

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

OLYSIO 150 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg simeprevirja v obliki natrijevega simeprevirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena kapsula vsebuje 78,4 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Bela želatinska kapsula dolžine približno 22 mm z oznako "TMC 135 150", natisnjeno s črnim barvilom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo OLYSIO je indicirano v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC - chronic hepatitis C) pri odraslih bolnikih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za aktivnost, specifično za genotip virusa hepatitisa C (HCV), glejte poglavji 4.4 in 4.5.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom OLYSIO mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s CHC.

#### Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila OLYSIO je ena 150 mg kapsula enkrat na dan skupaj s hrano.

Zdravilo OLYSIO je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje CHC (glejte poglavje 5.1). Kadar se odločate za zdravilo OLYSIO skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom, je treba bolnike s HCV genotipa 1 pred začetkom zdravljenja testirati na prisotnost polimorfizma NS3 Q80K (glejte poglavje 4.4).

Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom OLYSIO.

Priporočeno(a) zdravilo(a), ki se daje(jo) sočasno in trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo z zdravilom OLYSIO je (so) opisano(i) v preglednicah1 in 2.

**Preglednica 1: Priporočeno trajanje zdravljenja z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem in ribavirinom ali brez ribavirina pri bolnikih s HCV genotipa 1 ali 4**

Populacija bolnikov	Trajanje zdravljenja
Bolniki brez ciroze	12 tednov OLYSIO + sofosbuvir
Bolniki s cirozo <sup>1</sup>	24 tednov OLYSIO + sofosbuvir ali 12 tednov OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin <sup>2</sup>  12 tednov OLYSIO + sofosbuvir (brez ribavirina) se lahko pretehta pri bolnikih z ocenjenim majhnim tveganjem za klinično napredovanje bolezni in možnostmi za kasnejše ponovno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1)

<sup>1</sup> Pred začetkom zdravljenja z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem lahko pri bolnikih s cirozo, okuženih s HCV genotipa 1a razmislite o testiranju na prisotnost polimorfizma Q80K (glejte poglavje 4.4).

<sup>2</sup> Dnevni odmerek ribavirina temelji na telesni masi (< 75 kg = 1.000 mg in ≥ 75 kg = 1.200 mg) in se daje peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

**Preglednica 2: Priporočeno trajanje zdravljenja z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom<sup>1</sup> pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 ali 4**

Populacija bolnikov	Trajanje zdravljenja
Bolniki, ki še niso bili zdravljeni ali so po predhodnem zdravljenju ponovno zboleli <sup>2</sup>	
s cirozo ali brez ciroze, ki niso okuženi tudi s HIV	24 tednov <sup>3</sup>
brez ciroze, ki so okuženi tudi s HIV	Zdravilo OLYSIO je treba uvesti in 12 tednov dajati v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Nato naj bolniki peginterferon alfa in ribavirin prejemajo še dodatnih 12 tednov.
s cirozo, ki so okuženi tudi s HIV	48 tednov <sup>3</sup> Zdravilo OLYSIO je treba uvesti in 12 tednov dajati v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Nato naj bolniki peginterferon alfa in ribavirin prejemajo še dodatnih 36 tednov.
Bolniki z nezadostnim odzivom (vključno z bolniki z delnim odzivom ali brez odziva) <sup>2</sup>	
s cirozo ali brez ciroze ter s sočasno okužbo s HIV ali brez nje	48 tednov <sup>3</sup> Zdravljenje z zdravilom OLYSIO je treba uvesti in 12 tednov dajati v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Nato naj bolniki peginterferon alfa in ribavirin prejemajo še dodatnih 36 tednov.

<sup>1</sup> Kadar se odločate za zdravljenje z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pri bolnikih s HCV genotipa 1a, jih je treba pred uvedbo zdravljenja testirati na prisotnost polimorfizma NS3 Q80K (glejte poglavje 4.4).

<sup>2</sup> Po predhodnem zdravljenju z interferonom (pegiliranim ali nepegiliranim), skupaj z ribavirinom ali brez ribavirina (glejte poglavje 5.1).

<sup>3</sup> Priporočeno trajanje zdravljenja, pod pogojem, da bolnik ne doseže smernic za ukinitvev zdravljenja (glejte preglednico 3).

Smernice za ukinitvev zdravljenja glede na koncentracije RNK virusa hepatitisa C (HCV RNA) po 4, 12 in 24 tednih zdravljenja bolnikov, ki so prejeli zdravilo OLYSIO, peginterferon alfa in ribavirin, so navedene v preglednici 3.

*Ukinitvev zdravljenja pri bolnikih nezadostnim virološkim odzivom*

*Zdravilo OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem*

Smernic za ukinitvev zdravljenja z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem ni.

### Zdravilo OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom

Ker je malo verjetno, da bodo bolniki z nezadostnim virološkim odzivom dosegli trajni virološki odziv (SVR – sustained virologic response), je priporočljivo, da tem bolnikom zdravljenje ukinite. Pražne koncentracije HCV RNK, pri katerih je treba zdravljenje ukiniti, (tj. smernice za ukinitvev zdravljenja), so prikazane v preglednici 3.

**Preglednica 3: Smernice za ukinitvev zdravljenja pri bolnikih z nezadostnim virološkim odzivom v času zdravljenja z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom**

HCV RNK	Ukrep
po 4. tednu zdravljenja: $\geq 25$ i.e./ml	ukinite zdravljenje z zdravilom OLYSIO, peginterferonom alfa in ribavirinom
po 12. tednu zdravljenja: $\geq 25$ i.e./ml <sup>1</sup>	ukinite zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom (zdravljenje z zdravilom OLYSIO je po 12 tednih že zaključeno)
po 24. tednu zdravljenja: $\geq 25$ i.e./ml <sup>1</sup>	ukinite zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom

<sup>1</sup> V primeru izvida koncentracije HCV RNK  $\geq 25$  i.e./ml (po predhodni nezaznavni koncentraciji HCV RNK) je pred odločitvijo za ukinitvev zdravljenja proti virusu hepatitisa C za potrditev izvida priporočljivo ponovno določiti koncentracijo HCV RNK.

#### *Prilagajanje odmerkov ali začasna prekinitvev zdravljenja z zdravilom OLYSIO*

Odmerjanja zdravila OLYSIO se ne sme zmanjšati ali prekinjati, da ne bi prišlo do neuspeha zdravljenja. Če je treba zdravljenje z zdravilom OLYSIO prekiniti zaradi neželenih učinkov ali nezadostnega virološkega odziva v času zdravljenja, zdravila OLYSIO ne smete ponovno uvesti.

#### *Prilagajanje odmerkov ali začasna prekinitvev zdravljenja z zdravili, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom OLYSIO za zdravljenje CHC*

Če se pojavijo neželeni učinki, ki bi bili lahko povežani z uporabo zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom OLYSIO za zdravljenje CHC in zaradi katerih bi bilo treba prilagoditi odmerjanje ali prekiniti zdravljenje s temi zdravili, je treba upoštevati navodila v povzetku glavnih značilnosti zdravila teh zdravil.

Če je zaradi katerega koli vzroka treba prekiniti zdravljenje z zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje CHC v kombinaciji z zdravilom OLYSIO, je treba ukiniti tudi zdravilo OLYSIO. Če se uporablja kombinacija zdravila OLYSIO, sofosbuvir, ribavirin in je potrebno ukiniti ribavirin, se zdravljenje lahko nadaljuje samo z zdravilom OLYSIO in sofosbuvirjem (glejte poglavje 5.1).

#### *Pozabljen odmerek*

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila OLYSIO in to opazi v 12 urah od običajnega časa odmerjanja, mu narocno naj čimprej vzame pozabljeni odmerek zdravila OLYSIO s hrano, naslednji odmerek zdravila OLYSIO pa naj vzame po običajnem razporedu.

Če se bolnik na pozabljeni odmerek zdravila OLYSIO spomni po več kot 12 urah od običajnega časa odmerjanja, naj ne vzame pozabljenega odmerka zdravila OLYSIO, ampak naj nadaljuje z odmerjanjem zdravila OLYSIO skupaj s hrano po običajnem razporedu.

#### *Posobne skupine bolnikov*

##### *Starejši (stari več kot 65 let)*

Podatki o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila OLYSIO pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejeni. Podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila OLYSIO pri bolnikih, starejših od 75 let, ni. Pri starostnikih prilagajanje odmerkov zdravila OLYSIO ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerkov zdravila OLYSIO ni potrebno. Pri posameznikih s hudo okvaro ledvic so opažali povečano izpostavljenost simeprevirju. Zdravila OLYSIO niso proučevali pri bolnikih, okuženih s HCV in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo, vključno z bolniki, ki potrebujejo hemodializo.

Izpostavljenost se lahko poveča pri bolnikih, okuženih s HCV in s hudo okvaro jeter, zato je pri predpisovanju zdravila OLYSIO tem bolnikom priporočljiva previdnost (glejte poglavje 5.2). Glede uporabe zdravil v kombinaciji z zdravilom OLYSIO pri bolnikih z okvaro ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ustreznega zdravila.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) prilagajanje odmerkov zdravila OLYSIO ni potrebno.

Uporaba zdravila OLYSIO pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ni priporočljiva (razreda B ali C po Child-Pughu) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Rasa*

Prilagajanje odmerkov glede na rasno pripadnost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila OLYSIO pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### *Sočasna okužba s HCV/virusom humane imunske pomanjkljivosti-1 (HIV-1)*

Pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 prilagajanje odmerkov zdravila OLYSIO ni potrebno (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Uporaba zdravila OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem: bolnike s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 je treba zdraviti enako dolgo kot bolnike, ki so okuženi samo s HCV.

Uporaba zdravila OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom: bolnike s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 je treba zdraviti enako dolgo kot bolnike, ki so okuženi samo s HCV, razen v primeru bolnikov s sočasno okužbo z obema virusoma in s cirozo: ti bolniki naj po zaključenem 12-tedenskem zdravljenju z zdravilom OLYSIO, peginterferonom alfa in ribavirinom dodatno 36 tednov prejemajo peginterferon alfa in ribavirin (do skupnega trajanja zdravljenja 48 tednov).

Za podatke o medsebojnem delovanju s pomembnimi protiretrovirusnimi zdravili glejte poglavji 4.4 in 4.5.

#### Način uporabe

Zdravilo OLYSIO je treba jemati peroralno enkrat na dan, skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2). Kapsule je treba pogoltniti cele.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Učinkovitosti zdravila OLYSIO niso preučevali pri bolnikih s HCV genotipa 2, 3, 5 ali 6, zato se zdravila OLYSIO pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.1).

Zdravila OLYSIO se ne sme uporabljati v monoterapiji. Zdravilo OLYSIO je treba predpisati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje CHC.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom OLYSIO preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila sočasno predpisanih zdravil. Opozorila in varnostni ukrepi povezani s temi zdravili veljajo tudi za uporabo pri zdravljenju v kombinaciji z zdravilom OLYSIO.

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila OLYSIO za ponovno zdravljenje bolnikov, pri katerih zdravljenje HCV z zaviralci proteaze HCV NS3-4A ni bilo uspešno, ni (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

### Dekompenzacija in odpoved jeter

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so zdravilo OLYSIO prejeli v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom ali v kombinaciji s sofosbuvirjem, poročali o dekompenzaciji in odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri. Vzročno povezavo je težko ugotoviti zaradi osnovne napredovale jetrne bolezni, kljub temu morebitnega tveganja ne moremo izključiti.

Zato je treba pri bolnikih z velikim tveganjem za dekompenzacijo in odpoved jeter spremljati teste delovanja jeter pred in med (kot je klinično indicirano) kombiniranim zdravljenjem z zdravilom OLYSIO.

### Okvara jeter

Uporaba zdravila OLYSIO pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ni priporočljiva (razreda B ali C po Child-Pughu) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

### Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi zdravila OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem in amiodaronom so opazili primere bradikardije. Mehanizem tega pojava ni pojasnjen.

Ti pojavi so lahko življenjsko nevarni, zato se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem, lahko amiodaron uporablja le kadar so druga antiaritična zdravila kontraindicirana ali jih bolnik ne prenaša.

Kadar je potrebno sočasno zdravljenje z amiodaronom, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika ob uvedbi kombiniranega zdravljenja z zdravilom OLYSIO in sofosbuvirjem. Bolnike, z velikim tveganjem za pojav bradikardije je treba 48 ur neprekinjeno spremljati v ustreznem kliničnem okolju. Zaradi dolgega razpolovnega časa izločanja amiodarona, je potrebno tudi ustrezno spremljanje bolnikov, ki so v preteklih mesecih prenehali jemati amiodaron in bodo začeli s kombiniranim zdravljenjem z zdravilom OLYSIO in sofosbuvirjem.

Vse bolnike, ki prejemajo zdravilo OLYSIO in sofosbuvir v kombinaciji z amiodaronom (z ali brez drugih zdravil, ki zmanjšujejo srčno frekvenco) je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka in jim svetovati naj v primeru pojava teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

### Testiranje na prisotnost polimorfizma NS3 Q80K pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1a

#### *Zdravilo OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem*

Pri bolnikih s cirozo, okuženih s HCV genotipa 1a, se lahko pred uvedbo zdravljenja z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem razmisli o testiranju na prisotnost polimorfizma NS3 Q80K (glejte poglavje 5.1).

Prisotnost polimorfizma NS3 Q80K (glejte poglavje 5.1), pri bolnikih s HCV genotipa 1 brez ciroze ni vplivala na učinkovitost simeprevirja v kombinaciji s sofosbuvirjem med priporočenim 12-tedenskim zdravljenjem.

#### *Zdravilo OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom*

Učinkovitost simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom je znatno zmanjšana pri bolnikih, okuženih s hepatitisom C genotipa 1a s polimorfizmom NS3 Q80K na začetku zdravljenja v primerjavi z bolniki, okuženimi s hepatitisom C genotipa 1a brez polimorfizmom NS3 Q80K (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1a se pred zdravljenjem z zdravilom OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom močno priporoča testiranje na prisotnost polimorfizma Q80K. Pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1a in s polimorfizmom Q80K in v primerih kjer testiranje ni možno, je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju.

### Sočasno dajanje z drugimi zdravili proti HCV z neposrednim delovanjem na viruse

Zdravilo OLYSIO se sme dajati sočasno z drugimi zdravili z neposrednim delovanjem na viruse le, če se na podlagi razpoložljivih podatkov oceni, da je korist zdravljenja večja od tveganj. Podatkov, ki bi podprli sočasno uporabo zdravila OLYSIO s telaprevirjem ali boceprevirjem, ni. Za te zaviralce HCV proteaze se predvideva, da so navzkrižno odporni, zato se njihova sočasna uporaba ne priporoča (glejte tudi poglavje 4.5).

### Uporaba zdravila OLYSIO v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Bolniki, ki so bili v kliničnih študijah randomiziranih na simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom so imeli številčno manjšo pogostnost doseganja SVR12, pogostejši virusni preboj in pogostejšo ponovitev bolezni v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s simeprevirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom (glejte poglavje 5.1).

### Nosečnost in kontracepcija

Zdravilo OLYSIO se lahko uporablja med nosečnostjo ali pri ženskah v rodnem obdobju le, kadar koristi opravičujejo tveganja. Bolnice v rodnem obdobju morajo uporabljati učinkovito obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Kontraindikacije in opozorila glede nosečnosti in zahteve po kontracepcije pri uporabi sočasnih zdravil veljajo tudi za zdravljenje v kombinaciji z zdravilom OLYSIO.

Ribavirin lahko povzroča prirojene nepravilnosti in/ali smrt izpostavljenega ploda, zato je treba zelo skrbno preprečevati nosečnost pri bolnicah in partnerkah moških bolnikov (glejte poglavje 4.6).

### Fotosenzitivnost

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom OLYSIO so opažali fotosenzitivnostne reakcije (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom OLYSIO morajo biti bolniki seznanjeni glede tveganja za pojav fotosenzitivnostne reakcije in pomembnosti uporabe ustreznih sredstev za zaščito pred sončnimi žarki. Med zdravljenjem z zdravilom OLYSIO se je treba izogibati prekomernemu izpostavljanju sončni svetlobi in uporabi solarijev. Če se pojavijo fotosenzitivnostne reakcije, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila OLYSIO, bolnika pa spremljati do izboljšanja.

### Izpuščaji

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom OLYSIO so poročali o izpuščaju (glejte poglavje 4.8). Bolnike z blagim do zmernim izpuščajem je treba spremljati glede pojava napredovanja izpuščaja, vključno z razvojem znakov na sluznici ali sistemskih simptomov. Če se pojavi hud izpuščaj je treba zdravljenje z zdravilom OLYSIO in drugimi sočasnimi zdravili za zdravljenje CHC ukiniti, bolnike pa skrbno spremljati dokler simptomi ne izginejo.

