

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

OLYSIO 150 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg szimeprevirnek megfelelő szimeprevir-nátrium kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag: 78,4 mg laktóz kapszulánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Megközelítőleg 22 mm hosszú fehér zselatinkapszula, fekete jelölőfestékkel írt „TMC435 150” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az OLYSIO más gyógyszerekkel kombinációban felnőttek krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére javallott (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C vírus (HCV) genotípus-specifikus aktivitást illetően lásd a 4.4 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az OLYSIO-kezelést a CHC fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az OLYSIO javasolt adagolása naponta egyszer 150 mg, 12 héten keresztül, étkezés közben bevéve.

Az OLYSIO-t tilos monoterápiaként alkalmazni. Az OLYSIO-t a CHC kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 5.1 pont). Amennyiben HCV vírus 1a genotípusával fertőzött betegeknél megfontolásra kerül a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO-kezelés, a kezelés megkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy jelen van-e a betegben az NS3 Q80K polimorfizmussal rendelkező vírus (lásd 4.4 pont). Kérjük, olvassa el az OLYSIO-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását is.

Az OLYSIO kombinációs terápia során ajánlott egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) és a kezelés időtartama az 1. táblázatban található.

1. táblázat: Az OLYSIO kombinációs terápia során ajánlott gyógyszer(ek) és a kezelés időtartama

Betegpopuláció	Kezelés	Időtartam
----------------	---------	-----------

Korábban nem kezelt és korábban visszaeső, 1-es vagy 4-es ¹ genotípusú HCV-vel fertőzött betegek	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin ²	24 hét ³ Az OLYSIO-kezelést peginterferon alfa és ribavirin-kombinációval kell kezdeni és 12 héten át kell adni, amit további 12 héten át adott peginterferon alfa és ribavirin kezelés követ.
A korábban kezelésre nem reagáló (beleértve a részlegesen reagálókat és a null-reszpondereket is), 1-es vagy 4-es ¹ genotípusú HCV-vel fertőzött betegek	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin ²	48 hét Az OLYSIO-kezelést peginterferon alfa és ribavirin-kombinációval kell kezdeni, és 12 héten át kell adni, amit további 36 héten át adott peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés követ.
1-es vagy 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegek tekintet nélkül a korábbi kezelési előzményre ⁴	OLYSIO + szofoszbuvir (+/- ribavirin) ⁵	12 hét (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont)

¹ Beleértve a cirrhotikus és nem cirrhotikus betegeket és azokat, akik humán immundeficiencia vírus (HIV) társfertőzésben szenvednek. Korábbi ribavirinnel kombinált vagy ribavirin nélküli interferon (pegilált vagy nem pegilált) kezelést követő relapszus vagy válaszmertesség (lásd 5.1 pont).

² Amennyiben HCV vírus 1a genotípusával fertőzött betegeknél megfontolásra kerül a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO-kezelés, a kezelés megkezdése előtt az NS3 Q80K polimorfizmus megállapítására vizsgálatot kell végezni (lásd 4.4 pont).

³ A kezelést 48 héten át kell kapniuk a cirrhotikus és HIV-tárfertőzésben szenvedő, korábban nem kezelt és a korábban visszaeső betegeknek. Az OLYSIO-kezelést peginterferon alfa és ribavirin-kombinációval kell kezdeni, amit 12 héten át kell adni, ezt további 36 héten át adott peginterferon alfa és ribavirin kezelés követ. Lásd „HCV/1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) társfertőzés” bekezdést.

⁴ Beleértve a cirrhotikusban szenvedő vagy nem cirrhotikus, korábban nem kezelt betegeket vagy azokat a betegeket akiknél a korábbi peginterferon alfa és ribavirin kezelés sikertelen volt.

⁵ Az OLYSIO és szofoszbuvir kombinációt kizárólag olyan betegnél szabad alkalmazni, akik az interferon-kezelést nem tolerálják vagy arra alkalmatlanok és sürgős kezelésre van szükségük. Ribavirint a egyes betegek klinikai állapotának egyedi értékelése alapján lehet adni (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont). A kezelés ajánlott időtartama 12 hét. Az OLYSIO és szofoszbuvir (ribavirinnel vagy anélkül) kombinált kezelés hosszabb kezelési időtartamát (24 hétig meghosszabított) egyedi esetben fontolóra lehet venni (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Az OLYSIO, peginterferon alfa és ribavirin kezelés leállításának a 4., 12. és 24. héten mért HCV-RNS-szinten alapuló szabályait lásd a 2. táblázatban.

A kezelés abbahagyása olyan betegeknél, akiknél az OLYSIO, peginterferon alfa és ribavirin kezelés alatt nem volt adekvát virológiai válasz

Nem valószínű, hogy azok a betegek, akiknél a kezelés alatt nem volt adekvát virológiai válasz, tartós virológiai választ (sustained virologic response - SVR) fognak elérni, ezért ezeknél a betegeknél javasolt a kezelés abbahagyása. A 2. táblázat ismerteti azokat a HCV-RNS határértékeket, amelyek a kezelés abbahagyásához vezetnek (azaz a kezelés leállításának szabályai).

2. táblázat: A kezelés leállításának szabályai peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált OLYSIO-t kapó olyan betegeknél, akiknél a kezelés alatt nem volt adekvát virológiai válasz

HCV-RNS	Teendő
4. kezelési hét: ≥ 25 NE/ml	Hagyja abba az OLYSIO-t, peginterferon alfát és ribavirint
12. kezelési hét: detektálható ¹	Hagyja abba a peginterferon alfát és ribavirint (az OLYSIO-kezelés a 12. héten befejeződik)
24. kezelési hét: detektálható ¹	Hagyja abba a peginterferon alfát és ribavirint

¹ A HCV-kezelés abbahagyása előtt a HCV-RNS ismételt vizsgálata javasolt egy korábban nem kimutatható HCV-RNS kimutathatósága esetén a HCV-RNS-szint igazolása érdekében.

Az OLYSIO és szofoszbuvir kombinált kezelés leállítására vonatkozó szabályt nem állapítottak meg a virológia válasz alapján.

