi, keď sa užíva s amiodarónom, liekom používaným na liečbu nepravidelnej frekvencie srdca.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás týka niečo z nasledovného:

- v súčasnosti užívate, alebo ste v minulých mesiacoch užívali liek amiodarón (váš lekár môže zvážiť alternatívne liečby, ak ste užívali tento liek)
- užívate iné lieky na liečbu nepravidelnej frekvencie srdca alebo vysokého tlaku krvi.

Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak užívate OLYSIO so sofosbuvírom a akékoľvek lieky na problémy so srdcom a počas liečby zaznamenáte:

- dýchavičnosť
- točenie hlavy
- búšenie srdca
- mdlobu.

Citlivosť na slnečné svetlo

Keď užívate OLYSIO, môžete byť citlivejší na slnečné svetlo (fotosenzitivita) (informácie o nežiaducich účinkoch, pozri časť 4).

Počas liečby OLYSIOM používajte vhodnú ochranu pred slnkom (ako klobúk, slnečné okuliare a krém na opaľovanie). Vyhnite sa najmä intenzívnemu a predĺženému pobytu na slnku (vrátane solárií). Ak sa u vás počas liečby objaví fotosenzitívna reakcia, ihneď vyhľadajte svojho lekára.

Vyrážka

Počas liečby s OLYSIOM sa u vás môže vyskytnúť vyrážka. Vyrážka sa môže stať závažnou. Ak sa u vás počas liečby objaví vyrážka, ihneď vyhľadajte svojho lekára.

Krvné testy

Lekár vám bude robiť krvné testy pred začatím liečby a pravidelne počas nej. Tieto krvné testy môžu vášmu lekárovi

- skontrolovať, či je vaša liečba účinná
- skontrolovať funkciu vašej pečene.

Deti a dospelávajúci

OLYSIO sa nesmie používať u detí a dospelávajúcich (mladších ako 18 rokov), pretože v tejto vekovej skupine nebol skúmaný.

Iné lieky a OLYSIO

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že OLYSIO a iné lieky môžu vzájomne na seba pôsobiť.

Obzvlášť oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- digoxín, disopyramid, flekainid, mexiletín, propafenón alebo chinidín (keď sa užíva cez ústa) alebo amiodarón na liečbu nepravidelného tlkotu srdca
- klaritromycín, erytromycín (keď sa užíva cez ústa alebo sa podáva injekčne) alebo telitromycín na liečbu bakteriálnych infekcií
- warfarín a iné podobné lieky, ktoré sa nazývajú antagonisy vitamínu K, ktoré sa používajú na riedenie krvi. Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu krvných testov na kontrolu zrážanlivosti vašej krvi.
- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital alebo fenytoín na prevenciu epileptických záchvatov
- astemizol alebo terfenadín na liečbu alergií
- itraconazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol alebo vorikonazol (keď sa užíva cez ústa alebo sa podáva injekčne) na liečbu plesňových infekcií
- rifabutín, rifampicín alebo rifapentín na liečbu infekcií ako tuberkulóza
- amlodipín, bepridil, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, nisoldipín alebo verapamil (keď sa užíva cez ústa) na zníženie tlaku krvi
- dexametazón (keď sa podáva injekčne alebo sa užíva cez ústa) na liečbu astmy alebo na liečbu zápalových a autoimunitných stavov
- cisaprid na liečbu žalúdočných ťažkostí
- pestrec mariánsky (rastlinný prípravok) na problémy pečene
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok) na liečbu úzkosti alebo depresie
- ledipasvir na liečbu infekcie hepatitídy C
- kobicistat na zvýšenie hladín niektorých liekov používaných na liečbu HIV
- atazanavir, darunavir, delavirdín, efavirenz, etravirín, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapín, ritonavir, sachinavir alebo tipranavir na liečbu infekcie HIV
- atorvastatín, lovastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín alebo simvastatín na zníženie hladín cholesterolu
- cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus na zníženie vašej imunitnej odpovede alebo na zabránenie odvrhnutia transplantovaného orgánu
- sildenafil alebo tadalafil na liečbu „pľúcnej artériovej hypertenzie“
- midazolam alebo triazolam (keď sa užíva cez ústa) k liečbe nespavosti alebo zmiernenie úzkosti

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať OLYSIO.

Ďalej povedzte svojmu lekárovi, ak užívate akékoľvek lieky používané na liečbu nepravidelnej frekvencie srdca alebo vysokého tlaku krvi.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotné ženy nesmú užívať OLYSIO, kým im to výslovne nenariadi lekár.

Keď sa OLYSIO užíva s ribavirínom, prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu pre informácie o tehotenstve. Ribavirín môže poškodiť nenarodené dieťa.

- Ak ste žena, **nesmiete otehotnieť počas liečby a niekoľko mesiacov potom.**
- Ak ste muž, vaša partnerka **nesmie otehotnieť počas vašej liečby a niekoľko mesiacov potom.**

Ak dôjde v tomto období k otehotneniu, musíte ihneď vyhľadať svojho lekára.

Antikoncepcia

Ženy musia používať účinnú metódu kontroly počatia počas liečby OLYSIOM. Keď sa OLYSIO používa s ribavirínom, prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu pre informácie o požiadavkách na antikoncepciu. Vy a váš partner/ka musíte počas liečby a niekoľko mesiacov po nej používať účinnú metódu kontroly počatia.