### Laboratorijske preiskave med zdravljenjem z zdravilom OLYSIO, peginterferonom alfa in ribavirinom

Koncentracije HCV RNK je treba spremljati v 4. in 12. tednu zdravljenja ter glede na klinične indikacije (glejte tudi smernice glede trajanja in ukinitve zdravljenja v poglavju 4.2). Za spremljanje koncentracije HCV RNK med zdravljenjem je priporočljiva uporaba občutljive kvantitativne metode določanja koncentracije HCV RNK.

Za laboratorijske preiskave, ki jih je treba opraviti pred, med ter po zaključku zdravljenja s peginterferonom alfa in ribavirinom, vključno s hematološkimi in biokemijskimi preiskavami (koncentracije jetrnih encimov in bilirubina) ter test nosečnosti, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila obeh zdravil.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z zdravili, ki zmerno ali močno inducirajo ali zavirajo citokrom P450 3A (CYP3A4), ni priporočljiva, saj lahko bistveno zmanjša oziroma poveča izpostavljenost simeprevirju.

Za interakcije z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

### Sočasna okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

### Bolniki po presaditvi organa

Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s ciklosporinom ni priporočljiva, ker pomembno zveča izpostavljenost simeprevirju (glejte poglavje 4.5).

### Pomožna snov v kapsulah zdravila OLYSIO

Kapsule zdravila OLYSIO vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost simeprevirju

Poglavitni encim, ki sodeluje pri biotransformaciji simeprevirja, je CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Zato lahko zaradi vpliva na CYP3A4 pride do klinično pomembnih učinkov drugih zdravil na farmakokinetiko simeprevirja. Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A4 lahko bistveno poveča izpostavljenost simeprevirju v plazmi, medtem ko lahko sočasna uporaba zmernih ali močnih induktorjev CYP3A4 bistveno zmanjša izpostavljenost simeprevirju v plazmi in zmanjša njegovo učinkovitost (glejte preglednico 4). Zato sočasna uporaba zdravila OLYSIO z učinkovinami, ki zmerno ali močno zavirajo ali inducirajo CYP3A4, ni priporočljiva. Privzem simeprevirja v jetrih je povezan s prenašalcem OATP1B1/3. Zaviralci OATP1B1/3, kot sta eltrombopag ali gemfibrozil, lahko povzročita zvečanje koncentracije simeprevirja v plazmi.

### Zdravila, na katera vpliva simeprevir

Simeprevir blago zavira delovanje CYP1A2 in delovanje CYP3A4 v črevesju, ne vpliva pa na delovanje CYP3A4 v jetrih. Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A4, lahko zveča koncentracijo teh zdravil v plazmi (glejte preglednico 4). Simeprevir *in vivo* ne vpliva na CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6.

Simeprevir zavira prenašalce OATP1B1/3, P-glikoprotein (P-gp) in BCRP. Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z zdravili, ki so substrati prenašalcev OATP1B1/3, P-gp in BCRP, lahko zveča koncentracijo teh zdravil v plazmi (glejte preglednico 4).

### Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom OLYSIO lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR).

### Preglednica interakcij

V preglednici 4 so navedene dokazane in teoretične interakcije med simeprevirjem in izbranimi zdravili (navedena so razmerja geometričnega povprečja najmanjših kvadratov z 90-odstotnim intervalom zaupanja (90% IZ), pri čemer je povečanje ali zvišanje koncentracije označeno z znakom "↑", zmanjšanje ali znižanje z znakom "↓", stanje brez spremembe pa je označeno z znakom "↔"). Interakcijske študije so izvajali pri zdravih odraslih s priporočenim odmerkom 150 mg simeprevirja enkrat na dan, kjer ni navedeno drugače.

### **Preglednica 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje z drugimi zdravili**

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracije zdravil - razmerje povprečja najmanjših kvadratov (90%IZ)	Priporočilo glede sočasne uporabe
<b>ANALEPTIKI</b>		
kofein 150 mg	AUC kofeina 1,26 (1,21-1,32) ↑ C <sub>max</sub> kofeina 1,12 (1,06-1,19) ↔ C <sub>min</sub> kofeina niso preučevali	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.



<b>ANTIARITMIKI</b>		
digoksin 0,25 mg	AUC digoksina 1,39 (1,16-1,67) ↑ C <sub>max</sub> digoksina 1,31 (1,14-1,51) ↑ C <sub>min</sub> digoksina niso preučevali  (zaviranje prenašalca P-gp)	Koncentracije digoksina je treba spremljati in njihove vrednosti uporabiti za titriranje odmerka digoksina do želenega kliničnega učinka.
amiodaron	Niso preučevali. Pri peroralni uporabi je mogoče pričakovati blago zvečanje koncentracije amiodarona.  (zaviranje CYP3A4 v črevesju)  Zaradi zaviranja CYP3A4 z amiodaronom lahko pride do blagega zvečanja koncentracij simeprevirja v plazmi.	<u>Režimi zdravljenja brez sofosbuvirja:</u> Potrebna je previdnost. Pri peroralni uporabi je priporočljivo terapevtsko spremljanje uporabe amiodarona in/ali klinično spremljanje bolnikov (npr. z EKG).  <u>Režimi zdravljenja s sofosbuvirjem:</u> Uporabljati samo, kadar ni druge možnosti. Kadar se amiodaron uporablja v kombinaciji z zdravilom OLYSIO in sofosbuvirjem je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4).
dizopiramid flekainid meksiletin propafenon kinidin	Niso preučevali. Pri peroralni uporabi je mogoče pričakovati blago zvečanje koncentracije navedenih antiaritmikov.  (zaviranje CYP3A4 v črevesju)	Potrebna je previdnost. Pri peroralni uporabi je priporočljivo terapevtsko spremljanje uporabe teh antiaritmikov in/ali klinično spremljanje bolnikov (npr. z EKG).
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
Varfarin in drugi antagonisti vitamina K	10 mg varfarina: AUC S-varfarina 1,04 (1,00-1,07) ↔ C <sub>max</sub> S-varfarina 1,00 (0,94-1,06) ↔ C <sub>min</sub> S-varfarina niso preučevali	Čprav ni pričakovati nobenih sprememb farmakokinetike, se pri vseh antagonistih vitamina K priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so možne spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom OLYSIO.
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (močna indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba navedenih antikonvulzivov z zdravilom OLYSIO ni priporočljiva, saj lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila OLYSIO.

<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
escitalopram 10 mg enkrat na dan	AUC escitaloprama 1,00 (0,97-1,03) ↔ C <sub>max</sub> escitaloprama 1,03 (0,99-1,07) ↔ C <sub>min</sub> escitaloprama 1,00 (0,95-1,05) ↔ AUC simeprevirja 0,75 (0,68-0,83) ↓ C <sub>max</sub> simeprevirja 0,80 (0,71-0,89) ↓ C <sub>min</sub> simeprevirja 0,68 (0,59-0,79) ↓	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ANTIHIISTAMINIKI</b>		
astemizol terfenadin	Niso preučevali. Astemizol in terfenadin lahko povzročata aritmije. Mogoče je blago zvečanje koncentracij navedenih antihistaminikov.  (zaviranje CYP3A4 v črevesju)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z astemizolom ali s terfenadinom ni priporočljiva.
<b>PROTIMIKROBNA ZDRAVILA</b>		
<b>Antibiotiki – makrolidi (sistemska uporaba)</b>		
azitromicin	Niso preučevali. Na osnovi poti izločanja azitromicina se ne pričakuje interakcij med azitromicinom in simeprevirjem.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
eritromicin 500 mg trikrat na dan	AUC eritromicina 1,90 (1,53-2,36) ↑ C <sub>max</sub> eritromicina 1,59 (1,23-2,05) ↑ C <sub>min</sub> eritromicina 3,08 (2,54-3,73) ↑ AUC simeprevirja 7,47 (6,41-8,70) ↑ C <sub>max</sub> simeprevirja 4,53 (3,91-5,25) ↑ C <sub>min</sub> simeprevirja 12,74 (10,19-15,93) ↑  (eritromicin in simeprevir zavirata CYP3A4 in prenašalec P-gp)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s sistemskim eritromicinom ni priporočljiva.
klaritromicin telitromicin	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (močno zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s klaritromicinom ali telitromicinom ni priporočljiva.
<b>Antimikotiki (sistemska uporaba)</b>		
itrakonazol ketokonazol* posakonazol	Niso preučevali. Pričakuje se pomembno zvečanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (močno zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s sistemsko obliko itrakonazola, ketokonazola ali posakonazola ni priporočljiva.
flukonazol vorikonazol	Niso preučevali. Pričakuje se pomembno zvečanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (šibko do zmerno zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s sistemskim flukonazolom ali vorikonazolom ni priporočljiva.
<b>Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami</b>		
bedakilin	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

rifampicin <sup>1</sup> 600 mg enkrat na dan	AUC rifampicina 1,00 (0,93-1,08) ↔ C <sub>max</sub> rifampicina 0,92 (0,80-1,07) ↔ C <sub>min</sub> rifampicina niso preučevali AUC 25-dezacetil-rifampicina 1,24 (1,13-1,36) ↑ C <sub>max</sub> 25-dezacetil-rifampicina 1,08 (0,98-1,19) ↔ C <sub>min</sub> 25-dezacetil-rifampicina niso preučevali AUC simeprevirja 0,52 (0,41-0,67) ↓ C <sub>max</sub> simeprevirja 1,31 (1,03-1,66) ↑ C <sub>min</sub> simeprevirja 0,08 (0,06-0,11) ↓  (indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba rifampicina z zdravilom OLYSIO ni priporočljiva, saj lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila OLYSIO.
rifabutin rifapentin	Niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z rifabutinom ali rifapentinom ni priporočljiva, saj lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila OLYSIO.
<b>ANTITUSIKI</b>		
dekstrometorfan (DXM) 30 mg	AUC dekstrometorfana 1,08 (0,87-1,35) ↑ C <sub>max</sub> dekstrometorfana 1,21 (0,93-1,57) ↑ C <sub>min</sub> dekstrometorfana niso preučevali AUC dekstromorfana 1,09 (1,03-1,15) ↔ C <sub>max</sub> dekstromorfana 1,03 (0,93-1,15) ↔ C <sub>min</sub> dekstromorfana niso preučevali	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV (peroralna uporaba)</b>		
amlodipin bepidil diltiazem felodipin nikardipin nifedipin nisoldipin verapamil	Niso preučevali. Pričakovati je mogoče zvečanje koncentracije peroralnih zaviralcev kalcijevih kanalčkov.  (zaviranje CYP3A4 in prenašalca P-gp v črevesju)  Zaradi blagega zaviranja CYP3A4 z amlodipinom in zmernega zaviranja CYP3A4 z diltiazemom in verapamilom se lahko pričakuje zvečanje koncentracij simeprevirja.	Potrebna je previdnost. Pri peroralnem dajanju teh zaviralcev kalcijevih kanalčkov, se priporoča klinično spremljanje bolnikov.
<b>GLUKOKORTIKOIDI</b>		
deksametazon (sistemski)	Niso preučevali. Pričakovano je zmanjšanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (zmerna indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s sistemsko obliko deksametazona ni priporočljiva, saj lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila OLYSIO.
budezoniid flutikazon metilprednizolon prednizon	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdravili ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA PREBAVILA</b>		
<b>Antacidi</b>		
aluminijev ali magnezijev hidroksid kalcijev karbonat	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdravili ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

<b>Antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub></b>		
cimetidin nizatidin ranitidin	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdravili ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>Propulzivi</b>		
cisaprid	Niso preučevali. Cisaprid lahko povzroča aritmije. Lahko pride do zvečanja koncentracije cisaprida.  (zaviranje CYP3A4 v črevesju)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s cisapridom ni priporočljiva.
<b>Zaviralci protonske črpalke</b>		
omeprazol 40 mg	AUC omeprazola 1,21 (1,00-1,46) ↑ C <sub>max</sub> omeprazola 1,14 (0,93-1,39) ↑ C <sub>min</sub> omeprazola niso preučevali	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
dekslansoprazol esomeprazol lansoprazol pantoprazol rabeprazol	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdravili ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZDRAVILA PROTI OKUŽBI Z VIRUSOM HEPATITISA C</b>		
<b>Protivirusna zdravila</b>		
daklatasvir 60 mg enkrat na dan	AUC daklatasvirja 1,96 (1,84-2,10) ↑ C <sub>max</sub> daklatasvirja 1,50 (1,39-1,62) ↑ C <sub>min</sub> daklatasvirja 2,68 (2,42-2,98) ↑ AUC simeprevirja 1,44 (1,32-1,56) ↑ C <sub>max</sub> simeprevirja 1,39 (1,27-1,52) ↑ C <sub>min</sub> simeprevirja 1,49 (1,33-1,67) ↑	Prilagajanje odmerkov daklatasvirja ali zdravila OLYSIO ni potrebno.
ledipasvir <sup>2</sup> 90 mg enkrat na dan	ledipasvir AUC 1,75 (1,55-1,96) ↑ ledipasvir C <sub>max</sub> 1,64 (1,45-1,86) ↑ ledipasvir C <sub>min</sub> 1,74 (1,55-1,97) ↑ simeprevir AUC 3,05 (2,43-3,84) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 2,34 (1,95-2,81) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 4,69 (3,40-6,47) ↑	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z zdravili, ki vsebujejo ledipasvir, ni priporočljiva.
sofosbuvir <sup>3</sup> 400 mg enkrat na dan	AUC sofosbuvirja 3,16 (2,25-4,44) ↑ C <sub>max</sub> sofosbuvirja 1,91 (1,26-2,90) ↑ C <sub>min</sub> sofosbuvirja niso proučevali AUC GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C <sub>max</sub> GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C <sub>min</sub> GS-331007 niso preučevali AUC simeprevirja 0,94 (0,67-1,33) ↔ C <sub>max</sub> simeprevirja 0,96 (0,71-1,30) ↔ C <sub>min</sub> simeprevirja niso preučevali	Povečanje izpostavljenosti sofosbuvirju, ki so ga opažali v farmakokinetični podštudiji, ni klinično pomembno.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
pegasti badelj ( <i>Silybum marianum</i> )	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s pegastim badljem ni priporočljiva
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, ni priporočljiva, saj lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila OLYSIO.

<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE S HIV</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila – antagonist CCR5</b>		
maravirok	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Pri sočasni uporabi zdravila OLYSIO z maravirokom ni potrebno prilagajati odmerjanja nobenega od obeh zdravil.
<b>Protiretrovirusna zdravila – zaviralec integraze</b>		
raltegravir 400 mg dvakrat na dan	AUC raltegravirja 1,08 (0,85-1,38) ↑ C <sub>max</sub> raltegravirja 1,03 (0,78-1,36) ↔ C <sub>min</sub> raltegravirja 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC simeprevirja 0,89 (0,81-0,98) ↔ C <sub>max</sub> simeprevirja 0,93 (0,85-1,02) ↔ C <sub>min</sub> simeprevirja 0,86 (0,75-0,98) ↓	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
dolutegravir	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdravili ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>Protiretrovirusna zdravila – nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (N(t)RTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	AUC efavirenza 0,90 (0,85-0,95) ↔ C <sub>max</sub> efavirenza 0,97 (0,89-1,06) ↔ C <sub>min</sub> efavirenza 0,87 (0,81-0,93) ↔ AUC simeprevirja 0,29 (0,26-0,33) ↓ C <sub>max</sub> simeprevirja 0,49 (0,44-0,54) ↓ C <sub>min</sub> simeprevirja 0,09 (0,08-0,12) ↓  (indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z efavirenzom ni priporočljiva, saj lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila OLYSIO.
rilpivirin 25 mg enkrat na dan	AUC rilpivirina 1,12 (1,05-1,19) ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina 1,04 (0,95-1,13) ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina 1,25 (1,16-1,35) ↑ AUC simeprevirja 1,06 (0,94-1,19) ↔ C <sub>max</sub> simeprevirja 1,10 (0,97-1,26) ↑ C <sub>min</sub> simeprevirja 0,96 (0,83-1,11) ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
drugi nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (delavirdin, etravirin, nevirapin)	Niso preučevali. Pričakovana je sprememba koncentracije simeprevirja v plazmi.  (indukcija [etravirin in nevirapin] CYP3A4 ali zaviranje [delavirdin] CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z delavirdinom, etravirinom ali nevirapinom ni priporočljiva.
<b>Protiretrovirusna zdravila – nukleozidni ali nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze – (N(t)RTI)</b>		
dizoproksiltenofovirije fumarat 300 mg enkrat na dan	AUC tenofovirja 1,18 (1,13-1,24) ↔ C <sub>max</sub> tenofovirja 1,19 (1,10-1,30) ↑ C <sub>min</sub> tenofovirja 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC simeprevirja 0,86 (0,76-0,98) ↓ C <sub>max</sub> simeprevirja 0,85 (0,73-0,99) ↓ C <sub>min</sub> simeprevirja 0,93 (0,78-1,11) ↓	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
drugi nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zidovudin)	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdravili ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