Az OLYSIO-kezelés dózisának módosítása vagy a kezelés felfüggesztése

A terápiás sikertelenség megelőzése érdekében az OLYSIO adagját tilos csökkenteni vagy az adagolást felfüggeszteni. Ha az OLYSIO-kezelést mellékhatások vagy a kezelés alatti elégtelen virológiai válasz miatt abbahagyják, akkor az OLYSIO-kezelést tilos újra elkezdni.

Az OLYSIO-val kombinált CHC kezelésére szolgáló gyógyszerek dózisának módosítása vagy a kezelés felfüggesztése

Ha az OLYSIO-val kombinált CHC kezelésre szolgáló gyógyszerekkel potenciálisan összefüggésbe hozható mellékhatások miatt bármelyik gyógyszer adagjának módosítása vagy a kezelés felfüggesztése válik szükségessé, további információért olvassa el az érintett gyógyszer alkalmazási előírását.

Ha az OLYSIO-val kombinált CHC kezelésre szolgáló másik gyógyszer alkalmazását végleg abbahagyják, akkor az OLYSIO alkalmazását is abba kell hagyni.

Kihagyott adag

Ha egy adag OLYSIO kimarad, és ezt a beteg a szokásos bevételi időponthoz képest 12 órán belül észleli, a kihagyott OLYSIO adagot a beteg a lehető leghamarabb, étellel együtt vegye be, majd a következő OLYSIO adagot a szokásos, tervezett időben vegye be.

Amennyiben egy OLYSIO adagot a szokásos adagolási időponthoz képest 12 órán túl nem vettek be, a kihagyott adagot a beteg már ne vegye be, a tervezett következő időpontban vegye be az OLYSIO adagot étellel együtt.

Speciális betegpopulációk

Idősek (65 éves kor felett)

Az OLYSIO biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban 65 évnél idősebb betegeknél korlátozott mennyiségű adatok állnak rendelkezésre. Az OLYSIO biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban 75 évnél idősebb betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok. Idős betegeknél nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása. Súlyos vesekárosodásban szenvedő egyéneknél emelkedett szimeprevir-expozíciót figyeltek meg. Az OLYSIO biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan HCV fertőzésben szenvedő betegnél, akik súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek, ide értve a hemodialízisre szoruló betegeket is. Fokozott elővigyázatosságra van szükség az OLYSIO felírásakor azon HCV fertőzésben szenvedő betegnél, akik súlyos vesekárosodásban szenvednek, mivel az expozíció emelkedhet (lásd 5.2 pont).

Kérjük, a vesekárosodásban szenvedő betegek esetén az alkalmazásra vonatkozóan olvassa el az OLYSIO-val kombináltan alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A vagy B stádium) nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása. A súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél a szimeprevir-expozíciója jelentősen megnő, ilyen betegek esetén az adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható (lásd 5.2 pont). Az OLYSIO biztonságosságát és hatásosságát HCV-vel fertőzött, közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B vagy C stádium) nem vizsgálták, ezért fokozott elővigyázatosság szükséges az OLYSIO felírásakor HCV fertőzésben szenvedő, közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén. Kérjük, a dekompenzált cirrhosisban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek esetén az alkalmazásra vonatkozóan olvassa el az OLYSIO-val kombináltan alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Rassz

Az alkalmazást megelőzően körültekintően kell mérlegelni az OLYSIO 150 mg lehetséges kockázatait és előnyeit kelet-ázsiai betegek esetén, mivel korlátozott mennyiségű adatok állnak rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

Az OLYSIO biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

HCV/1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) társfertőzés

HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeknél nem szükséges az OLYSIO adagjának módosítása (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

A HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeket, tekintet nélkül a korábbi HCV kezelésekre, azonos módon kell kezelni, mint a társfertőzés nélküli HCV fertőzésben szenvedőket, kivéve azokat a társfertőzésben szenvedő betegeket, akiknek cirrhosisuk van, és akiknek a 12 hetes OLYSIO, peginterferon alfa és ribavirin kezelés befejezését követően 36 hetes peginterferon alfa és ribavirin kezelést kell kapniuk (a kezelés teljes időtartama 48 hét).

Kérjük, az antiretrovirális szerekkel történő releváns kölcsönhatásokkal kapcsolatban olvassa el a 4.4 és 4.5 pontot.

Az alkalmazás módja

Az OLYSIO-t szájon át, naponta egyszer, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). A kapszulát egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Az OLYSIO hatásosságát nem vizsgálták 2-es, 3-as, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg esetén, ezért ilyen betegeknél az OLYSIO nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Az OLYSIO-t tilos monoterápiaként alkalmazni, hanem egyéb, a CHC kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt, kombinációban kell rendelni.

Ha az OLYSIO-val kombinált, CHC kezelésre szolgáló másik gyógyszer alkalmazását végleg abbahagyják, akkor az OLYSIO alkalmazását is abba kell hagyni (lásd 4.2 pont). Tanulmányozza az OLYSIO-kezelés megkezdése előtt az egyidejűleg felírt gyógyszerek alkalmazási előírását. Ezekre a gyógyszerekre vonatkozó különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések érvényesek az OLYSIO-val kombinált alkalmazáskor is.

Nincsenek klinikai adatok az olyan betegek OLYSIO-val történő ismételt kezelésével kapcsolatban, akiknél egy HCV NS3-4A proteáz inhibitor-alapú kezelés sikertelen volt (lásd 5.1 és 5.3 pont).

A szimeprevir alkalmazása HCV 1a genotípusával fertőzött betegeknél

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott szimeprevir hatásossága lényegesen csökkent a kiinduláskor NS3 Q80K polimorfizmusú 1a genotípusú hepatitis C-ben szenvedő betegeknél azokhoz az 1a genotípusú hepatitis C-ben szenvedő betegekhez képest, akiknek nem volt Q80K polimorfizmusa (lásd 5.1 pont). Kifejezetten ajánlott elvégezni a Q80K polimorfizmus vizsgálatot az 1a genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél, amennyiben felmerül az OLYSIO-val kombinált peginterferon alfa és ribavirin kombinált kezelés alkalmazása. A Q80K

polimorfizmusú 1a genotípusú HCV-vel fertőzött betegek esetén, illetve ha a vizsgálat nem hozzáférhető, alternatív kezelési lehetőséget kell megfontolni.