Dojčenie

Ak dojčíte, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako užijete OLYSIO. Je to dôležité, pretože nie je známe, či môže simprevir prejsť do materského mlieka. Lekár vám poradí, aby ste ukončili dojčenie alebo užívanie lieku OLYSIO, kým dojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kombinovaná liečba OLYSIOM s inými liekmi užívanými na liečbu vašej chronickej infekcie hepatitídou C môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevedzte vodiť ani neobsluhujte stroje, ak je vám na omdlenie alebo máte problém so zrakom. Pozrite si tiež písomné informácie pre používateľa týchto liekov pre informácie o vedení vozidiel a obsluhu strojov.

OLYSIO obsahuje laktózu

OLYSIO obsahuje laktózu (druh cukru). Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré druhy cukrov, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať OLYSIO

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

OLYSIO musíte užívať ako súčasť liečebnej procedúry s inými liekmi na liečbu vašej chronickej infekcie hepatitídou C. Liečba OLYSIOM trvá buď 12 alebo 24 týždňov, ale možno bude potrebné, aby ste ďalšie lieky užívali dlhšie, podľa pokynov svojho lekára. Prečítajte si písomné informácie pre používateľa týchto liekov pre informácie o ich dávkovaní a o tom, ako sa majú užívať.

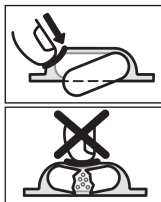
Ako sa užíva

- Odporúčaná dávka lieku OLYSIO je jedna kapsula (150 miligramov) jedenkrát denne.
- Dni týždňa sú vyznačené na blistri – pomôže vám to spomenúť si, že máte užiť kapsulu.
- Snažte sa užiť OLYSIO každý deň v rovnakom čase.
- Vždy užívajte OLYSIO spolu s jedlom. Na druhu jedla nezáleží.
- Liek užívajte cez ústa.
- Kapsulu prehltajte celú.

Ako vybrať kapsulu

Stlačte **okraj** vrecka, aby ste pretlačili kapsulu cez fóliu, podľa toho ako je znázornené.

Netlačte na kapsulu v strede vrecka. Môže to poškodiť alebo zlomiť kapsulu.



Ak bol obal kapsuly porušený alebo otvorený, časť lieku sa mohla stratit' a vy by ste si mali vziať novú kapsulu. Ak je obal kapsuly preliačený alebo ohnutý – bez toho, aby bol porušený alebo otvorený – kapsulu môžete napriek tomu užiť.

Ak užijete viac lieku OLYSIO, ako máte

Ak užijete viac lieku OLYSIO, ako máte, povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť OLYSIO

- Ak do vašej ďalšej dávky zostáva viac ako 12 hodín, užite vynechanú dávku čím skôr spolu s jedlom. Potom pokračujte v užívaní lieku OLYSIO vo zvyčajnom čase.

- Ak do vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, preskočte vynechanú dávku. Potom užite ďalšiu dávku lieku OLYSIO vo zvyčajnom čase.
 - Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý, čo robiť, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať OLYSIO

Neprestaňte užívať OLYSIO, kým vám to lekár nepovie. Ak liek prestanete užívať, nemusí správne účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj OLYSIO môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri **OLYSIU** sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky, keď sa užíva v **kombinácii so sofosbuvírom**:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- svrbenie kože
- kožná vyrážka*
- zápcha
- citlivosť na slnečné svetlo (fotosenzitivita)
- zvýšená hladina „bilirubínu“ v krvi (bilirubín je farbivo tvorené v pečeni).
- * Kožná vyrážka môže postihnúť viac ako 1 z 10 osôb (veľmi časté), keď sa OLYSIO používa v kombinácii so sofosbuvírom počas 24 týždňov.

Pri **OLYSIU** sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky, keď sa užíva v **kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom**:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- pocit nevoľnosti (nauzea)
- svrbenie kože
- kožná vyrážka
- dýchavičnosť.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- zvýšená hladina „bilirubínu“ v krvi (bilirubín je farbivo tvorené v pečeni)*
- citlivosť na slnečné svetlo (fotosenzitivita)
- zápcha.
- * V klinickej štúdii s ázijskými pacientmi z Číny a z Južnej Kórei boli zvýšené hladiny „bilirubínu“ v krvi hlásené u viac ako 1 z 10 osôb (veľmi časté).

Prečítajte si písomné informácie pre používateľa iných liekov používaných na liečbu vašej infekcie hepatitídou C pre vedľajšie účinky hlásené pre tieto lieky.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať OLYSIO

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo OLYSIO obsahuje

- Liečivo je simeprevir. Jedna kapsula obsahuje simeprevir sodný, čo zodpovedá 150 miligramom simepreviru.
- Ďalšie zložky sú natriumlaurylsulfát, magnéziumstearát, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, želatína, oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172) a šelak (E904).

Ako vyzerá OLYSIO a obsah balenia

Tvrdé kapsuly sú biele, s potlačou čiernym atramentom „TMC435 150“.

OLYSIO sa dodáva v pretlačiacich blistroch v stripoch po 7 kapsúl. Na blistrovom stripe sú uvedené dni týždňa.

OLYSIO je dostupný v baleniach s obsahom 7 kapsúl (1 blister) alebo 28 kapsúl (4 blistre).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91093
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

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

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
30-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 612303

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.