<b>Protiretrovirusna zdravila – zaviralci proteaze (PI)</b>		
darunavir/ritonavir <sup>4</sup> 800/100 mg enkrat na dan	AUC darunavirja 1,18 (1,11-1,25) ↑ C <sub>max</sub> darunavirja 1,04 (0,99-1,10) ↔ C <sub>min</sub> darunavirja 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC ritonavirja 1,32 (1,25-1,40) ↑ C <sub>max</sub> ritonavirja 1,23 (1,14-1,32) ↑ C <sub>min</sub> ritonavirja 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC simeprevirja 2,59 (2,15-3,11) ↑* C <sub>max</sub> simeprevirja 1,79 (1,55-2,06) ↑* C <sub>min</sub> simeprevirja 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevirja v primerjavi s 150 mg simeprevirja samostojno  (močno zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z darunavirjem oziroma ritonavirjem ni priporočljiva.
ritonavir <sup>1</sup> 100 mg dvakrat na dan	AUC simeprevirja 7,18 (5,63-9,15) ↑ C <sub>max</sub> simeprevirja 4,70 (3,84-5,76) ↑ C <sub>min</sub> simeprevirja 14,35 (10,29-20,01) ↑  (močno zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z ritonavirjem ni priporočljiva.
drugi zaviralci proteaz, okrepljeni z ritonavirjem ali ne (atazanavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)	Niso preučevali. Pričakovana je sprememba koncentracije simeprevirja v plazmi  (indukcija ali zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO s katerikoli zaviralcem proteaze virusa HIV, skupaj z ritonavirjem ali brez njega, ni priporočljiva.
zdravila, ki vsebujejo kobicistat	Niso preučevali. Pričakovano je pomembno zvečanje koncentracije simeprevirja v plazmi.  (močno zaviranje CYP3A4)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, ni priporočljiva.
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA</b>		
rosuvastatin 10 mg	AUC rosuvastatina 2,81 (2,34-3,37) ↑ C <sub>max</sub> rosuvastatina 3,17 (2,57-3,91) ↑ C <sub>min</sub> rosuvastatina niso preučevali  (zaviranje prenašalcev OATP1B1/3, BCRP)	Pri sočasni uporabi z zdravilom OLYSIO previdno titrirajte odmerek rosuvastatina in uporabljajte najnižji odmerek, ki je potreben, pri tem pa spremljajte varnost sočasnega odmerjanja.
pitavastatin pravastatin	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje koncentracij pitavastatina oziroma pravastatina v plazmi.  (zaviranje prenašalca OATP1B1/3)	Pri sočasni uporabi z zdravilom OLYSIO previdno titrirajte odmerek pitavastatina oziroma pravastatina in uporabljajte najnižji odmerek, ki je potreben, pri tem pa spremljajte varnost sočasnega odmerjanja.

atorvastatin 40 mg	AUC atorvastatina 2,12 (1,72-2,62) ↑ C <sub>max</sub> atorvastatina 1,70 (1,42-2,04) ↑ C <sub>min</sub> atorvastatina niso preučevali AUC 2-OH-atorvastatina 2,29 (2,08-2,52) ↑ C <sub>max</sub> 2-OH-atorvastatina 1,98 (1,70-2,31) ↑ C <sub>min</sub> 2-OH-atorvastatina niso preučevali  (zaviranje prenašalca OATP1B1/3 in/ali CYP3A4)  Zaradi zaviranja OATP1B1 z atorvastatinom se lahko pričakuje zvečanje koncentracij simeprevirja.	Pri sočasni uporabi z zdravilom OLYSIO previdno titrirajte odmerek atorvastatina in uporabljajte najnižji odmerek, ki je potreben, pri tem pa spremljajte varnost sočasnega odmerjanja.
simvastatin 40 mg	AUC simvastatina 1,51 (1,32-1,73) ↑ C <sub>max</sub> simvastatina 1,46 (1,17-1,82) ↑ C <sub>min</sub> simvastatina niso preučevali AUC simvastatinske kisline 1,88 (1,63-2,17) ↑ C <sub>max</sub> simvastatinske kisline 3,03 (2,49-3,69) ↑ C <sub>min</sub> simvastatinske kisline niso preučevali  (zaviranje prenašalca OATP1B1 in/ali CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z zdravilom OLYSIO previdno titrirajte odmerek simvastatina in uporabljajte najnižji odmerek, ki je potreben, pri tem pa spremljajte varnost sočasnega odmerjanja.
lovastatin	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje koncentracij lovastatina v plazmi  (zaviranje prenašalca OATP1B1 in/ali CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z zdravilom OLYSIO previdno titrirajte odmerek lovastatina in uporabljajte najnižji odmerek, ki je potreben, pri tem pa spremljajte varnost sočasnega odmerjanja.
fluvastatin	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
etinilestradiol in noretindron 0,035 mg enkrat na dan/1 mg enkrat na dan	AUC etinilestradiola 1,12 (1,05-1,20) ↔ C <sub>max</sub> etinilestradiola 1,18 (1,09-1,27) ↑ C <sub>min</sub> etinilestradiola 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC noretindrona 1,15 (1,08-1,22) ↔ C <sub>max</sub> noretindrona 1,06 (0,99-1,14) ↔ C <sub>min</sub> noretindrona 1,24 (1,13-1,35) ↑	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin 100 mg  odmerek, prilagojen posameznemu bolniku <sup>5</sup>	AUC ciklosporina 1,19 (1,13-1,26) ↑ C <sub>max</sub> ciklosporina 1,16 (1,07-1,26) ↑ C <sub>min</sub> ciklosporina niso preučevali AUC simeprevirja 5,68 (3,58-9,00) ↑ <sup>6</sup> C <sub>max</sub> simeprevirja 4,53 (3,05-6,74) ↑ <sup>6</sup> C <sub>min</sub> simeprevirja niso preučevali <sup>5</sup>  (zaviranje OATP1B1/3, P-gp in CYP3A s ciklosporini)	Sočasna uporaba zdravila OLYSIO in ciklosporina ni priporočljiva.

takrolimus 2 mg  odmerek, prilagojen posameznemu bolniku <sup>5</sup>	AUC takrolimusa 0,83 (0,59-1,16) ↓ C <sub>max</sub> takrolimusa 0,76 (0,65-0,90) ↓ C <sub>min</sub> takrolimusa niso proučevali AUC simeprevirja 1,90 (1,37-2,63) ↑ <sup>7</sup> C <sub>max</sub> simeprevirja 1,85 (1,40-2,46) ↑ <sup>7</sup> C <sub>min</sub> simeprevirja niso proučevali <sup>7</sup>  (zaviranje OATP1B1 s takrolimusom)	Pri sočasni uporabi zdravila OLYSIO in takrolimusa prilagajanje odmerkov ni potrebno. Priporočeno je spremljanje koncentracije takrolimusa v krvi.
sirolimus	Niso preučevali. Lahko pride do blagega zvečanja ali zmanjšanja koncentracije sirolimusa v plazmi.	Priporočeno je spremljanje koncentracije sirolimusa v krvi.
<b>OPIOIDNI ANALGETIKI</b>		
metadon <sup>8</sup> 30-150 mg enkrat na dan, individualno odmerjanje	AUC R(-) metadona 0,99 (0,91-1,09) ↔ C <sub>max</sub> R(-) metadona 1,03 (0,97-1,09) ↔ C <sub>min</sub> R(-) metadona 1,02 (0,93-1,12) ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
buprenorfin nalokson	Niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdravili ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5</b>		
sildenafil tadalafil vardenafil	Niso preučevali. Pričakovati je mogoče blago zvečanje koncentracije zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5.  (zaviranje CYP3A4 v črevesju)  Zaradi šibkega zaviranja OATP1B1 s sildenafilom se lahko pričakuje blago zvečanje koncentracij simeprevirja.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno pri sočasni uporabi zdravila OLYSIO s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom v odmerkih, ki so indicirani za zdravljenje erektilne disfunkcije.  Prilagajanje odmerkov zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 je lahko potrebno pri sočasni uporabi zdravila OLYSIO s sildenafilom ali tadalafilom pri kronični uporabi v odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije. Razmisliti velja o začetku zdravljenja z najnižjim odmerkom zaviralca fosfodiesteraze tipa 5 in zviševanju odmerka po potrebi skupaj z ustreznim kliničnim spremljanjem bolnika.



<b>SEDATIVI/ANKSIOLITIKI</b>		
midazolam <i>peroralni</i> : 0,075 mg/kg <i>intravenski</i> : 0,025 mg/kg	<i>peroralni</i> : AUC midazolama 1,45 (1,35-1,57) ↑ C <sub>max</sub> midazolama 1,31 (1,19-1,45) ↑ C <sub>min</sub> midazolama niso proučevali  <i>intravenski</i> : AUC midazolama 1,10 (0,95-1,26) ↑ C <sub>max</sub> midazolama 0,78 (0,52-1,17) ↓ C <sub>min</sub> midazolama niso proučevali  (šibko zaviranje CYP3A4 v črevesju)	Pri intravenskem vnosu midazolama ni prišlo do spremembe njegove koncentracije v plazmi, ker simeprevir ne zavira encima CYP3A4 v jetrih. Pri peroralnem vnosu tega zdravila z ozkim terapevtskim indeksom in sočasni uporabi zdravila OLYSIO je potrebna previdnost.
triazolam (peroralni)	Niso proučevali. Pričakovati je mogoče blago zvečanje koncentracije triazolama.  (zaviranje CYP3A4 v črevesju)	Pri peroralnem vnosu tega zdravila z ozkim terapevtskim indeksom in sočasni uporabi zdravila OLYSIO je potrebna previdnost.
<b>PSIHOSTIMULANSI</b>		
metilfenidat	Niso proučevali. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Smer puščice (↑ = zvečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni spremembe) za vsak farmakokinetični parameter temelji na 90% intervalu zaupanja za razmerje geometrične sredine, ki je v okviru razpona 0,80 - 1,25 (↔) ali pod (↓) oziroma nad (↑) njim.

- <sup>1</sup> V tej interakcijski študiji so uporabljali večji odmerek simeprevirja od priporočenega, da bi lahko ocenili največji učinek na sočasno uporabljano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje se nanaša na priporočeni odmerek 150 mg simeprevirja enkrat na dan.
  - <sup>2</sup> Medsebojno delovanje med simeprevirjem in tem zdravilom so ocenjevali v farmakokinetični študiji faze 2 pri 20 bolnikih, okuženih s HCV.
  - <sup>3</sup> Primerjava s podatki zgodovinskih kontrol. Medsebojno delovanje med simeprevirjem in tem zdravilom so ocenjevali v farmakokinetični podštudiji v okviru študije faze 2 pri 22 bolnikih, okuženih s HCV.
  - <sup>4</sup> V tej interakcijski študiji so 50 mg simeprevirja v kombinaciji z darunavirjem oziroma ritonavirjem primerjali s 150 mg simeprevirja samostojno.
  - <sup>5</sup> Odmerek, prilagojen posameznemu bolniku, je presojil zdravnik glede na lokalne klinične smernice.
  - <sup>6</sup> Primerjava s podatki zgodovinskih kontrol. Podatki iz študije faze 2 pri 9 bolnikih s presaditvijo jeter, okuženih s HCV.
  - <sup>7</sup> Primerjava s podatki zgodovinskih kontrol. Podatki iz študije faze 2 pri 11 bolnikih s presaditvijo jeter, okuženih s HCV.
  - <sup>8</sup> Medsebojno delovanje med simeprevirjem in tem zdravilom so ocenjevali v farmakokinetični študiji pri odraslih, odvisnih od opioidov, na tabletalnem metadonskem vzdrževalnem zdravljenju.
- \* ketokonazol: oznaka ATC so ni dodeljena.

#### 4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Pri nosečnicah niso opravili primernih in dobro nadzorovanih študij s simeprevirjem. Rezultati študij pri živalih kažejo učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo OLYSIO se lahko uporablja med nosečnostjo ali pri ženskah v rodnem obdobju le, kadar koristi opravičujejo tveganja. Bolnice v rodnem obdobju morajo uporabljati učinkovito obliko kontracepcije.

Ker je treba zdravilo OLYSIO uporabljati sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje CHC, veljajo kontraindikacije in opozorila pri teh zdravilih tudi za uporabo kombinacije z zdravilom OLYSIO (glejte poglavje 4.3).

Pri vseh živalskih vrstah, ki so bile izpostavljene ribavirinu, so dokazali pomembne teratogene in/ali embriocidne učinke tega zdravila. Bolnice in partnerke bolnikov morajo nadvse skrbno paziti, da ne bi zanosile. Bolnice, ki so v rodni dobi, in bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije v času zdravljenja in po zaključku zdravljenja z ribavirinom še tako dolgo, kot je opredeljeno v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

## Dojenje

Ni znano, ali se simprevir oziroma njegovi presnovki izločajo v materinem mleku. Po odmerjanju doječim podganam so v plazmi dojenih podgan izmerili določeno koncentracijo simprevirja, verjetno zaradi izločanja simprevirja v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom OLYSIO, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

## Plodnost

O vplivu simprevirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. V študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo OLYSIO nima vpliva ali ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kombinirano zdravljenje z zdravilom OLYSIO in drugimi zdravili za zdravljenje CHC, lahko zmanjša bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Glede možnosti vpliva so lasno prejetih zdravil na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila teh zdravil.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Celokupni varnostni profil simprevirja temelji na podatkih 530 bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, ki so prejeli simprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem, z ribavirinom ali brez ribavirina (združeni podatki iz klinične študije faze 2 (študija HPC2002) in kliničnih študij faze 3 (HPC3017 in HPC3018)) in na podatkih 1.486 bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, ki so prejeli simprevir (ali placebo) v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom (združeni podatki kliničnih študij faze 2 (študiji C205 in C206) in kliničnih študij faze 3 (študije C208, C216 in HPC3007)).

Varnostni profil simprevirja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 4 in HCV genotipa 1, ki so prejeli simprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, je primerljiv.

### *Simprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem*

Varnostni profil simprevirja v kombinaciji s sofosbuvirjem pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, s cirozo ali brez ciroze, temelji na združenih podatkih iz študije faze 2 (študija HPC2002) in študij faze 3 (študiji HPC3017 in HPC3018), v katere so vključili 472 bolnikov, ki so prejeli simprevir s sofosbuvirjem brez ribavirina (155, 286 in 31 bolnikov je prejelo 8, 12 oziroma 24 tednov zdravljenja) in 108 bolnikov, ki so prejeli simprevir s sofosbuvirjem in ribavirinom (po 54 bolnikov je prejelo 12 oziroma 24 tednov zdravljenja).

Večina poročanih neželenih učinkov je bila stopnje jakosti 1. O stopnji 2 in 3 so poročali pri 3,5% (n = 10), oziroma pri 0,3% (n = 1) bolnikov, ki so 12 tednov prejeli simprevir in sofosbuvir. O neželenih učinkih stopnje 4 niso poročali. Pri bolnikih, ki so 24 tednov prejeli simprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem, o neželenih učinkih stopnje 2 ali 3 niso poročali. Pri 1 bolniku (3,2%) se je pojavil neželeni učinek stopnje 4 ('zvečanje koncentracije bilirubina'). O resnih neželenih učinkih niso poročali.

Najpogosteje poročani neželeni učinki (s pogostostjo  $\geq 5\%$  po 12 ali 24 tednih zdravljenja) so bili izpuščaji, srbenje, zaprtje in fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4).

V 12-tedenski skupini je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinil 1 bolnik (0,3%), v 24-tedenski skupini pa zdravljenja ni prekinil noben bolnik.

### Simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom

Varnostni profil simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, temelji na združenih podatkih iz študij faze 2 in študij faze 3 (študije C205, C206, C208, C216 in HPC3007), v katerih je sodelovalo 924 bolnikov, ki so prejeli 150 mg simeprevirja enkrat na dan 12 tednov in 540 bolnikov, ki so prejeli placebo s peginterferonom alfa in z ribavirinom.

V bazi združenih podatkov o varnosti študij faze 3 je večina neželenih učinkov, poročanih v 12 tednih zdravljenja s simeprevirjem, dosegla stopnjo jakosti 1 do 2. O neželenih učinkih stopnje 3 ali 4 so poročali pri 3,1% bolnikov, ki so prejeli simeprevir skupaj s peginterferonom alfa in z ribavirinom, v primerjavi z 0,5% pri bolnikih, ki so prejeli placebo skupaj s peginterferonom alfa in z ribavirinom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 0,3% bolnikov, ki so prejeli simeprevir (2 fotosenzitivnostna dogodka, ki sta zahtevala hospitalizacijo), in pri nobenem od tistih, ki so prejeli placebo skupaj s peginterferonom alfa in z ribavirinom.

V prvih 12 tednih zdravljenja so najpogosteje (pri  $\geq 5\%$ ) poročali o naslednjih neželenih učinkih: navzea, izpuščaji, srbenje, dispneja, zvečanje koncentracije bilirubina v krvi in fotosenzitivnostna reakcija (glejte poglavje 4.4).

Do prekinitve uporabe simeprevirja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 0,9% bolnikov, ki so prejeli simeprevir skupaj s peginterferonom alfa in z ribavirinom.

#### Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki simeprevirja v kombinaciji s sofosbuvirjem ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, o katerih so poročali pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, so navedeni v preglednici 5. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

**Preglednica 5: Neželeni učinki, ugotovljeni s simeprevirjem v kombinaciji s sofosbuvirjem ali s simeprevirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom<sup>1</sup>**

Organski sistem Kategorija pogostnosti	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin n = 781
	12 tednov n = 286	24 tednov n = 31	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>			
zelo pogosti			dispneja*
<i>Bolezni prebavil:</i>			
zelo pogosti			navzea
pogosti	zaprtje	zaprtje	zaprtje
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>			
pogosti	zvečana koncentracija bilirubina*	zvečana koncentracija bilirubina*	zvečana koncentracija bilirubina*
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>			
zelo pogosti		izpuščaji*	izpuščaji*, srbenje *
pogosti	izpuščaji*, srbenje*, fotosenzitivnostna reakcija*	srbenje*, fotosenzitivnostna reakcija*	fotosenzitivnostna reakcija*

<sup>1</sup> Simeprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem: združene študije HPC2002, HPC3017 in HPC3018 (12 tednov) ali študija HPC2002 (24 tednov); simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa and ribavirinom: združene študije faze 3 C208, C216 in HPC3007 (prvih 12 tednov zdravljenja).

\* Za podrobne podatke glejte spodnje poglavje.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Izpuščaj in srbenje*

Večina primerov izpuščaja in srbenja pri bolnikih, ki so prejeli simeprevir, je bila blagih ali zmernih (stopnje 1 ali 2).

Simeprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem: o izpuščaju in srbenju so poročali pri 8,0% oziroma 8,4% bolnikov, ki so zdravljenje prejeli 12 tednov, v primerjavi z 12,9% oziroma 3,2% bolnikov, ki so zdravljenje prejeli 24 tednov (vse stopnje). O izpuščaju stopnje 3, ki je vodil v prekinitvi zdravljenja, so poročali pri enem bolniku (0,3%; skupina, ki je zdravljenje prejela 12 tednov); pri nobenem bolniku se ni pojavil izpuščaj stopnje 4. Pri nobenem bolniku se ni pojavilo srbenje stopnje 3 ali 4 in noben bolnik ni zaradi srbenja prekinil zdravljenja.

Med 12-tedenskim zdravljenjem s simeprevirjem v kombinaciji s sofosbuvirjem brez ribavirina v študiji HPC2002 so o izpuščaju (skupni termin) poročali pri 10,7% bolnikov v primerjavi z 20,4% bolnikov, ki so 12 tednov prejeli simeprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem in ribavirinom.

Simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom: med 12 tedenskim zdravljenjem s simeprevirjem so o izpuščaju in srbenju poročali pri 21,8% in 21,9% bolnikov, ki so se zdravili s simeprevirjem, v primerjavi s 16,6% in 14,6% bolnikov, ki so se zdravili s placebo (vse stopnje, združeni podatki iz študij faze 3). Izpuščaj ali srbenje stopnje 3 sta se pojavila pri 0,5% oziroma 0,1% bolnikov, ki so prejeli simeprevir. Do prekinitve zdravljenja s simeprevirjem zaradi izpuščaja ali srbenja je prišlo pri 0,8% in 0,1% bolnikov, ki so se zdravili s simeprevirjem, v primerjavi z 0,3% in 0% bolnikov, ki so prejeli placebo.

### *Zvečana koncentracija bilirubina v krvi*

Pri bolnikih, zdravljenih s simeprevirjem, so poročali o zvečanju koncentracije direktnega in indirektnega bilirubina in v večini primerov je bilo zvečanje blago do zmerno. Zvečanje koncentracije bilirubina na večinoma ni bilo povezano z zvečanjem koncentracij jetrnih aminotransferaz, vrednosti pa so se po zaključku zdravljenja normalizirale.

Simeprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem: o 'zvečanju koncentracije bilirubina v krvi' so poročali pri 1,0% bolnikov, ki so zdravljenje prejeli 12 tednov, v primerjavi s 3,2% bolnikov, ki so zdravljenje prejeli 24 tednov (vse stopnje). O 'zvečanju koncentracije bilirubina v krvi' stopnje 2 so poročali pri enem bolniku (0,3%; skupina, ki je zdravljenje prejela 12 tednov). O primerih stopnje 3 niso poročali. Pri enem bolniku (3,3%), ki je prejel zdravljenje 24 tednov, je prišlo do 'zvečanja koncentracije bilirubina v krvi' stopnje 4. Noben bolnik pa ni prekinil zdravljenja zaradi 'zvečanja koncentracije bilirubina v krvi'.

V študiji HPC2002 so o zvečanju koncentracije bilirubina poročali pri 0% bolnikov, ki so 12 tednov prejeli simeprevir in sofosbuvir brez ribavirina, v primerjavi z 9,3% bolnikov, ki so 12 tednov prejeli simeprevir s sofosbuvirjem in ribavirinom.

Simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom: med 12 tedenskim zdravljenjem s simeprevirjem so o zvečanju koncentracije bilirubina v krvi poročali pri 7,4% bolnikov, ki so se zdravili s simeprevirjem, v primerjavi z 2,8% bolnikov, ki so prejeli placebo (vse stopnje, združeni podatki iz študij faze 3). Pri 2% oziroma 0,3% bolnikov, ki so prejeli simeprevir, so poročali o zvečani koncentraciji bilirubina v krvi stopnje 3 oziroma 4 (združeni podatki iz študij faze 3).

Prekinitve zdravljenja s simeprevirjem zaradi zvečanja koncentracije bilirubina v krvi je bila redka (0,1%; n = 1).

### *Fotosenzitivne reakcije*

Simeprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem: o fotosenzitivnih reakcijah so poročali pri 3,1% bolnikov, ki so zdravljenje s simeprevirjem prejeli 12 tednov, v primerjavi s 6,5% bolnikov, ki so zdravljenje prejeli 24 tednov (vse stopnje). Večina fotosenzitivnih reakcij je bila blagih (stopnja 1), o fotosenzitivnih reakcijah stopnje 2 so poročali pri dveh bolnikih (0,7%), ki sta prejela zdravljenje

12 tednov. O fotosenzitivnih reakcijah stopnje 3 ali 4 niso poročali in noben bolnik zdravljenja ni prekinil zaradi fotosenzitivnih reakcij.

V študiji HPC2002 so o fotosenzitivnih reakcijah (skupni termin) po poročali pri 7,1% bolnikov, ki so 12 tednov prejeli simeprevir in sofosbuvir brez ribavirina, v primerjavi s 5,6% bolnikov, ki so 12 tednov prejeli simeprevir s sofosbuvirjem in ribavirinom

Simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom: med 12-tedenskim zdravljenjem s simeprevirjem so o fotosenzitivnih reakcijah poročali pri 4,7% bolnikov, ki so se zdravili s simeprevirjem, v primerjavi z 0,8% bolnikov, zdravljenih s placebom (vse stopnje, združeni podatki iz študij faze 3). Fotosenzitivne reakcije pri bolnikih, ki so prejeli simeprevir, so bile večinoma blage ali zmerne (stopnje 1 ali 2). Pri 0,3% bolnikov, ki so prejeli simeprevir, se je pojavila huda reakcija, ki je vodila v hospitalizacijo (glejte poglavje 4.4).

#### Dispneja

Simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom: Med 12-tedenskim zdravljenjem s simeprevirjem so o dispneji poročali pri 11,8% bolnikov, ki so se zdravili s simeprevirjem, v primerjavi z 7,6% bolnikov, ki so prejeli placebo (vse stopnje, združeni podatki iz študij faze 3). Poročani so bili samo neželeni učinki stopnje 1 in 2, od katerih noben primer ni vodil v prekinitve zdravljenja s katerim koli študijskim zdravilom. Pri bolnikih, starih > 45 let, so o dispneji poročali pri 16,4% bolnikov, ki so se zdravili s simeprevirjem, v primerjavi z 9,1% bolnikov, ki so prejeli placebo (vse stopnje, združeni podatki iz študij faze 3).

#### Srčne aritmije

Pri uporabi zdravila OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem in amiodaronom so opazili primere bradikardije (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

#### Nenormalni laboratorijski izvidi

##### Simeprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem

Z zdravljenjem povzročene nenormalnosti laboratorijskih izvidov amilaze in lipaze so opazili pri bolnikih, zdravljenih s simeprevirjem v kombinaciji s sofosbuvirjem (preglednica 6). Zvečanje koncentracij amilaze in lipaze je bilo prehodno in večinoma blago do zmerno. Zvečanje koncentracij amilaze in lipaze ni bilo povezano s pankreatitisom.

**Preglednica 6: Z zdravljenjem povzročene nenormalnosti laboratorijskih izvidov amilaze in lipaze pri bolnikih, ki so 12 ali 24 tednov prejeli zdravljenje s simeprevirjem v kombinaciji s sofosbuvirjem (12 tednov: združene študije HPC2002, HPC3017 in HPC3018; 24 tednov: študija HPC2002)**

Laboratorijski parameter	Okvir posamezne stopnje toksičnosti po SZO <sup>1</sup>	12 tednov simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 tednov simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
biokemijski parametri			
Amilaza			
stopnja 1	≥ 1,1 do ≤ 1,5 x ZMN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
stopnja 2	> 1,5 do ≤ 2,0 x ZMN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
stopnja 3	> 2,0 do ≤ 5,0 x ZMN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipaza			
stopnja 1	≥ 1,1 do ≤ 1,5 x ZMN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
stopnja 2	> 1,5 to ≤ 3,0 x ZMN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
stopnja 3	> 3,0 to ≤ 5,0 x ZMN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
stopnja 4	> 5,0 x ZMN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> največja stopnja toksičnosti po SZO 1 do 4  
ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

*Simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom*

Koncentracije hemoglobina, število nevtrofilcev oziroma trombocitov se med obema študijskima skupinama niso razlikovale. Z zdravljenjem povzročene nenormalnosti laboratorijskih izvidov, ki so jih z večjo pogostnostjo opazili pri bolnikih, ki so prejeli simeprevir, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, peginterferon alfa in ribavirin, so navedeni v preglednici 7.

**Preglednica 7: Z zdravljenjem povzročene nenormalnosti laboratorijskih izvidov, ki so jih pogosteje opazili pri bolnikih, ki so prejeli simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom (združeni podatki iz študij faze 3: študije C208, C216 in HPC3007; prvih 12 tednov zdravljenja)**

Laboratorijski parameter	Okvir posamezne stopnje toksičnosti po SZO <sup>1</sup>	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)
biokemijski parametri		
alkalna fosfataza		
stopnja 1	≥ 1,25 do ≤ 2,50 x ZMN	25 (3,3%)
stopnja 2	> 2,50 do ≤ 5,00 x ZMN	1 (0,1%)
Hiperbilirubinemija		
stopnja 1	≥ 1,1 do ≤ 1,5 x ZMN	208 (26,7%)
stopnja 2	> 1,5 do ≤ 2,5 x ZMN	143 (18,3%)
stopnja 3	> 2,5 do ≤ 5,0 x ZMN	32 (4,1%)
stopnja 4	> 5,0 x ZMN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> največja stopnja toksičnosti po SZO 1 do 4  
ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti

#### Druge posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom HIV-1*

Varnostni profil simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV genotipa 1n s sočasno okužbo s HIV-1 je primerljiv z varnostnim profilom pri tovrstnih bolnikih, ki niso okuženi s HIV-1

##### *Bolniki azijskega porekla*

Varnostni profil zdravila OLYSIO 150 mg v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom v študiji faze 3 pri bolnikih azijskega porekla na Kitajskem in v Južni Koreji je primerljiv z varnostnim profilom pri bolnikih, ki niso azijskega porekla. Razlika je le v večji pogostnosti dogodkov zvečanja koncentracije bilirubina v krvi (glejte preglednico 8).

**Preglednica 8: 'Zvečanje koncentracije bilirubina v krvi' pri bolnikih azijskega porekla v študiji faze 3 HPC3005 v primerjavi z združenimi podatki študij faze 3 C208, C216 in HPC3007 pri bolnikih, ki so prejeli simeprevir ali placebo v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom (prvih 12 tednov zdravljenja)**

Zvišane koncentracije bilirubina	Študija faze 3 pri bolnikih azijskega porekla		Združeni podatki študij faze 3	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
vse stopnje	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
stopnja 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
stopnja 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
povezane prekinitev	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Med jemanjem simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom zvečanje direktnega in indirektnega bilirubina na splošno ni bilo povezano z zvečanjem koncentracije jetrnih transaminaz. Po koncu zdravljenja so se koncentracije vrnila na normalno raven.

#### *Okvara jeter*

Izpostavljenost simeprevirju se pomembno zviša pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2). Z zvečanjem izpostavljenosti simeprevirju v plazmi so opazili tudi zvišanje koncentracije bilirubina. Zvečanje koncentracije bilirubina ni bilo povezano s pojavom neželenih učinkov na jetrih. Vendar so v obdobju trženja ob zdravljenju z zdravilom Olysio poročali o dekompenzaciji jeter in jetrni odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z napredovalo fibrozo, ki so prejeli simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, so poročali so o večjem pojavu anemije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanje zdravila simeprevirja pri ljudeh je zelo malo. Pri zdravih odraslih osebah, ki so prejele enkratni odmerek do 600 mg ali pa so 5 dni enkrat na dan prejemale odmerke do 400 mg, in pri odraslih bolnikih z okužbo s HCV, ki so 4 tedne prejemali odmerek 200 mg enkrat na dan, so se neželeni učinki ujemale s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah pri uporabi priporočenega odmerka (glejte poglavje 4.8).

Za preveliko odmerjanje zdravila OLYSIO ni specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja zdravila OLYSIO se priporočajo splošni podporni ukrepi in spremljanje klinične slike bolnika.

Simeprevir se obsežno veže na beljakovine, zato ga z dializo po vsej verjetnosti ni mogoče v večji meri odstraniti iz telesa (glejte poglavje 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, protivirusna zdravila z neposrednim delovanjem, oznaka ATC: J05AE14

#### Mehanizem delovanja

Simeprevir je specifičen zaviralec serinske proteaze HCV NS3/4A, ki je bistvena za replikacijo virusa. V biokemičnem testu je simeprevir zaviral proteolitično aktivnost rekombinantnih proteaz HCV NS3/4A genotipa 1a in 1b z medianima vrednostima inhibicijske konstante  $K_i$  0,5 nM in 1,4 nM.

#### Protivirusno delovanje *in vitro*

Mediani vrednosti  $EC_{50}$  in  $EC_{90}$  simeprevirja za replikon virusa hepatitisa C genotipa 1b sta bili 9,4 nM (7,05 ng/ml) in 19 nM (14,25 ng/ml). Himerni replikoni, ki so vsebovali sekvence za NS3, pridobljene pri bolnikih s HCV genotipa 1a in genotipa 1b, ki pred tem še niso prejemali zaviralcev proteaz, so pokazali mediano 1,4-kratno (N = 78) oziroma 0,4-kratno (N = 59) spremembo vrednosti  $EC_{50}$  simeprevirja v primerjavi z referenčnim replikonom genotipa 1b. Pri izolatih genotipa 1a in 1b z izhodiščnim polimorfizmom Q80K je prišlo do mediano 11-kratnega (N = 33) oziroma 8,4-kratnega (N = 2) povečanja  $EC_{50}$  simeprevirja. Mediana vrednost količnika spremembe aktivnosti simeprevirja proti testiranim izhodiščnim izolatom genotipa 2 (N = 4) je bila 25, proti

izolatom genotipa 3 (N = 2) pa 1.014. Mediane vrednosti količnika spremembe aktivnosti simeprevirja proti izhodiščnim izolatom genotipa 4a, genotipa 4 in drugih genotipov 4, so bile 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) oziroma 0,8 (N = 29). Prisotnost 50% človeškega seruma je zmanjšala aktivnost simeprevirja proti replikonu za 2,4-krat. *In vitro* je kombinacija simeprevirja z interferonom, ribavirinom, zaviralci NS5A ali NS5B delovala aditivno ali sinergistično.

#### Protivirusno delovanje *in vivo*

Kratkoročni podatki o zdravljenju s simeprevirjem v monoterapiji v študiji C201 (genotip 1) in C202 (genotip 2, 3, 4, 5 in 6) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg simeprevirja enkrat na dan 7 dni so podani v preglednici 9.