Igen korlátozottan állnak rendelkezésre adatok annak értékelésére, hogy a Q80K polimorfizmus jelenléte az 1a genotípusú hepatitis C-ben szenvedő betegeknél csökkenti-e a szimeprevir hatékonyságát, amikor az OLYSIO-t egyéb, közvetlenül ható antivirális szerrel együtt, kombinációban alkalmazzák (lásd 5.1 pont). Az 1a genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegek esetén az OLYSIO és szofosbuvir kombinált kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni a Q80K polimorfizmus vizsgálatát, amíg megerősítő adatok válnak elérhetővé.

Interferon-mentes kezelés

Nem vizsgálták OLYSIO-val az interferon-mentes kezelési rendet fázis III vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Nem állapítottak meg optimális kezelési rendet és kezelési időtartamot. Az OLYSIO-val interferon-mentes kezelést csak olyan betegeknél lehet alkalmazni, akik az interferon kezelést nem tolerálják vagy arra alkalmatlanok, azonban sürgős kezelésre van szükségük.

Egyidejű alkalmazás egyéb, közvetlenül ható, HCV antivirális szerekkel

Az OLYSIO kizárólag akkor alkalmazható együtt egyéb, közvetlenül ható antivirális gyógyszerekkel, amennyiben a rendelkezésre álló adatok alapján az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat. Nincsenek olyan adatok, amelyek alátámasztják az OLYSIO és a telaprevir vagy boceprevir egyidejű alkalmazását. A várható keresztrezisztencia okán ezeknek a HCV proteáz-gátlóknak az együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Az OLYSIO alkalmazása peginterferon alfa-2b-vel kombinálva

Klinikai vizsgálatokban a peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kombinált szimeprevir kezelésre randomizált betegek számszerűen alacsonyabb SVR12-t értek el, továbbá gyakoribb volt a vírusátörés és a virális relapszus azokhoz a betegekhez képest, akik peginterferon alfa-2a-vel és rinavirinnel kombinált szimeprevirt kaptak (lásd 5.1 pont).

Terhesség és fogamzásgátlás

Terhes nőknél illetve fogamzóképes korban levő nőknél az OLYSIO-t kizárólag akkor lehet alkalmazni, amennyiben a lehetséges előnyök indokolják a kockázatot. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Az OLYSIO-val kombinált kezelés során az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó, a terhességgel és a fogamzásgátlási követelményekkel kapcsolatos ellenjavallatok és figyelmeztetések ugyancsak érvényesek.

A ribavirin születési rendellenességeket és/vagy az expozíciónak kitett magzat halálát okozhatja. Ezért a terhesség elkerülése érdekében a nőbetegeknél és a férfi betegek nőpartnereinél rendkívüli elővigyázatosság szükséges (lásd 4.6 pont).

Fotoszenzitivitás

Fotoszenzitivitási reakciókat figyeltek meg az OLYSIO-val kombinált kezelés mellett (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell a fotoszenzitivitási reakciók kockázatáról, valamint az OLYSIO-kezelés ideje alatt alkalmazott megfelelő napsugárzás elleni védelem fontosságáról. Az OLYSIO-kezelés alatt a túlzott napozás és a szolárium használata kerülendő. Az OLYSIO abbahagyását meg kell fontolni, ha fotoszenzitivitási reakciók jelennek meg, és a reakciók megszűnéséig a betegeket folyamatosan ellenőrizni kell.

Bőrkiütés

Az OLYSIO kombinált kezeléssel összefüggésben bőrkiütéseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés jelentkezik, monitorozni kell a bőrkiütés lehetséges progresszióját, beleértve a nyálkahártyán megjelenő, illetve szisztémás tüneteket is. Súlyos bőrkiütés megjelenésekor az OLYSIO-t és az egyidejűleg alkalmazott CHC kezelésére szolgáló gyógyszereket abba kell hagyni, és a beteget a tünetek megszűnéséig ellenőrizni kell.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) jelentősen emelkedett a szimeprevir-expozíció. Az OLYSIO biztonságosságát és hatásosságát HCV-vel fertőzött, közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B vagy C) vagy dekompenzált betegnél nem vizsgálták, ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, ha az OLYSIO-t ilyen betegeknél rendelik (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok az OLYSIO, peginterferon alfa és ribavirin kezelés ideje alatt

A HCV-RNS-szintet a 4. és a 12. héten, valamint ahogy az klinikailag indokolt, monitorozni kell (lásd még a terápiás időtartamra vonatkozó irányelvek és a kezelés leállításának szabályai, 4.2 pont). A HCV-RNS-szint kezelés alatti, szenzitív, kvantitatív HCV-RNS vizsgálat alkalmazásával történő monitorozása javasolt.

Kérjük, a kiindulási, a kezelés alatti és a kezelés utáni laboratóriumi vizsgálati követelményeket, beleértve a hematológiai, biokémiai (köztük a májenzimek és bilirubin), valamint a terhességi vizsgálati szükségleteket, olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin alkalmazási előírásában.

Kölcsönhatás gyógyszerekkel

Nem javasolt az OLYSIO egyidejű alkalmazása olyan hatóanyagokkal, amelyek közepes mértékben vagy erősen indukálják vagy gátolják a citokróm P450 3A-t (CYP3A4), mivel ez lényegesen alacsonyabb, illetve magasabb szimeprevir-expozícióhoz vezethet.

Kérjük, a gyógyszerkölcsönhatásokra vonatkozó információkért olvassa el a 4.5 pontot.

Hepatitis B vírus (HBV) társfertőzés

Az OLYSIO HCV fertőzés kezelésében mutatott biztonságosságát és hatásosságát egyidejűleg HBV fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Szervátültetett betegek

Az OLYSIO biztonságosságát és hatásosságát szervtranszplantált betegeknél nem vizsgálták.