**Preglednica 9: Protivirusno delovanje 200 mg simeprevirja v monoterapiji (študiji C201 in C202)**

genotipe	Srednja (SE) sprememba v HCV RNA na dan 7/8 (log <sub>10</sub> i.e./ml)
genotip 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
genotip 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
genotip 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
genotip 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
genotip 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
genotip 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Odpornost

##### *Odpornost v celični kulturi*

Odpornost na simeprevir so ovrednotili v celicah, ki so vsebovale replikon HCV z genotipom 1a in 1b. Šestindevetdeset odstotkov replikonov genotipa 1, izbranih s simeprevirjem, je vključevalo eno ali več substitucij aminokislin proteaze NS3 na položajih 43, 80, 122, 155, 156 in/ali 168, pri čemer so najbolj pogosto opazili substitucije NS3 na položaju D168 (78%). Odpornost na simeprevir so vrednotili tudi s testiranjem replikona HCV genotipa 1a in 1b s pomočjo mutant s točkovno usmerjeno mutacijo in himernih replikonov, ki vsebujejo sekvence za NS3, pridobljene iz kliničnih izolatov. Substitucije aminokislin NS3 na položajih 43, 80, 122, 155, 156 in 168 so zmanjšale delovanje simeprevirja *in vitro*. Substitucije, kot sta D168V ali A in R155K, običajno zmanjšajo občutljivost simeprevirja *in vitro* (več kot 50-kratno zvečanje EC<sub>50</sub>), medtem ko druge substitucije, kot so Q80K ali R, S122R in D168E, pomenijo *in vitro* nizko stopnjo odpornosti (od 2 do 50-kratno zvečanje EC<sub>50</sub>). Druge substitucije, kot so Q80G ali L in S122G, N ali T, niso zmanjšale delovanje simeprevirja (sprememba EC<sub>50</sub> za ≤ 2-krat). Substitucije aminokislin NS3 na položajih 80, 122, 155 in/ali 168 povzročijo *in vitro* nizko stopnjo odpornosti na simeprevir, če so prisotne samostojno, v kombinaciji pa zmanjšajo delovanje simeprevirja za več kot 50-krat.

##### *Odpornost v kliničnih študijah*

Rezultati analize združenih podatkov bolnikov, ki so prejeli 150 mg simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom in v nadzorovanih študijah faze 2b in faze 3 (študije C205, C206, C208, C216, HPC3007) niso dosegli trajnega virološkega odziva, kažejo da je prišlo do substitucij aminokislin NS3 na položajih 80, 122, 155 in/ali 168 pri 180 od 197 (91%) bolnikov. Najpogosteje je prišlo do substitucij D168V in R155K, bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi mutacijami na teh položajih (preglednica 10). Za večino navedenih substitucij, ki so se pojavile, so s testi replikonov v celičnih kulturah dokazali, da zmanjšujejo delovanje simeprevirja proti HCV.

Pri bolnikih, ki niso dosegli SVR, so opazili vzorec substitucij aminokislin, ki ga je povzročilo zdravljenje s simeprevirjem in je bil specifičen za podtip HCV genotipa 1. Pri bolnikih s HCV genotipa 1a je večinoma prišlo do substitucije R155K samostojno ali v kombinaciji s substitucijami aminokislin NS3 na položajih 80, 122 in/ali 168, medtem ko je pri bolnikih s HCV genotipa 1b najpogosteje prišlo do substitucije D168V (preglednica 10). Pri bolnikih s HCV genotipa 1a, ki so imeli ob izhodišču substitucijo aminokislin Q80K, so ob neuspehu zdravljenja najpogosteje opazili pojav substitucije R155K.



**Preglednica 10: Z zdravljenjem povzročene substitucije aminokislin po združenih podatkih študij faze 2b in faze 3: bolniki, ki niso dosegli SVR s 150 mg odmerkom simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom**

novе substitucije aminokislin v proteinu NS3	vsi genotipi HCV N = 197 % (n)	genotip 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	genotip 1b N = 81 % (n)
katera koli substitucija na položaju NS3 43, 80, 122, 155, 156 ali 168 <sup>2</sup>	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q, D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	manj kot 10%	manj kot 10%	manj kot 10%

<sup>1</sup> Lahko vključuje nekaj bolnikov z virusom hepatitisa C, ki niso genotipa 1a ali 1b.

<sup>2</sup> Samostojno ali v kombinaciji z drugimi substitucijami (vključuje mešanice).

<sup>3</sup> Substitucije, ki so jih opazili samo v kombinacijah z drugimi novimi substitucijami na enem ali več položajih NS3: 80, 122, 155 in/ali 168.

<sup>4</sup> Bolniki z navedenimi kombinacijami so šteli tudi v drugih vrsticah, v katerih so navedene samostojne substitucije. X predstavlja več aminokislin. Druge dvojne in trojne mutacije so opazili manj pogosto.

<sup>5</sup> Pri dveh bolnikih je prišlo do enojne substitucije I170T.

Opozoriti velja na substituciji NS3 na položajih 43 in 156, ki sta *in vitro* zmanjšali aktivnost simeprevirja, pri bolnikih pa ju v času neuspeha zdravljenja niso opazili.

V študiji HPC3011, pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 4, je pri 28 od 32 bolnikov (88%), ki niso dosegli SVR, prišlo do substitucije aminokislin NS3 na položajih 80, 122, 155, 156 in/ali 168 (predvsem substitucije na položaju 168: pri 24 od 32 [75%] bolnikov), podobno kot pri substituciji aminokislin, opaženi pri bolnikih, okuženih z genotipom 1.

V študiji HPC2002, pri bolnikih, okuženih z genotipom 1, ki so se zdravili s simeprevirjem v kombinaciji s sofosbuvirjem in z ribavirinom ali brez ribavirina, je pri 5 od 6 bolnikov (83%) s ponovitvijo bolezni prišlo do substitucije aminokislin R155K ali D168E. Pri večini bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, zdravljenih s simeprevirjem v kombinaciji s sofosbuvirjem (z ribavirinom ali brez ribavirina) 12 ali 24 tednov, ki niso dosegli SVR zaradi viroloških razlogov in so bili za njih na voljo podatki iz sekvenciranja, je prišlo do substitucije aminokislin NS3 na mestu 168 in/ali R155K: 5 od 6 bolnikov v študiji HPC2002, 1 od 3 bolnikov v študiji HPC3017 in 11 od 13 bolnikov v študiji HPC3018. Ena od substitucij aminokislin NS3 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri bolnikih, ki niso dosegli SVR po zdravljenju s simeprevirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom. Substitucije aminokislin NS5B, povezane z odpornostjo na sofosbuvir, pri bolnikih, ki po 12 ali 24 tednih zdravljenja s simeprevirjem v kombinaciji s sofosbuvirjem (z ribavirinom ali brez ribavirina) niso dosegli SVR, niso opazili.

*Trajnost substitucij, ki so povezane z odpornostjo*

Po neuspehu zdravljenja so ocenjevali trajnost substitucij aminokislin NS3, ki povzročajo odpornost na simeprevir.

Rezultati analize združenih podatkov bolnikov, ki so prejeli 150 mg odmerka simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom v nadzorovanih študijah faze 2 in faze 3, kažejo, da variant virusa z odpornostjo na simeprevir, do katere je prišlo med zdravljenjem, ni bilo več mogoče zaznati pri 90 od 180 bolnikov (pri 50%) ob koncu študije po mediano 28 tednih spremljanja bolnikov (od 0 do 70 tednov). Pri 32 od 48 bolnikov (pri 67%), pri katerih je prišlo do enojne

substitucije D168V, in pri 34 od 66 bolnikov (pri 52%), pri katerih je prišlo do enojne substitucije R155K, so bile ob koncu študije koncentracije te variante virusa nezaznavne.

Podatki 3-letne študije spremljanja bolnikov kažejo, da pri bolnikih, ki v predhodnih študijah faze 2 ali faze 3 niso dosegli trajnega virološkega odziva na shemo zdravljenja s simeprevirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, v 86% (37/43) novih mutacij v času neuspeha zdravljenja v prejšnji študiji ni bilo več mogoče zaznati po medianem trajanju spremljanja 180 tednov (od 47 do 230 tednov) (študija HPC3002).

Dolgoročni klinični pomen pojavljanja oziroma vztrajanja substitucij, ki povzročajo odpornost na simeprevir, ni znan.

#### *Vpliv prisotnosti polimorfizma virusa hepatitis C ob izhodišču na odziv na zdravljenje*

Analizirali so podatke, da bi raziskali povezavo med naravnimi substitucijami aminokislin NS3/4A, ki so prisotne že ob izhodišču (kar je polimorfizem), in izidom zdravljenja.

Izhodiščni polimorfizem NS3 na položajih 43, 80, 122, 155, 156, in/ali 168, ki je povezan z zmanjšano aktivnostjo simeprevirja *in vitro*, pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 (n = 2.007, združene študije faze 2 in 3 s simeprevirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom) večinoma ni bil pogost (v 1,3%), z izjemo substitucije Q80K pri bolnikih s HCV genotipa 1a, ki so jo opazili pri 30% bolnikov s HCV genotipa 1a in 0,5% bolnikov s HCV genotipa 1b. V Evropi je bila prevalenca manjša, 19% (73/377) pri bolnikih s HCV genotipa 1a in 0,3% (3/877) pri bolnikih s HCV genotipa 1b.

Pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 4, polimorfizma Q80K niso opazili.

Prisotnost polimorfizma Q80K ob izhodišču je bila povezana z manjšo pogostnostjo doseganja SVR pri bolnikih s HCV genotipa 1a, ki so prejeli simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom (preglednice 19, 21, 22).

#### Navzkrižna odpornost

Za nekatere substitucije aminokislin NS3, do katerih je prišlo v času zdravljenja in so jih odkrili pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah (npr. v študiji R155K) prejeli simeprevir, niso pa dosegli trajnega virološkega odziva, so dokazali, da zmanjšujejo protivirusno aktivnost telaprevirja, boceprevirja in drugih zaviralcev proteaze NS3/4A. Vpliva predhodne izpostavljenosti simeprevirju na učinkovitost nadaljnjega zdravljenja z zaviralci proteaze HCV NS3/4A pri bolnikih, ki niso dosegli SVR, niso dokazali. Klinični podatkov o učinkovitosti simeprevirja pri bolnikih, ki so bili že izpostavljeni zaviralcem proteaze HCV NS3/4A telaprevirju ali boceprevirju, ni.

Navzkrižne odpornosti med zdravili z direktnim delovanjem na viruse z različnimi mehanizmi delovanja ni pričakovati. Raziskovane, na simeprevir odporne variante virusa so ostale občutljive na predstavnike nukleozidnih in nenukleozidnih zaviralcev polimeraz ter na zaviralce NS5A. Variante virusa s substitucijami aminokislin, ki povzročajo zmanjšano občutljivost na zaviralce NS5A (L31F/V, Y93C/H) ter na nukleozidne (S282T) in nenukleozidne zaviralce (C316N, M414I/L, P495A) polimeraz, so ostale občutljive na simeprevir *in vitro*.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Trajni virološki odziv (SVR- sustained virologic response) je bil primarni opazovani dogodek v vseh študijah, opredeljen kot koncentracija HCV RNK manj kot spodnja meja kvantifikacije (LLOQ-lower limit of quantification), zaznavna ali nezaznavna 12 tednov (SVR12) ali 24 tednov (SVR24) po načrtovanem zaključku zdravljenja (študije C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 in HPC3011) ali po dejanskem zaključku zdravljenja (študije HPC2014, HPC3017, HPC3018 in HPC3021) (LLOQ 25 i.e./ml in meja zaznavnosti 15 i.e./ml, razen v študijah HPC2014 in HPC302, kjer sta bili LLOQ in meja zaznavnosti 15 i.e./ml).

Bolniki so imeli kompenzirano bolezen jeter (vključno s cirozo), koncentracijo HCV RNK najmanj 10.000 i.e./ml in histopatološki izvid jetrne biopsije skladen z diagnozo kroničnega hepatitisa C (če je bil na voljo).

#### *Simeprevir v kombinaciji s sofosbuvirjem*

Učinkovitost simeprevirja (150 mg enkrat na dan) kot del režima odmerjanja brez interferona (sofosbuvir, 400 mg enkrat na dan) so ocenili pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 ali 4, ki se predhodno še niso zdravili ali pa so zdravljenje že prejeli (po predhodnem zdravljenju z interferonom) (preglednica 11).

**Preglednica 11: Študije s simeprevirjem in sofosbuvirjem: populacija in povzetek načrta študij**

Študija <sup>1</sup>	Populacija	Število vključenih bolnikov	Povzetek načrta študije
HPC3017 (OPTIMIST-1; faza 3)	genotip 1, predhodno nezdravljeni ali že zdravljeni bolniki <sup>2</sup> , brez ciroze	310	8 ali 12 tednov SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; faza 3)	genotip 1, predhodno nezdravljeni ali že zdravljeni bolniki <sup>2</sup> , s kompenzirano cirozo	103	12 tednov SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; faza 2)	genotip 1, predhodno nezdravljeni bolniki ali bolniki brez odziva <sup>3</sup> , s kompenzirano cirozo ali brez ciroze	167	12 ali 24 tednov SMV + sofosbuvir, brez ribavirina ali z ribavirinom <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; faza 2)	genotip 4, predhodno nezdravljeni ali že zdravljeni bolniki <sup>2</sup> , s kompenzirano cirozo ali brez ciroze	63	<u>Bolniki brez ciroze:</u> 8 ali 12 tednov SMV + sofosbuvir; <u>Bolniki s cirozo:</u> 12 tednov SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; faza 3)	genotip 4, predhodno nezdravljeni ali že zdravljeni bolniki <sup>2</sup> , s kompenzirano cirozo ali brez ciroze	40	12 tednov SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir

<sup>1</sup> Odrte, randomizirane študije, razen študij HPC3018 in HPC3021, ki sta bili enokraki, in študije HPC2014, ki je bila delno randomizirana.

<sup>2</sup> Vključuje bolnike s ponovitvijo bolezni, bolnike z delnim odzivom ali brez odziva na predhodno zdravljenje z interferonom (pegiliranim ali nepegiliranim), z ribavirinom ali brez ribavirina.

<sup>3</sup> Predhodno zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom.

<sup>4</sup> Odmerjanje ribavirina glede na telesno maso, dvakrat na dan, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

#### *Učinkovitost pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1*

V študijah HPC3017 (OPTIMIST-1) in HPC3018 (OPTIMIST-2) so bolniki prejeli simeprevir + sofosbuvir 8 tednov (samo študija HPC3017) ali 12 tednov (HPC3017 in HPC3018) (glejte preglednico 11). V študijo HPC3017 so vključili bolnike brez ciroze, v študijo HPC3018 pa bolnike s cirozo (preglednica 12).

**Preglednica 12: Demografske in izhodiščne značilnosti (študiji HPC3017 in HPC3018)**

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Starost (leta)		
mediana (razpon)	56 (19-70)	58 (29-69)
% nad 65 let	6%	6%
Moški	55%	81%
Rasa		
belci	80%	81%
črna rasa/afroameričani	18%	19%

Latinoameričani	16%	16%
ITM $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	34%	40%
Mediane izhodiščne koncentracije HCV RNA (log <sub>10</sub> i.e./ml)	6,8	6,8
Prisotnost ciroze		
brez ciroze	100%	0%
s cirozo	0%	100%
Podatki o predhodnem zdravljenju		
predhodno nezdravljeni	70%	49%
predhodno zdravljeni <sup>1</sup>	30%	51%
genotip <i>IL28B</i>		
CC	27%	28%
ne-CC	73%	72%
HCV geno/podtip in prisotnost polimorfizma Q80K ob izhodišču pri HCV genotipa 1a		
HCV genotip 1a	75%	70%
s Q80K	41%	47%
HCV genotip 1b	25%	30%

<sup>1</sup> Vključuje bolnike s ponovitvijo bolezni, bolnike z delnim odzivom ali brez odziva na predhodno zdravljenje z interferonom (pegiliranim ali nepegiliranim), z ribavirinom ali brez ribavirina, in bolnike, ki ne prenešajo interferona.

Celokupna stopnja SVR12 za bolnike brez ciroze, ki so 8 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, je bila 83% (128/155); pri vseh bolnikih, ki niso dosegli SVR12, se je bolezen ponovila (17%; 27/155). Stopnje odziva bolnikov s cirozo ali brez ciroze, ki so 12 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, so prikazane v preglednici 13.

**Preglednica 13: Izid zdravljenja bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, ki so 12 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir (študiji HPC3017 in HPC3018)**

Izid zdravljenja	Bolniki brez ciroze N = 155 % (n/N)	Bolniki s cirozo N = 103 % (n/N)
<b>SVR12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Izid za bolnike brez SVR12</b>		
neuspeh v času zdravljenja <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
ponovitev bolezni <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Stopnje SVR12 za izbrane podskupine</b>		
Podatki o predhodnem zdravljenju		
predhodno nezdravljeni	97% (112/115)	88% (44/50)
predhodno zdravljeni <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno/podtip in prisotnost polimorfizma Q80K ob izhodišču pri HCV genotipa 1a		
genotip 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
s Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
brez Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
genotip 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

<sup>1</sup> Stopnjo SVR12 so primerjali s predhodnimi kontrolami (predhodne stopnje SVR odobrene kombinacije zdravljenja z direktnim delovanjem na viruse s peginterferonom alfa in ribavirinom).

<sup>2</sup> Med 3 bolniki z neuspehom v času zdravljenja sta imela 2 bolnika virusni preboj, en bolnik pa je zdravljenje kmalu zaključil zaradi neželenega učinka.

<sup>3</sup> Pogostnost ponovitve bolezni je izračunana na podlagi imenovalca, ki predstavlja število bolnikov z nezaznavno (ali nepotrjeno zaznavno) koncentracijo HCV RNK ob dejanskem zaključku zdravljenja.

<sup>4</sup> Vključuje bolnike s ponovitvijo bolezni, bolnike z delnim odzivom ali brez odziva na predhodno zdravljenje z interferonom (pegiliranim ali nepegiliranim), z ribavirinom ali brez ribavirina.

## COSMOS

V študiji HPC2002 (COSMOS) so bolniki, ki se niso odzvali na predhodno zdravljenje, z oceno fibroze po klasifikaciji METAVIR F0-F2 ali predhodno nezdravljeni bolniki in bolniki brez odziva na zdravljenje, z oceno fibroze po klasifikaciji METAVIR F3-F4 in kompenzirano boleznijo jeter, 12 ali

24 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, z ribavirinom ali brez ribavirina (glejte preglednico 11). 167 vključenih bolnikov je imelo mediano starost 57 let (razpon 27 do 70 let; 5% starejših od 65 let); 64% je bilo moških, 81% belcev, 19% črne rase ali afroameričanov in 21% latinskoameriške etnične skupine; 37% jih je imelo ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; mediana izhodiščne koncentracije HCV RNK je bila 6,7 log<sub>10</sub> i.e./ml; 75% ni imelo ciroze (ocena fibroze po klasifikaciji METAVIR F0-3), 25% jih je imelo cirozo (ocena fibroze po klasifikaciji METAVIR F4); 78% je bilo okuženih s HCV genotipa 1a, od katerih jih je 45% imelo polimorfizem Q80K ob začetku študije, 22% je bilo okuženih s HCV genotipa 1b, 86% jih je imelo ne-CC *IL28B* alele (CT ali TT), 76% bolnikov se ni odzvalo na predhodno zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom in 24% jih še ni prejelo zdravljenja.

V preglednici 14 so prikazane stopnje odziva bolnikov brez ciroze (ocena po klasifikaciji METAVIR F0-3), ki so 12 tednov prejeli simeprevir +sofosbuvir, z ribavirinom ali brez ribavirina. Podaljšanje zdravljenja na 24 tednov ni zvečalo stopnje odziva v primerjavi z 12-tedenskim zdravljenjem. Uporaba ribavirina in status pred zdravljenjem (predhodno nezdravljeni in bolniki brez odziva na zdravljenje) nista vplivala na izid zdravljenja. Celokupna stopnja SVR12 je bila pri bolnikih, ki so prejeli simeprevir + sofosbuvir, z ribavirinom ali brez ribavirina, podobna. Stopnje odzivov bolnikov s cirozo (ocena po klasifikaciji METAVIR F4), ki so 12 ali 24 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, so prikazane v preglednici 15.

**Preglednica 14: Izid zdravljenja bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, brez ciroze, ki so 12 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, z ribavirinom ali brez ribavirina (študija HPC2002)**

Izid zdravljenja	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Izid zdravljenja pri bolnikih brez SVR12</b>		
neuspeh v času zdravljenja	0% (0/21)	0% (0/43)
ponovitev bolezni <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

<sup>1</sup> Pogostnost ponovitve bolezni je izračunana na podlagi imenovalca, ki predstavlja število bolnikov z nezaznavno koncentracijo HCV RNK ob dejanskem zaključku zdravljenja in z najmanj eno meritvijo koncentracije HCV RNK v času spremljanja po zaključku zdravljenja.

**Preglednica 15: Izidi zdravljenja bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, s cirozo, ki so 12 ali 24 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, z ribavirinom ali brez ribavirina (študija HPC2002)**

Izid zdravljenja	12 tednov		24 tednov	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Izid zdravljenja pri bolnikih brez SVR12</b>				
neuspeh v času zdravljenja <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
ponovitev bolezni <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> En bolnik z neuspehom v času zdravljenja je zdravljenje kmalu zaključil zaradi neželenega učinka.

<sup>2</sup> Pogostnost ponovitve bolezni je izračunana na podlagi imenovalca, ki predstavlja število bolnikov z nezaznavno koncentracijo HCV RNK ob dejanskem zaključku zdravljenja in z najmanj eno meritvijo koncentracije HCV RNK v času spremljanja po zaključku zdravljenja.

#### Učinkovitost pri odraslih, okuženih s HCV genotipa 4

V študiji HPC2014 (OSIRIS) so bolniki 8 tednov (bolniki brez ciroze) ali 12 tednov (bolniki s cirozo ali brez ciroze) prejeli simeprevir + sofosbuvir (glejte preglednico 11). 63 vključenih bolnikov je imelo mediano starost 51 let (razpon 24 do 68 let; z 2% starejših od 65 let); 54% je bilo moških; 43%

je imelo ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; mediana izhodiščne koncentracije HCV RNK je bila 6,01 log<sub>10</sub> i.e./ml; 37% jih je imelo cirozo; 30% je bilo okuženih s HCV genotipa 4a, in 56% okužbo s HCV genotipa 4c ali 4d; 79% jih je imelo ne-CC *IL28B* alele (CT ali TT); 52% bolnikov še ni bilo zdravljenih, in 48% bolnikov je že bilo zdravljenih.

V študiji HPC3021 (PLUTO) so bolniki 12 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir (glejte preglednico 11). 40 vključenih bolnikov je imelo mediano starost 51 let (razpon 29 do 69 let; s 5% starejših od 65 let); 73% je bilo moških; 18% jih je imelo ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; mediana izhodiščne koncentracije HCV RNK je bila 6,35 log<sub>10</sub> i.e./ml; 18% jih je imelo cirozo; 25% bolnikov je bilo okuženih s HCV genotipa 4a in 73% okužbo s HCV genotipa 4d; 85% jih je imelo ne-CC *IL28B* alele (CT ali TT); 33% bolnikov še ni bilo zdravljenih, in 68% bolnikov je že bilo zdravljenih.

Celokupna stopnja SVR12 za bolnike brez ciroze, ki so 8 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, je bila 75% (15/20); pri vseh bolnikih, ki niso dosegli SVR12, se je bolezen ponovila (25%; 5/20). Vsi bolniki s cirozo ali brez ciroze, ki so 12 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir, so dosegli SVR12 (preglednica 16).

**Preglednica 16: Izid zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 4, ki so 12 tednov prejeli simeprevir + sofosbuvir (študiji HPC2014 in HPC3021)**

Izid zdravljenja	študija HPC2014 N = 43 % (n/N)	študija HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
brez ciroze	100% (20/20)	100% (33/33)
s cirozo	100% (23/23)	100% (7/7)

*Simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom*

Učinkovitost simeprevirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom so ocenjevali pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 ali 4, z ali brez sočasne okužbe s HIV-1, ki še niso bili zdravljeni ali pa so zdravljenje že prejeli (po predhodnem zdravljenju na osnovi interferona) (preglednici 17 in 18).

**Preglednica 17: Študije, izvedene s kombinacijo simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: populacija in povzetek načrta študij**

Študija <sup>1</sup>	Populacija	Število vključenih bolnikov	Povzetek načrta študije
C208 - C216 (QUEST-1 in QUEST-2; faza 3)	genotip 1, nezdravljeni bolniki s kompenzirano cirozo ali brez ciroze	785	12 tednov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nato 12 ali 36 tednov peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>kontrolna skupina</u> : 48 tednov placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; faza 3)	genotip 1, bolniki s ponovitvijo bolezni <sup>2</sup> , s kompenzirano cirozo ali brez ciroze	393	
C206 (ASPIRE; faza 2)	genotip 1, že zdravljeni bolniki <sup>4</sup> s kompenzirano cirozo ali brez ciroze	462	12, 24 ali 48 tednov SMV v kombinaciji peg-IFN-alfa + RBV, 48 tednov; <u>kontrolna skupina</u> : 48 tednov placebo + peg-IFN-alfa + RBV

C212 (faza 3)	genotip 1, nezdravljeni ali že zdravljeni bolniki <sup>4</sup> , s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 in kompenzirano cirozo ali brez ciroze	106	<u>nezdravljeni bolniki ali bolniki s ponovitvijo bolezni brez ciroze:</u> 12 tednov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nato 12 ali 36 tednov peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>bolniki brez odziva (z delnim odzivom ali brez odziva) brez ciroze in vsi nezdravljeni ter že zdravljeni bolniki s cirozo:</u> 12 tednov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nato 36 tednov peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; faza 3)	genotip 4, nezdravljeni ali že zdravljeni bolniki <sup>4</sup> s kompenzirano cirozo ali brez ciroze	107	<u>nezdravljeni bolniki ali bolniki s ponovitvijo bolezni:</u> 12 tednov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nato 12 ali 36 tednov peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>bolniki brez odziva (z delnim odzivom ali brez odziva):</u> 12 tednov SMV + peg-IFN-alfa + RBV, nato 36 tednov peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (odmerjanje ribavirina glede na telesno maso, dvakrat na dan, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za ribavirin); SMV = simeprevir.

<sup>1</sup> Dvojno slepa, randomizirana, nadzorovana s placebom, z izjemo študij C212 in HPC3011, ki sta bili odprti študiji z eno skupino.

<sup>2</sup> Ponovitev bolezni po predhodnem zdravljenju na osnovi interferona.

<sup>3</sup> Celokupno trajanje zdravljenja s peg-IFN-alfa in RBV je bilo odvisno od odziva. Načrtovano skupno trajanje zdravljenja HCV je bilo 24 tednov, če so bili doseženi naslednji odzivni, odvisni in v protokolu določeni kriteriji: zaznavna koncentracija HCV RNK < 25 i.e./ml ali nezaznavna po tretjem IN nezaznavna koncentracija HCV RNK po 12. tednu. Za pravočasno ukinitvev zdravljenja s HCV so pri bolnikih z nezadostnim virološkim odzivom uporabili smernice za ukinitvev zdravljenja s HCV.

<sup>4</sup> Vključuje bolnike s ponovitvijo bolezni, bolnike z delnim odzivom ali brez odziva na predhodno zdravljenje z peginterferonom in ribavirinom.

### Preglednica 18: Študije, izvedene s kombinacijo simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: demografske in izhodiščne značilnosti

	Zdrženi podatki študij C208 in C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212 <sup>1</sup> N = 106	HPC3011 N = 107
Starost (leta)					
mediana (razpon)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% več kot 65 let	2%	3%	3%	2%	5%
Moški	56%	66%	67%	85%	79%
Rasa					
belci	91%	94%	93%	82%	72%
crna rasa/afroameričani	7%	3%	5%	14%	28%
azijskega porekla	1%	2%	2%	1%	-
latinoameričani	17%	7%	-	6%	7%
ITM ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Izhodiščne koncentracije HCV RNK > 800,000 i.e./ml	78%	84%	86%	86%	60%
Stopnja fibroze po klasifikaciji METAVIR					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
genotip <i>IL28B</i>					

CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
HCV geno/podtip in prisotnost polimorfizma Q80K ob izhodišču pri HCV genotipa 1					
HCV genotipa 1a	48%	42%	41%	82%	-
s Q80K	34%	31%	27%	34%	-
HCV genotipa 1b	51%	58%	58%	17%	-
HCV genotipa 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
Podatki o predhodnem zdravljenju					
predhodno nezdravljeni	100%	-	-	50%	33%
predhodno zdravljeni <sup>2</sup>	-	-	-	-	-
ponovitev bolezni	-	100%	40%	14%	21%
delni odziv	-	-	35%	9%	0%
brez odziva	-	-	25%	26%	37%

<sup>1</sup> bolniki s sočasno okužbo s HCV/HIV-1

<sup>2</sup> predhodno zdravljeni s peginterferonom alfa in ribavirinom

*Učinkovitost pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1*

V študijah C208(QUEST-1) in C216 (QUEST-2) so predhodno nezdravljeni bolniki 12 tednov prejeli simeprevir (150 mg enkrat na dan) + peginterferon alfa + ribavirin, nato pa dodatnih 12 ali 36 tednov peginterferon alfa + ribavirin (glejte preglednici 17 in 18). V študiji C208 so vsi bolniki prejeli peginterferon alfa-2a; v študiji C216 je 69% bolnikov prejelo peginterferon alfa-2a in 31% peginterferon alfa-2b.

V preglednici 19 so prikazane stopnje posameznih odzivov v času zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, ki predhodno niso bili zdravljeni.

**Preglednica 19: Izid zdravljenja pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 (združeni podatki iz študij C208 in C216)**

Izid zdravljenja	Simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 264 % (n/N)
<b>Celokupen SVR12</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Izid zdravljenja pri bolnikih, ki niso dosegli SVR12</b>		
neuspeh v času zdravljenja	8% (42/521)	33% (87/264)
ponovitev bolezni <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Stopnje SVR za izbrane podskupine</b>		
Stopnja fibroze po klasifikaciji METAVIR		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
genotip HCV		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV geno/podtip in prisotnost polimorfizma Q80K ob izhodišču pri HCV genotipa 1		
genotip 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
s Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
brez Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
genotip 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

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

<sup>2</sup> Pogostnost ponovitve bolezni je izračunana na podlagi imenovalca, ki predstavlja število bolnikov z nezaznavno koncentracijo HCV RNK ob dejanskem zaključku zdravljenja. Vključuje tudi podatke 4 bolnikov, ki so prejeli simeprevir in pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni po doseženem SVR12.



Oseminosemdeset odstotkov (459/521) bolnikov, ki so prejeli simeprevir, je bilo primernih za skupno trajanje zdravljenja 24 tednov, med temi bolniki jih je 88% doseglo SVR12. Devetinsedemdeset odstotkov (404/509) bolnikov, ki so prejeli simeprevir, je imelo po 4 tednih nezaznavno koncentracijo HCV RNK. Med temi bolniki jih je 90% doseglo SVR12. Delež bolnikov, zdravljenih s simeprevirjem, s koncentracijo HCV RNK < 25 i.e./ml, zaznavno po 4 tednih, je bil 14% (70/509), 67% jih je doseglo SVR12.

V združeni analizi študij C208 in C216 je bilo 69% (58/84) bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1a s polimorfizmom Q80K na začetku zdravljenja, zdravljenih s simeprevirjem, primernih za skupno trajanje zdravljenja 24 tednov. Med temi bolniki je bila stopnja SVR12 78%. Petinšestdeset odstotkov (53/81) bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1a s polimorfizmom Q80K, zdravljenih s simeprevirjem je imelo nezaznavno koncentracijo HCV RNK po 4 tednih, med temi bolniki jih je 79% doseglo SVR12.

Deleži bolnikov, ki so dosegli SVR12, so bili statistično značilno večji pri bolnikih, ki so prejeli simeprevir in peginterferon alfa-2a oziroma peginterferon alfa-2b ter ribavirin (88% oziroma 78%) v primerjavi s tovrstnimi deleži pri bolnikih, ki so prejeli placebo in peginterferon alfa-2a oziroma peginterferon alfa-2b ter ribavirin (62% oziroma 42%) (študija C216).

#### Učinkovitost pri predhodno zdravljenih bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1

V študiji HPC3007 (PROMISE) so bolniki s ponovitvijo bolezni po predhodnem zdravljenju na podlagi IFN 12 tednov prejeli simeprevir (150 mg enkrat na dan) + peginterferon alfa-2a + ribavirin, nato pa naslednjih 12 ali 36 tednov peginterferon alfa-2a + ribavirin (glejte preglednici 17 in 18).

V študiji C206 (ASPIRE) so bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje s peg-IFN/RBV ni bilo uspešno, 12, 24 ali 48 tednov prejeli simeprevir (100 mg ali 150 mg enkrat na dan) in 48 tednov peginterferon alfa-2a + ribavirin (glejte preglednici 17 in 18).

V preglednici 20 so prikazane stopnje posameznih odzivov pri že zdravljenih bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1. V preglednici 21 pa so prikazani deleži bolnikov s SVR pri izbranih podskupinah v študiji HPC3007.

**Preglednica 20: Izidi zdravljenja pri že zdravljenih bolnikih<sup>1</sup>, okuženih s HCV genotipa 1 (študiji HPC3007 in C206)**

Izid zdravljenja	Študija HPC3007		Študija C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 tednov % (n/N)	placebo % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
bolniki s ponovitvijo bolezni	79% (206/260) <sup>3</sup>	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
bolniki z delnim odzivom na zdravljenje	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
bolniki brez odziva na zdravljenje	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
<b>Izid zdravljenja pri bolnikih brez SVR12</b>				
Neuspeh v času zdravljenja				
bolniki s ponovitvijo bolezni	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
bolniki z delnim odzivom na zdravljenje	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
bolniki brez odziva na zdravljenje	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Ponovitev bolezni <sup>4</sup>				

bolniki s ponovitvijo bolezni	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
bolniki z delnim odzivom na zdravljenje	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
bolniki brez odziva na zdravljenje	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

<sup>1</sup> predhodno zdravljeni s peginterferonom alfa in ribavirinom

<sup>2</sup> SVR: SVR12 za študijo HPC3007 in SVR24 za študijo C206

<sup>3</sup>  $p < 0,001$

<sup>4</sup> Pogostnost ponovitve bolezni je izračunana na podlagi imenovalca, ki predstavlja število bolnikov z nezaznavno koncentracijo HCV RNK ob dejanskem zaključku zdravljenja in z najmanj eno meritvijo koncentracije HCV RNK v času spremljanja po zaključku zdravljenja. Študija HPC3007: vključuje 5 bolnikov, zdravljenih s simeprevirjem, pri katerih se je bolezen ponovila po SVR12.