Az OLYSIO kapszula segédanyaga

Az OLYSIO kapszula laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A szimeprevir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

A szimeprevir biotranszformációjában elsődlegesen érintett enzim a CYP3A4 (lásd 5.2 pont), és a CYP3A útján más gyógyszerek klinikailag jelentős hatásokat gyakorolhatnak a szimeprevir farmakokinetikájára. Az OLYSIO közepesen erős vagy erős hatású CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a szimeprevir plazma-expozícióját, miközben a közepesen erős vagy erős hatású CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása jelentősen csökkentheti a szimeprevir plazma-expozícióját, és a hatásosság megszűnéséhez vezethet (lásd 3. táblázat). Ezért nem javasolt az OLYSIO egyidejű alkalmazása olyan hatóanyagokkal, amelyek közepes mértékben vagy erősen gátolják vagy indukálják a CYP3A4-t.

A máj szimeprevir felvétele az OATP1B1 által mediált folyamat. Az OATP1B1 inhibitorok, mint például eltrombopag vagy gemfibrozil a szimeprevir plazmakoncentráció mérsékelt emelkedését eredményezhetik.

Gyógyszerek melyeket befolyásol a szimeprevir alkalmazása

A szimeprevir kismértékben gátolja a CYP1A2-aktivitást és az intestinalis CYP3A4-aktivitást, miközben nem befolyásolja a hepaticus CYP3A4-aktivitást. Az OLYSIO egyidejű adása olyan gyógyszerekkel, amelyeket elsősorban a CYP3A4 metabolizál, az ilyen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti (lásd 3. táblázat). A szimeprevir *in vivo* nem befolyásolja a CYP2C9-et, a CYP2C19-et vagy a CYP2D6-ot.

A szimeprevir gátolja az OATP1B1- és a P-gp transzportereket. Az OLYSIO egyidejű adása olyan gyógyszerekkel, amelyek az OATP1B1 és a P-gp transzport szubsztrátjai, az ilyen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti (lásd 3. táblázat).

Interakciós táblázat

A szimeprevir és kiválasztott gyógyszerek közötti megállapított és elméleti kölcsönhatásokat a 3. táblázat sorolja fel (legkisebb négyzetes becslés átlagos arányai 90%-os konfidencia intervallumok (90%-os CI) mellett kerülnek bemutatásra, az emelkedést a „↑”, a csökkenést a „↓”, míg azt, hogy nincs változás, a „↔” mutatja). Az interakciós vizsgálatokat, egyéb jelzés hiányában, egészséges felnőttekkel, az ajánlott, napi egyszeri 150 mg szimeprevir dózissal végezték.

3. táblázat: Interakciók más gyógyszerekkel és adagolási ajánlások

Gyógyszerek terápiás területek szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások, legkisebb négyzetes becslés átlagos arányai (90%-os CI)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANALEPTIKUMOK		
Koffein 150 mg	koffein AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ koffein C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ koffein C _{min} nem vizsgálták	Az adag módosítása nem szükséges.
ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Digoxin 0,25 mg	digoxin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxin C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxin C _{min} nem vizsgálták (P-gp transzporter gátlása)	A digoxin szérumkoncentrációt monitorozni kell, az értékek ismeretében a digoxin dózis titrálásával érik el a kívánt klinikai hatást.
Amiodaron Dizopiramid Flekainid Mexiletin Propafenon Kinidin	Nem vizsgálták. Ezen antiarrhythmias szerek orális alkalmazásakor a koncentrációik mérsékelt emelkedése várható. (intestinális CYP3A4 enzim gátlás) A szimeprevir plazmakoncentráció mérsékelt emelkedése fordulhat elő, mivel az amiodaron mérsékelt CYP3A4-gátló.	Ezen gyógyszerek orális alkalmazásakor elővigyázatosságra van szükség, a gyógyszerkoncentrációk ellenőrzése és/vagy klinikai monitorozás (EKG stb.) ajánlott.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin 10 mg	S-warfarin AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarin C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarin C _{min} nem vizsgálták	Az adag módosítása nem szükséges. Azonban a nemzetközi normalizált arány (international normalised ratio; INR) monitorozása ajánlott.
ANTI KONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős csökkenése várható. (erős CYP3A4 indukció)	Az OLYSIO és ezen gyógyszerek egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.

ANTIDEPRESSZÍVUMOK		
Eszcitaloprám naponta egyszer 10 mg	eszcitaloprám AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ eszcitaloprám C _{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ eszcitaloprám C _{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ szimeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ szimeprevir C _{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ szimeprevir C _{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Az adag módosítása nem szükséges.
ANTIHIŠTAMINOK		
Asztemizol Terfenadin	Nem vizsgálták. Az asztemizolnak és terfenadinnek szívritmuszavart okozó potenciálja van. Ezeknek az antihisztaminoknak a koncentrációja mérsékelten emelkedhet. (intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és asztemizol vagy terfenadin egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
FERTŐZÉS ELLENES SZEREK		
Antibiotikumok (szisztémás alkalmazás)		
Azitromicin	Nem vizsgálták. Az azitromicin elimináció folyamataira tekintettel a szimeprevir és azitromicin között interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
Eritromicin naponta háromszor 500 mg	eritromicin AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ eritromicin C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ eritromicin C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ szimeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ szimeprevir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ szimeprevir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (az eritromicin és a szimeprevir gátolja a CYP3A4 enzimeket és P-gp transzportert)	Nem ajánlott az OLYSIO-t szisztémásan alkalmazott eritromicinnel egyidejűleg alkalmazni.
Klaritromicin Telitromicin	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció emelkedése várható. (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Nem ajánlott az OLYSIO-t klaritromicinnel vagy telitromicinnel egyidejűleg alkalmazni.
Antifungális szerek (szisztémás alkalmazás)		
Itrakonazol Ketokonazol* Pozakonazol	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős emelkedése várható. (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Nem ajánlott az OLYSIO-t szisztémásan alkalmazott itrakonazollal, ketokonazollal vagy pozakonazollal egyidejűleg alkalmazni.
Flukonazol Vorikonazol	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős emelkedése várható. (mérsékelttől közepesen erős fokú CYP3A4 enzim gátlás)	Nem ajánlott az OLYSIO-t szisztémásan alkalmazott flukonazollal vagy vorikonazollal egyidejűleg alkalmazni.
Antimycobacteriális szerek		
Bedakvilin	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
Rifampicin ¹ naponta egyszer 600 mg	rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicin C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicin C _{min} nem vizsgálták 25-dezacetil-rifampicin AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacetil-rifampicin C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacetil-rifampicin C _{min} nem vizsgálták szimeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ szimeprevir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ szimeprevir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓	Az OLYSIO és a rifampicin egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.