### Preglednica 21: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine (študija HPC3007)

Podskupina	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
Stopnja fibroze po klasifikaciji METAVIR		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
genotip <i>IL28B</i>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno/podtip in prisotnost polimorfizma Q80K HCV genotipa 1a		
genotip 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
s Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
brez Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
genotip 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

V študiji HPC3007 je bilo 93% (241/260) bolnikov, ki so prejeli simeprevir, primernih za skupno trajanje zdravljenja 24 tednov. Med temi bolniki jih je 83% doseglo SVR12.

Sedemdeset odstotkov (200/259) bolnikov, ki so prejeli simeprevir, je imelo po 4 tednih nezaznavno koncentracijo HCV RNK. Med temi bolniki jih je 87% doseglo SVR12. Delež bolnikov, zdravljenih s simeprevirjem, s koncentracijo HCV RNK < 25 i.e./ml, zaznavno po 4 tednih, je bil 18% (47/259), 60% jih je doseglo SVR12.

V študiji HPC3007 je bilo 80% (24/30) bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1 s polimorfizmom Q80K na začetku zdravljenja, zdravljenih s simeprevirjem, primernih za skupno trajanje zdravljenja 24 tednov. Med temi bolniki je bila stopnja SVR12 58%. Petinštirideset odstotkov (13/29) bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1a s polimorfizmom Q80K, zdravljenih s simeprevirjem, je imelo nezaznavno koncentracijo HCV RNK po 4 tednih, med temi bolniki jih je 77% doseglo SVR12.

#### Učinkovitost pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 in sočasno okužbo s HIV-1

V študiji C212 so bolniki s sočasno okužbo s HIV-1, ki še niso bili zdravljeni ali pri katerih predhodno zdravljenje s peg-IFN/RBV ni bilo uspešno, 12 tednov prejeli simeprevir (150 mg enkrat na dan) + peginterferon alfa-2a + ribavirin, nato pa naslednjih 12 ali 36 tednov peginterferon alfa-2a + ribavirin (glejte preglednici 17 in 18). Osemindeset odstotkov (n = 93) bolnikov se je zdravilo zaradi okužbe s HIV, najpogosteje z dvema NRTI + raltegravirjem. Pri bolnikih, ki so prejeli visoko aktivno protiretrovirusno zdravljenje (HAART, highly active antiretroviral therapy), je bilo ob izhodišču mediano število celic CD4+  $561 \times 10^6$  celic/ml (od 275 do  $1.407 \times 10^6$  celic/ml).

V preglednici 22 so prikazani stopnje odzivov pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 in s sočasno okužbo s HIV-1.

**Preglednica 22: Izid zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 in s sočasno okužbo s HIV-1 (študija C212)**

Izid zdravljenja	Predhodno nezdravljeni bolniki N = 53 % (n/N)	Bolniki s ponovitvijo bolezni po predhodnem zdravljenju N = 15 % (n/N)	Bolniki z delnim odzivom na predhodno zdravljenje N = 10 % (n/N)	Bolniki brez odziva na predhodno zdravljenje N = 28 % (n/N)
<b>SVR12</b>	79% (42/53) <sup>1</sup>	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) <sup>1</sup>
<b>Rezultati zdravljenja pri bolnikih, ki niso dosegli SVR12</b>				
neuspeh v času zdravljenja	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
ponovitev bolezni <sup>2</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
brez podatkov o SVR12 <sup>5</sup>	2% (1/53)	0% (0/15)	10% (1/10)	0% (0/28)
<b>Stopnje SVR za izbrane podskupine</b>				
Stopnja fibroze po klasifikaciji 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)
genotip <i>IL28B</i>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
HCV geno/podtip in prisotnost polimorfizma Q80K HCV genotip 1a				
genotip 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
s Q80K	86% (12/14)	23% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
brez Q80K	72% (21/29)	33% (1/3)	63% (5/8)	58% (7/12)
genotip 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

<sup>1</sup> p < 0,001 v primerjavi z zgodovinskimi kontrolami, za uporabo peginterferona alfa in ribavirina.

<sup>2</sup> Pogostnost ponovitve bolezni je izračunana na podlagi imenovalca, ki predstavlja število bolnikov z nezaznavno koncentracijo HCV RNK ob dejanskem zaključku zdravljenja in z najmanjšo meritvijo koncentracije HCV RNK v času spremljanja po zaključku zdravljenja. Vključno s podatki enega bolnika, pri katerem ni bilo odziva na predhodnje zdravljenje; po dosegu SVR12 v študiji je prišlo do ponovitve bolezni, in za katerega (na podlagi filogenetske analize) menijo, da je se je ponovno okužil s HCV.

Devetinosemdeset odstotkov (54/61) bolnikov, ki so prejeli simeprevir, niso imeli ciroze in predhodno niso bili zdravljeni, je bilo primernih za 24-tedensko zdravljenje. Med temi bolniki jih je 87% doseglo SVR12.

Enainedeset odstotkov (37/52) bolnikov brez predhodnega zdravljenja, 93% (14/15) bolnikov s ponovitvijo bolezni po predhodnem zdravljenju, 80% (8/10) bolnikov z delnim odzivom na predhodno zdravljenje in 36% (10/28) bolnikov brez odziva na predhodno zdravljenje (vsi navedeni bolniki so prejeli simeprevir) je imelo po 4 tednih nezaznavno koncentracijo HCV RNK. Med temi bolniki jih je 89%, 93%, 75% oziroma 90% doseglo SVR12.

Pri dveh bolnikih je prišlo do HIV virološkega neuspeha zdravljenja, ki je bil opredeljen kot potrjeno zvečanje koncentracije kopij HIV-1 RNK na  $\geq 200$  kopij/ml po predhodno  $< 50$  kopij/ml. Do navedenih dveh neuspehov zdravljenja je prišlo 36 oziroma 48 tednov po zaključku zdravljenja s simeprevirjem.

#### *Učinkovitost pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 4*

V študiji HPC3011 (RESTORE) so še nezdravljeni bolniki ali bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje s peg-IFN/RBV ni bilo uspešno, 12 tednov prejeli simeprevir (150 mg enkrat na dan) + peginterferon alfa-2a + ribavirin, nato pa naslednjih 12 ali 36 tednov peginterferon alfa-2a + ribavirin (glejte preglednici 17 in 18). V preglednici 23 so prikazane stopnje odziva pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 4.

**Preglednica 23: Izidi zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 4 (študija HPC3011)**

Izid zdravljenja <sup>1</sup>	predhodno nezdravljeni bolniki n = 35 % (n/N)	ponovitev bolezni po predhodnem zdravljenju n = 22 % (n/N)	delni odgovor po predhodnem zdravljenju n = 10 % (n/N)	brez odgovora na predhodno zdravljenje n = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Izid zdravljenja pri bolnikih, ki niso dosegli SVR12</b>				
neuspeh v času zdravljenja	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
ponovitev bolezni <sup>3</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>Stopnje SVR za izbrane podskupine</b>				
Stopnja fibroze po klasifikaciji 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)
genotip <i>IL28B</i>				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

<sup>1</sup> Ponovitev bolezni je izračunana na podlagi imenovalca, ki predstavlja število bolnikov z nezaznavno (ali nepotrjeno zaznavno) koncentracijo HCV RNK ob zaključku zdravljenja.

Devetinosemdeset odstotkov (51/57) bolnikov, ki so prejeli simprevir in predhodno še niso bili zdravljeni ali se je po predhodnem zdravljenju bolezen ponovila, je bilo primernih za skupno trajanje zdravljenja 24 tednov. Pri teh bolnikih je bila stopnja SVR12 94%.

Po 4. tednu je imelo nezaznavno koncentracijo HCV RNK 80% (28/35) predhodno nezdravljenih bolnikov, 90% (18/20) bolnikov s ponovitvijo bolezni po predhodnem zdravljenju, 40% (4/10) bolnikov z delnim odzivom na predhodnje zdravljenje in 49% (19/39) bolnikov brez odziva na predhodnje zdravljenje. V prej navedenih skupinah so bile stopnje SVR12 96% pri predhodno nezdravljenih bolnikih, 94% pri bolnikih s ponovitvijo bolezni po predhodnem zdravljenju, 100% pri bolnikih z delnim odzivom na predhodnje zdravljenje in 68% pri bolnikih brez odziva na predhodnje zdravljenje.

Stopnje virusnega preboja so bile 24% (11/45) pri bolnikih z genotipom 4a, 20% (5/25) pri bolnikih z genotipom 4d in 11% (4/36) pri bolnikih z ostalimi podtipi genotipa 4. Klinični pomen razlik v stopnjah virusnega preboja med različnimi podskupinami ni znan.

#### Klinične študije, v katerih so preučevali interval QT

Vpliv 7-dnevnega odmerjanja simeprevirja v odmerku 150 mg enkrat na dan in v odmerku 350 mg enkrat na dan na interval QT so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno nadzorovani (s 400 mg moksifloksacina, enkrat na dan), štirikratno navzkrižni študiji pri 60 zdravih preiskovancih. Pomembnih sprememb intervala QTc niso opazili niti pri priporočenem odmerku 150 mg enkrat na dan niti pri supraterepevtskem odmerku 350 mg enkrat na dan.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s simeprevirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preiskovancih, ki so stari od 3 do manj kot 18 let za zdravljenje kroničnega virusnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti simeprevirja so ocenjevali pri zdravih odraslih in pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV. Izpostavljenost simeprevirju v plazmi (AUC) je bila pri bolnikih, okuženih s HCV;

približno 2- do 3-krat večja kot pri zdravih osebah. Vrednosti  $C_{max}$  in AUC simeprevirja v plazmi so bile pri sočasnem jemanju simeprevirja s peginterferonom alfa in ribavirinom približno enake kot pri jemanju samega simeprevirja.

### Absorpcija

Po zaužitju enkratnega 150 mg odmerka simeprevirja v stanju sitosti je povprečna absolutna biološka uporabnost simeprevirja 62%. Učinkovina doseže najvišjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) praviloma 4 do 6 ur po odmerjanju.

*In vitro* testiranja na človeških celicah Caco-2 so pokazala, da je simeprevir substrat P-glikoproteina (P-gp).

### Vpliv hrane na absorpcijo

V primerjavi z vnosom zdravila brez hrane je pri zdravih osebah odmerjanje simeprevirja skupaj s hrano povečalo AUC za 61% po zaužitju zelo kaloričnega zajtrka (928 kcal) z veliko vsebnostjo maščob, za 69% pa po zaužitju zajtrka z normalnim številom kalorij (533 kcal), pri čemer je prišlo do zakasnitve absorpcije za 1 uro oziroma za 1, 5 ure.

Simeprevir je treba jemati s hrano (glejte poglavje 4.2). Vrsta hrane ne vpliva na zpostavljenost simeprevirju.

### Porazdelitev

Simeprevir se močno veže na beljakovine v plazmi (> 99,9%), največ na albumin in manj na alfa-1-kisli glikoprotein. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ne prihaja do bistvenih sprememb glede vezave na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Simeprevir se presnavlja v jetrih. Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je simeprevir podvržen predvsem oksidativnemu metabolismu s sistemom CYP3A4 v jetrih, ni pa mogoče izključiti tudi vpletenosti encimov CYP2C8 in CYP2C19. Zmerni ali močni zaviralci CYP3A4 pomembno povečajo izpostavljenost simeprevirju v plazmi, zmerni ali močni induktorji CYP3A4 pa pomembno zmanjšajo izpostavljenost simeprevirju v plazmi. Simeprevir *in vitro* ne inducira CYP1A2 ali CYP3A4. Simeprevir ni klinično pomemben zaviralec encimske dejavnosti katepsina A.

Poskusi *in vitro* kažejo, da je simeprevir substrat prenašalcev zdravilnih učinkovin P-glikoproteina (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 in OATP2B1. Simeprevir zavira privzemna prenašalca OATP1B1/3 in NTCP in izlivne prenašalce P-gp/MDR1, MRP2, BCRP in BSEP. Prenašalca OATP1B1/3 in MRP2 sta vpletena tudi v transport bilirubina v hepatocite in iz njih. Simeprevir ne zavira OCT2 *in vitro*.

Po enkratnem peroralnem odmerjanju 200 mg s  $^{14}C$  označenega simeprevirja zdravim osebam je bilo večino (do 98%) radioaktivnosti v plazmi mogoče pripisati nespremenjeni učinkovini, le majhen del radioaktivnosti v plazmi pa izvira iz presnovkov (pri čemer nobeden od njih ni glavni presnovek). Metaboliti, ki so jih odkrili v blatu, so nastali z oksidacijo na makrociklični ali aromatski skupini ali na obelini z O-demetilacijo, ki ji sledi oksidacija.

### Izločanje

Simeprevir se izloča z žolcem. Izločanje učinkovine skozi ledvice je nepomembno. Po enkratnem peroralnem odmerku 200 mg s  $^{14}C$  označenega simeprevirja zdravim osebam so povprečno 91% celotne radioaktivnosti prestregli v blatu. Manj kot 1% danega odmerka so prestregli v urinu. Nespremenjeni simeprevir v blatu je predstavljal povprečno 31% danega odmerka.

Končni razpolovni čas izločanja simeprevirja je 10 do 13 ur pri zdravih osebah in 41 ur pri bolnikih, okuženih s HCV, ki prejema odmerke 200 mg simeprevirja.

### Linearnost/nelinearnost

Po večkratnih odmerkih od 75 mg do 200mg enkrat na dan sta se  $C_{max}$  v plazmi in površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije v plazmi (AUC) povečali bolj kot sorazmerno z odmerkom, ker je pri ponavljanju odmerjanja prišlo do kopičenja. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 7 dneh odmerjanja enkrat na dan.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši (stari več kot 65 let)*

Podatki o uporabi simeprevirja pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejeni. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize bolnikov (n = 21, starost nad 65 let), ki so okuženi s HCV in so prejeli simeprevir, starost (18-73 let) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko simeprevirja. Pri starostnikih ni potrebno prilagajati odmerkov simeprevirja (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Obseg izločanja simeprevirja skozi ledvice je zanemarljiv, zato ni pričakovati, da bi okvara ledvic lahko klinično pomembno vplivala na izpostavljenost simeprevirju.

Povprečna vrednost AUC simeprevirja v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR) manj kot 30 ml/min) za 1,62-krat večja (90% IZ: 0,73-3,6) kot pri zdravih osebah z normalno ledvično funkcijo (opredeljeni s formulo za ocenjeno glomerulno filtracijo po metodi Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] kot eGFR  $\geq$  80 ml/min). Ker se lahko pri bolnikih z okužbo s HCV in hudo okvaro ledvic izpostavljenost poveča, je pri predpisovanju simeprevirja tem bolnikom potrebna previdnost.

Simeprevir se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato ga z dializo po vsej verjetnosti ni mogoče v večji meri odstraniti iz telesa.

Glede uporabe zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji s simeprevirjem pri bolnikih z okvaro ledvic glejte ustrezen Povzetek glavnih značilnosti posameznega zdravila.

#### *Okvara jeter*

Simeprevir se presnavlja predvsem v jetrih.

Pri bolnikih z okužbo s HCV je bila izpostavljenost simeprevirju v plazmi približno 2- do 3-krat večja kot pri zdravih osebah.

V primerjavi z zdravimi osebami z normalnim delovanjem jeter je bila povprečna vrednost AUC simeprevirja v stanju dinamičnega ravnovesja 2,4-krat večja pri osebah brez okužbe s HCV, ki so imele zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughu), in 5,2-krat večja pri osebah brez okužbe s HCV in s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu).

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje odmerkov simeprevirja ni potrebno. Pri bolnikih, okuženih s HCV in z zmerno ali hudo okvaro jeter (razreda B ali C po Child-Pughu), varnosti in učinkovitosti simeprevirja niso ugotovili. Uporaba zdravila OLYSIO pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni priporočljiva (razreda B ali C po Child-Pughu) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Glede uporabe zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji s simeprevirjem pri bolnikih z okvaro jeter glejte ustrezen Povzetek glavnih značilnosti posameznega zdravila.

#### *Spol*

Prilagajanje odmerkov na podlagi spola ni potrebno. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize bolnikov, ki so okuženi s HCV in so prejeli zdravilo simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, spol ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko simeprevirja.

#### *Telesna masa*

Prilagajanje odmerkov na podlagi telesne mase ali indeksa telesne mase ni potrebno. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize bolnikov, ki so okuženi s HCV in so prejeli zdravilo

simeprevir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, navedeni karakteristiki nista klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko simeprevirja.

#### *Rasna pripadnost*

Po ocenah populacijske farmakokinetike je izpostavljenost simeprevirju, pri bolnikih z okužbo s HCV, zdravljenih s simeprevirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom, pri pripadnikih bele ali črne rase oziroma Afroameričanih, primerljiva.