	(CYP3A4 enzim indukció)	
Rifabutin Rifapentin	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős csökkenése várható. (CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és a rifabutin vagy rifapentin egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
KÖHÖGÉSCSILLAPÍTÓK		
Dextrometorfán (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nem vizsgálták dextrorfán AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrorfán C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrorfán C _{min} nem vizsgálták	Az adag módosítása nem szükséges.
KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK (orális alkalmazás)		
Amlodipin Bepridil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nizoldipin Verapamil	Nem vizsgálták. Az orálisan alkalmazott kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációjának emelkedésére lehet számítani. (intestinális CYP3A4 enzim és P-gp transzporter gátlás) A szimeprevir plazmakoncentráció emelkedése fordulhat elő, mivel az amlodipin mérsékelt CYP3A4-gátló illetve a diltiazem és verapamil közepes mértékben gátolja a CYP3A4-et.	Óvatosság indokolt valamint a betegek klinikai monitorozása ajánlott, amikor ezeket a kalcium-csatorna blokkolókat orálisan adják.
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció csökkenése várható. (közepes fokú CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és a szisztémásan alkalmazott dexametazon egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Budezonid Flutikazon Metilprednizolon Prednizon	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
GASTROINTESTINÁLIS GYÓGYSZEREK		
Antacidumok		
pl. Alumínium vagy Magnézium hidroxid, Kalcium-karbonát	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
H₂-receptor antagonisták		
pl. Cimetidin, Nizatidin, Ranitidin	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.

Propulsiv szerek		
Ciszaprid	Nem vizsgálták. A ciszapridnak szívritmuszavart okozó potenciálja van. A ciszaprid plazmakoncentráció emelkedése lehetséges. (intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a ciszaprid egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Protonpumpa gátlók		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} nem vizsgálták	Az adag módosítása nem szükséges.
Dexlanzoprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
HCV ELLENES SZEREK		
Antivirális szerek		
Szofoszbuvir ² naponta egyszer 400 mg	szofoszbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ szofoszbuvir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ szofoszbuvir C _{min} nem vizsgálták GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} nem vizsgálták szimeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ szimeprevir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ szimeprevir C _{min} nem vizsgálták	Az előzetes farmakokinetikai alvizsgálatban megfigyelt emelkedett szofoszbuvir-expozíciót nem találták klinikailag jelentősnek.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Máriatövis (<i>Silybum marianum</i>)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció emelkedése várható. (CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a máriatövis egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős csökkenése várható. (CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és a lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó készítmények egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
HIV ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális szerek – CCR5 antagonisták		
Maravirok	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az OLYSIO és a maravirok egyidejű alkalmazásakor egyik gyógyszer esetében sem szükséges az adag módosítása.
Antiretrovirális szerek – integráz gátlók		
Raltegravir naponta kétszer 400 mg	raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravir C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravir C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ szimeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ szimeprevir C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ szimeprevir C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Az adag módosítása nem szükséges.

Antiretrovirális szerek – nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)		
Efavirenz naponta egyszer 600 mg	efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirenz C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirenz C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ szimeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ szimeprevir C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ szimeprevir C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (CYP3A4 enzim indukció)	Az OLYSIO és az efavirenz egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel az egyidejű alkalmazás az OLYSIO terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Rilpivirin naponta egyszer 25 mg	rilpivirin AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirin C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirin C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ szimeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ szimeprevir C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ szimeprevir C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Az adag módosítása nem szükséges.
Egyéb NNRTI-k (Delavirdin, Etravirin, Nevirapin)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció módosulása várható. (CYP3A4 enzim indukció [etravirin vagy nevirapin] vagy gátlás [delavirdin])	Az OLYSIO és a delavirdin, etravirin vagy nevirapin egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Antiretrovirális szerek – nukleozid vagy nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (N(t)RTI-k)		
Tenofovir dizoproxil fumarát naponta egyszer 300 mg	tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovir C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovir C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ szimeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ szimeprevir C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ szimeprevir C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Az adag módosítása nem szükséges.
Egyéb NRTI-k (Abakavir, Didanozin, Emtricitabine, Lamivudin, Sztavudin, Zidovudin)	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
Antiretrovirális szerek – proteáz gátlók (PI-k)		
Darunavir/ritonavir ³ naponta egyszer 800/100 mg	darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir C _{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir C _{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavir C _{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavir C _{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ szimeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* szimeprevir C _{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* szimeprevir C _{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + 50 mg szimeprevir összevetve önmagában adott 150 mg szimeprevirrel. (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Ritonavir ¹ naponta kétszer 100 mg	szimeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ szimeprevir C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ szimeprevir C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és a ritonavir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.

Egyéb, ritonavirrel támogatott vagy hatás fokozás nélkül alkalmazott HIV PI-k (pl. Atazanavir, (Foz)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Szakvinavir, Tipranavir)	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció módosulása várható. (CYP3A4 enzim indukció vagy gátlás)	Az OLYSIO és ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott bármelyik HIV PI egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
Kobicisztát-tartalmú gyógyszerek	Nem vizsgálták. A szimeprevir plazmakoncentráció jelentős emelkedése várható. (erős CYP3A4 enzim gátlás)	Az OLYSIO és kobicisztát-tartalmú gyógyszerek egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
HMG CO-A REDUKTAZGÁTLÓK		
Rozuvasztatin 10 mg	rozuvasztatin AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rozuvasztatin C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rozuvasztatin C _{min} nem vizsgálták (OATP1B1 transzporter gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Pitavasztatin Pravasztatin	Nem vizsgálták. A pitavasztatin és pravasztatin plazmakoncentrációk emelkedése várható. (OATP1B1 transzporter gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a pitavasztatin és pravasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Atorvasztatin 40 mg	atorvasztatin AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvasztatin C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvasztatin C _{min} nem vizsgálták 2-OH-atorvasztatin AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvasztatin C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvasztatin C _{min} nem vizsgálták (OATP1B1 transzporter és/vagy CYP3A4 enzim gátlás) A szimeprevir koncentrációk emelkedése fordulhat elő az atorvasztatin OATP1B1 gátlása miatt.	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor az atorvasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.

Szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ szimvasztatin C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ szimvasztatin C _{min} nem vizsgálták szimvasztatin-sav AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ szimvasztatin-sav C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ szimvasztatin-sav C _{min} nem vizsgálták (OATP1B1 transzporter és/vagy CYP3A4 enzim gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a szimvasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Lovasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin plazmakoncentrációk emelkedése várható. (OATP1B1 transzporter és/vagy CYP3A4 enzim gátlás)	OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor a lovasztatin adagját körültekintően be kell állítani, és a biztonságos alkalmazás szoros ellenőrzése mellett a szükséges legkisebb adagot kell alkalmazni.
Fluvasztatin	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinilösztadiol és noretindron naponta egyszer 0,035 mg / naponta egyszer 1 mg	etinilösztadiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinilösztadiol C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinilösztadiol C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindron C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindron C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Az adag módosítása nem szükséges.
IMMUNSZUPRESSZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Ciklosporin 100 mg	ciklosporin AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciklosporin C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciklosporin C _{min} nem vizsgálták A szimeprevir koncentrációk emelkedése fordulhat elő a ciklosporin OATP1B1 gátlása miatt.	Az OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor az adag módosítása nem szükséges. Ajánlott a vér ciklosporin-koncentrációk monitorozása.
Takrolimusz 2 mg	takrolimusz AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimusz C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimusz C _{min} nem vizsgálták A szimeprevir koncentrációk emelkedése fordulhat elő a takrolimusz OATP1B1 gátlása miatt.	Az OLYSIO-val egyidejű alkalmazáskor az adag módosítása nem szükséges. Ajánlott a vér takrolimusz-koncentrációk monitorozása.
Szirolimusz	Nem vizsgálták. A szirolimusz plazmakoncentráció mérsékelt emelkedése vagy csökkenése előfordulhat.	Ajánlott a vér szirolimusz-koncentrációk monitorozása.
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK		
Metadon ⁴ naponta egyszer 30-150 mg, egyénre szabott adagolás	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadon C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadon C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Az adag módosítása nem szükséges.
Buprenorfin Naloxon	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.

5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIESZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)		
Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Nem vizsgálták. A PDE-5 gátlók plazmakoncentrációinak mérsékelt fokú emelkedése várható. (intestinális CYP3A4 enzim gátlás) A szimeprevir koncentrációk mérsékelt fokú emelkedése fordulhat elő a sildenafil mérsékelt fokú OATP1B1 gátlása miatt.	Az adag módosítása nem szükséges amikor az OLYSIO-val egyidejűleg a sildenafil, vardenafil vagy tadalafil erektilis diszfunkció kezelésére szolgáló adagban alkalmazzák. A PDE-5 gátló adagjának módosítására lehet szükség, amikor OLYSIO-val egyidejűleg a sildenafil vagy tadalafil krónikusan, a pulmonalis arteriás hipertensio kezelésére szolgáló adagban alkalmazzák. A PDE-5 gátló-kezelést a legalacsonyabb adagban kell elkezdni, szoros klinikai monitorozás mellett szükség szerint az adag emelhető.
SZEDATÍVUMOK/ANXIOLYTICUMOK		
Midazolám <i>szájon át alkalmazott:</i> 0,075 mg/kg <i>intravénásan alkalmazott:</i> 0,025 mg/kg	<i>szájon át alkalmazott:</i> midazolám AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolám C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolám C _{min} nem vizsgálták <i>intravénásan alkalmazott:</i> midazolám AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolám C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolám C _{min} nem vizsgálták (mérsékelt fokú intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Az intravénásan alkalmazott midazolám plazmakoncentrációjára nincs hatással, mivel a szimeprevir a hepaticus CYP3A4-et nem gátolja. Elővigyázatosságra van szükség amikor az OLYSIO-val egyidejűleg szájon át alkalmazzák ezt a szűk terápiás indexű gyógyszert.
Triazolam (orális)	Nem vizsgálták. A triazolám plazmakoncentráció mérsékelt fokú emelkedése várható. (intestinális CYP3A4 enzim gátlás)	Elővigyázatosságra van szükség amikor az OLYSIO-val egyidejűleg szájon át alkalmazzák ezt a szűk terápiás indexű gyógyszert.
STIMULÁNSOK		
Metilfenidát	Nem vizsgálták. Klinikailag jelentős gyógyszerek közötti interakció nem várható.	Az adag módosítása nem szükséges.

Minden egyes farmakokinetikai paraméterre vonatkozó nyíl iránya (↑ = növekedés, ↓ = csökkenés, ↔ = változás nélkül) a geometriai átlagarány 90%-os megbízhatósági intervallumán alapul, és (↔) ha a 80-125%-os tartományba (↓), ha az alá és (↑), ha fölé esik.

- ¹ Ezt az interakciós vizsgálatot a szimeprevir olyan adagjával végezték, amely magasabb az ajánlott adagnál, hogy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerre kifejtett hatást mérjék. Az adagolásra vonatkozó ajánlás a naponta egyszeri 150 mg szimeprevir adagra vonatkozik.
 - ² Az összehasonlítás korábbi adatok kontrollként való felhasználásán alapul. A szimeprevir és a gyógyszer közötti kölcsönhatást korábban végzett fázis II vizsgálat 22, HCV fertőzött betegének farmakokinetikai alvizsgálata alapján értékelték. A szimeprevir és szofosbuvir kombinált kezelés biztonságosságát és hatásosságát fázis III vizsgálatokban nem igazolták.
 - ³ Ebben az interakciós vizsgálatban a szimeprevir dózisa 50 mg volt, amikor egyidejűleg adták darunavirral/ritonavirral összevetve az önmagában alkalmazott 150 mg dózist kapó kezelési csoporttal.
 - ⁴ A szimeprevir és a gyógyszer közötti interakciót ópiátfüggő, stabil metadon szubsztitúciós kezelést kapó betegeken értékelték.
- * Ketokonazol: további ATC besorolása függőben.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincsenek a szimeprevirrel terhes nőknél végzett megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok. Állatkísérletek nem mutattak a reprodukcióra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont). Terhesség alatt és fogamzóképes korban lévő nőknél az OLYSIO csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök indokolják a kockázatot. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Mivel a CHC kezelésére az OLYSIO-t egyidejűleg peginterferon alfával és ribavirinnel kell alkalmazni, az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó ellenjavallatok és figyelmeztetések az OLYSIO kombinált kezelésre is érvényesek (lásd 4.3 pont).