V študiji faze 3, izvedeni na Kitajskem in v Južni Koreji, je bila povprečna izpostavljenost simeprevirju pri bolnikih azijskega porekla, okuženih s HCV, 2,1-krat večja kot pri populaciji bolnikov v združenih globalnih študijah faze 3, okuženimi s HCV, ki niso bili azijskega porekla.

Prilagajanje odmerkov glede na raso ni potrebno.

#### *Bolniki s sočasno okužbo s HIV-1*

Farmakokinetični parametri simeprevirja so pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 s sočasno okužbo s HIV-1 podobni kot pri bolnikih brez sočasne okužbe s HIV-1.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetike simeprevirja niso raziskovali pri otrocih, mlajših od 18 let.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri glodalcih je simeprevir izzval toksične učinke na jetra, pankreas in gastrointestinalni sistem. Odmerjanje pri živalih je pokazalo podobno (psi) ali manjšo (podgane) izpostavljenost kot tisto, ki so jo opazili pri ljudeh pri uporabi priporočenega odmerka 150 mg enkrat na dan.

Pri psih je bil simeprevir povezan z reverzibilno multifokalno hepatocelularno nekrozo in s pridruženimi zvečanji koncentracij alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST), alkalne fosfataze in/ali bilirubina. Ta učinek so opazili pri sistemski izpostavljenosti, ki je 11-krat presegala izpostavljenost pri ljudeh pri uporabi priporočenega odmerka 150 mg enkrat na dan.

Simeprevir je *in vitro* povzročil zelo blago draženje oči. *In vitro* je simeprevir sprožil fototoksičen odziv pri fibroblastih BALB/c 3T3 po izpostavljenosti UVA svetlobi ob dodatku beljakovin ali brez njih. Simeprevir ni dražil kože pri kunčin in verjetno ne povzroča senzitivacije kože.

V študijah na živalih simeprevir ni izkazoval neželenega delovanja na vitalne funkcije (na delovanje srca, dihal in centralnega živčevja).

#### Karcinogenost in mutagenost

V vrsti testov *in vitro* in *in vivo* simeprevir ni bil genotoksičen. Študij karcinogenosti simeprevirja niso izvedli.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Rezultati študij na podganah ne kažejo pomembnega vpliva na plodnost, razvoj zarodka oziroma ploda in na prenatalni ter postnatalni razvoj pri nobenem od testiranih odmerkov (glede na sistemsko izpostavljenost pri podganah, ki je bila podobna ali manjša kot izpostavljenost pri ljudeh pri uporabi priporočenega odmerka 150 mg enkrat na dan). Pri miših so poročali o nadštevilčnih rebrih in zapoznili osifikaciji pri izpostavljenosti, ki je 4-krat presegala izpostavljenost, opazeno pri ljudeh pri uporabi priporočenega odmerka 150 mg enkrat na dan.

Pri brejih podganah je bila koncentracija simeprevirja v placenti, plodovih jetrih in plodu nižja od koncentracije v krvi. Po odmerjanju doječim podganam so v plazmi dojenih podgan izmerili določeno koncentracijo simeprevirja, verjetno zaradi izločanja simeprevirja v mleko.

#### Ocena tveganja za okolje (ERA)

Simeprevir je opredeljen kot snov, ki izpolnjuje kriterije PBT (je obstojen, bioakumulativen in strupen) (glejte poglavje 6.6).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
premreženi natrijev karmelozat  
laktoza monohidrat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanov dioksid (E171)

#### Tiskarsko črnilo

šelak (E904)  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozoren pretisni trak iz polivinilklorida/polietilena/polivinilidenklorida (PVC/PE/PVDC) z aluminijastim pokritjem, skozi katerega se potisne kapsulo. Pretisni trak vsebuje 7 kapsul.

Velikost pakiranja: 7 ali 28 kapsul.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).  
Neuporabljeni odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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



**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. maj 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

### • Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

### • Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Da bi lahko ugotovili ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezanega z zdravilom OLYSIO, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije varnosti s podatki, ugotovljenimi v kohortah natančno določenih skupin bolnikov, dogovorjenih v protokolu. Končno poročilo o študiji mora biti predloženo do:	Q2 2021

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

OLYSIO 150 mg trde kapsule  
simeprevir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje natrijev simprevir v količini, ki ustreza 150 mg simprevirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 trdih kapsul  
28 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba



Pritisnite na rob žepka.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POČUDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Odstranjevanje: glejte navodilo za uporabo.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. POBELENIKI V BRAILLOVI PISAVI**

olysio 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

OLYSIO 150 mg kapsule  
simeprevir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

pon  
tor  
sre  
čet  
pet  
sob  
ned



**B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### OLYSIO 150 mg trde kapsule simeprevir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo OLYSIO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo OLYSIO
3. Kako jemati zdravilo OLYSIO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila OLYSIO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo OLYSIO in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo OLYSIO**

- Zdravilo OLYSIO vsebuje zdravilno učinkovino simprevir. Deluje proti virusu, ki povzroča hepatitis C in ga imenujemo virus hepatitisa C (HCV).
- Zdravila OLYSIO se ne sme uporabljati samostojno. Zdravilo OLYSIO je treba med zdravljenjem vedno jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje kronične okužbe s hepatitisom C. Zato je pomembno, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom OLYSIO preberete tudi navodila za uporabo, priložena drugim zdravilom. Če imate dodatna vprašanja o katerem koli od teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo OLYSIO**

Zdravilo OLYSIO se jemlje skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje kronične (dolgotrajne) okužbe z virusom hepatitisa C pri odraslih bolnikih.

##### **Kako zdravilo OLYSIO deluje**

Zdravilo OLYSIO pomaga zdraviti okužbo z virusom hepatitisa C tako, da preprečuje razmnoževanje HCV. Kadar se zdravilo OLYSIO jemlje z drugimi zdravili za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C pomaga telesu, da odstrani virus hepatitisa C iz telesa.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo OLYSIO**

**Ne jemljite zdravila OLYSIO**, če ste alergični na simprevir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če to velja za vas, ne jemljite zdravila OLYSIO. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila OLYSIO posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **Opozorila in previdnosti ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila OLYSIO, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom o vseh svojih boleznih, še zlasti če:

- imate hepatitis C, ki ni 'genotipa 1' ali 'genotipa 4'
- ste že jemali katero koli zdravilo za zdravljenje hepatitisa C
- imate poleg hepatitisa C tudi druge težave z jetri
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal
- so vam presadili organ ali načrtujete presaditev organa

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom jemanja zdravila OLYSIO posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Obvestite zdravnika, če se med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom OLYSIO pojavijo naslednji simptomi, ki lahko kažejo na poslabšanje jetrne bolezni:

- opazite, da so vaša koža ali oči postali rumeni
- je vaš urin temejši kot običajno
- opazite oteklost trebuha.

To je posebej značilno, če se ob tem pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- siljenje na bruhanje (nauzea), bruhanje ali izguba apetita
- zmedenost.

Pri jemanju zdravila OLYSIO skupaj s sofosbuvirjem in amiodaronom (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma) lahko pride do zmanjšanja srčne frekvenca (pulza).

Povejte zdravniku če:

- trenutno jemljete ali ste v zadnjih mesecih jemali amiodaron (če ste jemali to zdravilo, bo vaš zdravnik razmislil o drugih možnostih zdravljenja)
- jemljete druga zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma ali visokega krvnega tlaka.

Takoj obvestite zdravnika če jemljete zdravilo OLYSIO, sofosbuvir in katerokoli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in se med zdravljenjem pojavijo:

- zasoplost
- omotica
- palpitacije
- omedlevica.

### Občutljivost na svetlobo

Med jemanjem zdravila OLYSIO lahko vaša koža postane bolj občutljiva na sončno svetlobo (kar imenujemo fotosenzitivnost, za podatke o neželjenih učinkih glejte poglavje 4).

Med zdravljenjem z zdravilom OLYSIO uporabljajte ustrezna zaščitna sredstva (kot so zaščitno pokrivalo, sončna očala in zaščitne kreme). Izogibajte se zlasti intenzivnemu oziroma dolgotrajnemu sončenju (velja tudi za uporabo solarijev).

Če se pri vas med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, se nemudoma obrnite na svojega zdravnika.

### Izpuščaji

Med zdravljenjem z zdravilom OLYSIO se lahko pojavi izpuščaj. Izpuščaj lahko postane hud. Če se pri vas med zdravljenjem pojavi izpuščaj, se nemudoma obrnite na svojega zdravnika.

### Krvne preiskave

Pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem bo zdravnik naročil preiskave krvi, s katerimi bo preveril

- ali zdravilo pri vas deluje
- delovanje vaših jeter.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila OLYSIO se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let), ker pri tej starostni skupini njegova uporaba ni raziskana.

## Druga zdravila in zdravilo OLYSIO

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo OLYSIO in druga zdravila lahko vplivajo druga na drugo.

Zdravnika ali farmacevta obvestite zlasti v primeru, da jemljete katero od naslednjih zdravil:

- digoksin, dizopiramid, flekainid, meksiletin, propafenon ali kinidin (če zdravilo zaužijete) ali amiodaron za zdravljenje motenj srčnega ritma
- klaritromicin, eritromicin (če zdravilo zaužijete ali ga prejmete z injekcijo) ali telitromicin za zdravljenje bakterijskih okužb
- varfarin in druge podobne učinkovine, ki jih imenujemo antagonisti vitamina K in se uporabljajo za redčenje krvi. Zdravnik bo morda moral zvečati pogostnost vaših krvnih preiskav, da bo preverjal kako dobro se strjuje vaša kri.
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ali fenitoin za preprečevanje epileptičnih napadov
- astemizol ali terfenadin za zdravljenje alergij
- itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol ali vorikonazol (če zdravilo zaužijete ali ga prejmete z injekcijo) za zdravljenje glivičnih okužb
- rifabutin, rifampicin ali rifapentin za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza
- amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin ali verapamil (če zdravilo zaužijete) za znižanje krvnega tlaka
- deksametazon (če zdravilo prejmete z injekcijo ali ga zaužijete) za zdravljenje astme, zdravljenje vnetnih ali avtoimunskih bolezni
- cisaprid za zdravljenje težav z želodcem
- pegasti badelj (zdravilo rastlinskega izvora) za zdravljenje težav z jetri
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora) za zdravljenje tesnobe in depresije
- ledipasvir za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C
- kobicistat za zvečanje koncentracije nekaterih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, efavirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, sakvinavir ali tipranavir za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin ali simvastatin za zmanjševanje koncentracije holesterola
- ciklosporin, sirolimus ali takrolimus za zaviranje imunskega odgovora ali preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi
- sildenafil ali tadalafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije
- midazolam ali triazolam (če ju zaužijete) za zdravljenje nespečnosti ali za lajšanje tesnobe

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom uporabe zdravila OLYSIO posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravniku povejte tudi, če jemljete katero koli zdravilo za zdravljenje motenj srčnega ritma ali visokega krvnega tlaka.

## Nosečnost, kontracepcija in dojenje

### Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnice ne smejo jemati zdravila OLYSIO, razen če se je tako odločil zdravnik.

Zdravilo OLYSIO se uporablja skupaj z ribavirinom. Glede uporabe v nosečnosti preberite navodilo za uporabo ribavirina. Ribavirin lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

- Če ste ženska, **ne smete zanositi med zdravljenjem in še nekaj mesecev po zaključku zdravljenja.**
- Če ste moški, vaša partnerka **ne sme zanositi v času, ko vi jemljete zdravila in še nekaj mesecev po zaključku zdravljenja z njimi.**

Če v tem obdobju zanosite, morate takoj obvestiti zdravnika.

### Preprečevanje nosečnosti

Med zdravljenjem z zdravilom OLYSIO mora jo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Kadar jemljete zdravilo OLYSIO skupaj z ribavirinom preberite navodila o preprečevanju nosečnosti za ribavirin. Vi in vaš partner morata med zdravljenjem in še nekaj mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

### Dojenje

Če pred začetkom zdravljenja z zdravilom OLYSIO dojite, se pogovorite s svojim zdravnikom. To je pomembno zato, ker ni znano, ali simeprevir lahko prehaja v materino mleko ali ne. Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate dojiti ali pa prenehate jemati zdravilo OLYSIO, dokler dojite.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravljenje z zdravilom OLYSIO, skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C, lahko zmanjša sposobnost za upravljanje vozil in strojev. Če ste omotični ali imate težave z vidom, ne vozite in ne upravljajte strojev. Za podatke glede vožnje in upravljanja s stroji preberite tudi navodila za uporabo drugih zdravil.

### **Zdravilo OLYSIO vsebuje laktozo**

Zdravilo OLYSIO vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo OLYSIO**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo OLYSIO morate med zdravljenjem jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C. Zdravljenje z zdravilom OLYSIO traja 12 ali 24 tednov, vendar boste morda morali jemati druga zdravila dlje, če vam tako naroči zdravnik. Za odmerjanje in navodila za jemanje teh zdravil preberite ustrezno navodilo za uporabo, ki je priloženo vsakemu zdravilu.

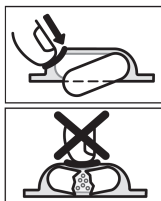
### **Kako jemati zdravilo**

- Priporočeni odmerek zdravila OLYSIO je ena kapsula (150 miligramov) enkrat na dan.
- Na pretisnem traku so natisnjeni okrajšave imen dni v tednu - tako se boste vsak dan lažje spomnili, da morate vzeti kapsulo.
- Zdravilo OLYSIO poskušajte jemati vsak dan ob istem času.
- Zdravilo OLYSIO vedno vzemite skupaj s hrano. Vrsta hrane pri tem ni pomembna.
- Zdravilo zaužijte.
- Kapsulo morate pogoltniti celo.

### **Kako iztisniti kapsulo iz žepka**

Kot je prikazano na sliki, pritisnite na **rob** žepka in potisnite kapsulo skozi folijo.

**Ne priiskajte** na sredino žepka, ker lahko poškodujete ali zlomite kapsulo.



Če je kapsula zlomljena ali odprta del zdravila lahko manjka, zato take kapsule ne smete uporabiti in morate vzeti novo. Če pa je kapsula vdrtá ali zmečkana, ni pa zlomljena ali odprta, kapsulo lahko uporabite.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila OLYSIO, kot bi smeli**

Če ste vzeli več zdravila OLYSIO, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika ali farmacevta.

### Če ste pozabili vzeti zdravil OLYSIO

- Če je do naslednjega odmerka več kot 12 ur, vzemite pozabljeni odmerek čimprej skupaj s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek zdravila OLYSIO kot običajno.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek zdravila OLYSIO kot običajno.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če se ne morete odločiti kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Ne prenehajte jemati zdravila OLYSIO

Ne prenehajte jemati zdravila OLYSIO, razen če vam ta naroči zdravnik. Če zdravljenje prekinete, zdravilo morda ne bo ustrezno delovalo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vsih bolnikih.

Pri jemanju zdravila **OLYSIO skupaj s sofosbuvirjem** se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- srbenje kože
- kožni izpuščaj\*
- zaprtje
- občutljivost kože na sončno svetlobo (fotosenzitivnost)
- zvečana koncentracija bilirubina v krvi (bilirubin je barvilo, ki nastaja v jetrih)
- \* Kadar se zdravilo OLYSIO v kombinaciji s sofosbuvirjem jemlje 24 tednov, se kožni izpuščaj lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosto).

Pri jemanju zdravila **OLYSIO skupaj s peginterferonom alfa in ribavirinom** se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- občutek slabosti (navzea)
- srbenje kože
- kožni izpuščaj
- težko dihanje

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- zvečana koncentracija bilirubina v krvi (bilirubin je barvilo, ki nastaja v jetrih)\*
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo (fotosenzitivnost)
- zaprtje
- \* V klinični študiji pri bolnikih azijskega porekla s Kitajske in Južne Koreje so poročali o zvečani koncentraciji bilirubina v krvi pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosto).

Za podatke o neželenih učinkih ostalih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C preberite navodila za uporabo teh zdravil.

### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila OLYSIO

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem traku poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo OLYSIO

- Zdravilna učinkovina je simeprevir. Ena kapsula vsebuje natrijev simeprevir v količini, ki ustreza 150 mg simeprevirja.
- Druge sestavine zdravila so natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, želatina, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172) in šelak (E904).

### Izgled zdravila OLYSIO in vsebina pakiranja

Trde kapsule so bele barve in imajo s črnim barvilom natisnjeno oznako "TM 435 150". Zdravilo OLYSIO je pakirano v pretisnih trakovih s pokritjem, skozi katerega se potisne kapsulo. Pretisni trak vsebuje 7 kapsul. Na pretisnem traku so natisnjene okrajave imen dni v tednu. Zdravilo OLYSIO je na voljo v pakiranjih po 7 kapsul (1 pretisni trak) ali po 28 kapsul (4 pretisni trakovi).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 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.п. 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  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 500

**Polska**

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

**Κόπος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec LLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.