A ribavirin-expozíciónak kitett összes állatfajnál jelentős teratogén és/vagy embriocid hatásokat igazoltak. A terhesség elkerülése érdekében a nőbetegeknél és a férfi betegek nőpartnereinél rendkívüli elővigyázatosság szükséges. A fogamzóképes nőbetegeknek, valamint a férfi betegeknek és azok fogamzóképes korban lévő nőpartnereiknek az OLYSIO-val kombinációban adott peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés alatt és a ribavirin kezelés befejezése után a ribavirin alkalmazási előírásában meghatározott ideig hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szimeprevir vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Amikor szoptató patkányoknak adták, akkor valószínűleg a szimeprevir anyatejbe történő kiválasztódása miatt a szimeprevirt kimutatták a szoptatott patkányok plazmájában (lásd 5.3 pont). Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az OLYSIO alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A szimeprevir humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs adat. Az állatkísérletekben nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az OLYSIO nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A CHC kezelésére alkalmazott, egyéb gyógyszerekkel kombinált OLYSIO-kezelés befolyásolhatja a betegek gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Kérjük, olvassa el az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásában a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt potenciális hatásait.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Alkalmazás peginterferon alfával és ribavirinnel

A szimeprevirrel kombinációban adott peginterferon alfa és ribavirin teljes biztonságossági profilja azoknál az 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknek, akiket korábban nem kezeltek, vagy akiknél a korábbi, ribavirinnel vagy anélkül adott interferon-kezelés sikertelen volt, 2 fázis IIb klinikai vizsgálat (C205-ös és C206-os vizsgálat) és 3 fázis III klinikai vizsgálat (C208-as, C216-os és HPC3007-es vizsgálat) összesített adatain alapul. A fázis IIb és fázis III vizsgálatokból származó összesített adatok 1486 olyan betegről származnak, akik OLYSIO-val kombinációban adott peginterferon alfát és ribavirint kaptak (akik közül 924 beteg kapott naponta egyszer 150 mg szimeprevirt), és 540 olyan betegről, akik placebót kaptak peginterferon alfával és ribavirinnel.

Az összesített fázis III vizsgálati adatok közül a 12 hetes szimeprevir-kezelés alatt jelentett mellékhatások többségének súlyossága 1-2. fokozatú volt. Olyan mellékhatásokat, amelyek 3. vagy 4. súlyossági fokúak voltak a szimeprevirt peginterferon alfával és ribavirinnel kapó betegek 3,1%-ánál jelentettek, *versus* a placebóval peginterferon alfát és ribavirint kapó betegek 0,5%-ával. Súlyos mellékhatásokat a szimeprevirrel kezelt betegek 0,3%-ánál (2 hospitalizálást igénylő fotoszenzitivitási eset), míg a placebót peginterferon alfával és ribavirinnel kapó betegek közül egynél sem jelentettek.

A kezelés első 12 hete alatt a leggyakrabban jelentett mellékhatás (előfordulási gyakoriság $\geq 5\%$) a hányinger, bőrkiütés, viszketés, dyspnoe, a vér bilirubinszint emelkedése és a fotoszenzitivitási reakció volt (lásd 4.4 pont).

A szimeprevir mellékhatások miatti abbahagyása a szimeprevirt peginterferon alfával és ribavirinnel kapó betegek 0,9%-ánál fordult elő.

A HCV 4-es és 1-es genotípusával fertőzött betegek esetén a szimeprevir biztonságossági profilja hasonló.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat a 4. táblázat mutatja be. A mellékhatások szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\ 000$).

4. táblázat: A szimeprevirrel kombinációban adott peginterferon alfa és ribavirin 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknek jelentett mellékhatásai (összesített fázis III vizsgálatok, C208-as, C216-os és HPC3007-es vizsgálat; a kezelés első 12 hete; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

Szervrendszeri kategóriák	Gyakorisági kategória	szimeprevir + peginterferon alfa és ribavirin N = 781
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	dyspnoe*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori gyakori	hányinger székrekedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	emelkedett bilirubinszint a vérben*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori gyakori	bőrkiütés*, viszketés* fotoszenzitivitási reakció*

* További részletekért lásd a következő bekezdést.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés és viszketés

A 12 hetes szimeprevir kezelés alatt bőrkiütést és viszketést a szimeprevirrel kezelt betegek 21,8%-ánál, illetve 21,9%-ánál jelentettek, összevetve a placebo, peginterferon alfa és ribavirin kezelést kapó betegeknél jelentett 16,6%-kal és 14,6%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). A szimeprevirrel kezelt betegeknél a bőrkiütéssel és viszketéssel járó események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. fokozatú vagy 2. fokozatú). Harmadik fokozatú bőrkiütés vagy viszketés a szimeprevirrel kezelt betegek 0,5%-ánál, illetve 0,1%-ánál fordult elő. Bőrkiütés vagy viszketés miatt a szimeprevir abbahagyása a szimeprevirrel kezelt betegek 0,8%-ánál, illetve 0,1%-ánál fordult elő szemben a placebo, peginterferon alfa és ribavirin kezelést kapó betegeknél megfigyelt, sorrendben 0,3% és egyetlen eset sem értékekkel.

Emelkedett bilirubinszint a vérben

A 12 hetes szimeprevir kezelés alatt, a szimeprevirrel kezelt betegek 7,4%-ánál jelentettek emelkedett bilirubinszintet a vérben, összehasonlítva a placebo, peginterferon alfa és ribavirin kezelést kapó betegeknél jelentett 2,8%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). A szimeprevirrel kezelt betegek sorrendben 2%-ánál, illetve 0,3%-ánál számoltak be 3. fokozatú vagy 4. fokozatú emelkedett bilirubinszintről a vérben (összesített fázis III). A szimeprevir-kezelés abbahagyására ritkán került sor (0,1%; n = 1) a vérben emelkedett bilirubinszint miatt. A peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adott szimeprevir alkalmazása alatt a direkt és indirekt bilirubin szintjének emelkedése rendszerint nem járt a hepaticus transzaminázok szintjének emelkedésével, és a kezelés befejezése után normalizálódott.

Fotoszenzitivitási reakciók

A 12 hetes szimeprevir kezelés alatt fotoszenzitivitási reakciót a szimeprevirrel kezelt betegek 4,7%-nál jelentettek, összevetve a placebo, peginterferon alfa és ribavirin kezelést kapó betegeknél jelentett 0,8%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). A szimeprevirrel kezelt betegeknél a fotoszenzitivitási reakciók többnyire enyhe vagy közepesen súlyosak voltak (1. vagy 2. fokozatú); a szimeprevirrel kezelt betegek 0,3%-a tapasztalt súlyos, hospitalizálást igénylő reakciókat (lásd 4.4 pont).

Dyspnoe

A szimeprevir kezelés első 12 hete alatt dyspnoét a szimeprevirrel kezelt betegek 11,8%-ánál jelentettek, összevetve a placebo, peginterferon alfa és ribavirin kezelést kapó betegeknél jelentett 7,6%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III). Kizárólag 1-es és 2-es fokozatú eseteket jelentettek, olyan eset nem fordult elő, amikor abba kellett hagyni bármelyik vizsgált gyógyszer alkalmazását. Dyspnoét a szimeprevirrel kezelt, 45 évesnél idősebb betegek 16,4%-ánál jelentettek, összevetve a placebo, peginterferon alfa és ribavirin kezelést kapó betegeknél jelentett 9,1%-kal (minden súlyossági fok, összesített fázis III).

Laboratóriumi eltérések

A két kezelési csoport között nem volt különbség a haemoglobinszint, neutrofil- vagy thrombocytaszám tekintetében. Azokat, a kezelés következtében kialakuló laboratóriumi eltéréseket, amelyeket magasabb előfordulási gyakorisággal észleltek a szimeprevirrel kezelt betegeknél, mint a placeboval, peginterferon alfával és ribavirinnel kezelt betegeknél, az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: A kezelés következtében kialakuló laboratóriumi eltérések (WHO legsúlyosabb toxicitási fokok 1-től 4-ig) melyeket magasabb előfordulási gyakorisággal észleltek a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt betegeknél (C208-as, C216-os és HPC3007-es összesített fázis III vizsgálazok; a kezeléseket első 12 hete; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

Laboratóriumi paraméterek	WHO toxicitási tartomány	Szimeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)
Kémiai paraméterek		
Alkalikus foszfatáz		
1. fokozat	$\geq 1,25 - \leq 2,50 \times \text{ULN}$	26 (3,3%)
2. fokozat	$> 2,50 - \leq 5,00 \times \text{ULN}$	1 (0,1%)
Hiperbilirubinémia		
1. fokozat	$\geq 1,1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$	208 (26,7%)
2. fokozat	$> 1,5 - \leq 2,5 \times \text{ULN}$	143 (18,3%)
3. fokozat	$> 2,5 - \leq 5,0 \times \text{ULN}$	32 (4,1%)
4. fokozat	$> 5,0 \times \text{ULN}$	3 (0,4%)

ULN (Upper Limit of Normal): normálérték felső határa

Szofoszbuvirral együttes alkalmazás ribavirinnel vagy anélkül

Új biztonságossági aggályt nem azonosítottak a szimeprevir kombinált kezelést szofoszbuvirral és ribavirinnel vagy ribavirin nélkül értékelő HPC2002-es vizsgálatban azokon kívül, amiket szimeprevir, peginterferon alfa és ribavirin kezelés esetében figyeltek meg; a 12 hetes szimeprevirrel kombinált szofoszbuvir kezelés során leggyakrabban (>10%) jelentett mellékhatások voltak: fáradtság (25%), fejfájás (21%), hányinger (17%), insomniá (14%) és viszketés (11%). Azoknál a betegeknél, akik ribavirint kaptak szimeprevirrel és szofoszbuvirral kombinációban, emelkedett az előfordulás gyakorisága (>10%) a bőrkiütés (15%) és az anaemia (11%) esetén, összevetve a ribavirint nem kapó betegekkal (sorrendben 4% illetve 0%). További kiválasztott jelentett mellékhatások voltak a fotoszenzitivitási reakció (7% a szimeprevirt szofoszbuvirral kombináltan kapó betegek esetében szemben a szofoszbuvirral és ribavirinnel kombinált szimeprevirt kapó betegek esetében mért 6%-kal) és az emelkedett bilirubin (sorrendben 0% versus 9%).

Egyéb speciális populációk

HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir biztonságossági profilja a HIV-1 társfertőzésben szenvedő, illetve a társfertőzésben nem szenvedő, 1-es genotípusú HCV fertőzött betegeknél hasonló.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél jelentősen emelkedett a szimeprevir-expozíció (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az emelkedett szimeprevir-expozícióval együtt az emelkedett bilirubinszint nagyobb gyakoriságának tendenciáját figyelték meg. A bilirubinszintnek ez az emelkedése nem járt együtt májműködéssel összefüggő bármely nemkívánatos biztonságossági hatással. Az előrehaladott májfibrosisú betegeknél az anaemiát nagyobb gyakorisággal jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A szimeprevir túladagolásával szerzett humán tapasztalat korlátozott. Az egyszeri, legfeljebb 600 mg-os adagot vagy 5 napig naponta egyszer, legfeljebb 400 mg-os adagot kapó egészséges felnőtt alanyoknál és a 4 hétig naponta egyszer 200 mg-os adagot kapó, HCV-fertőzött felnőtt betegeknél megfigyelt mellékhatások konzisztensek voltak a javasolt adaggal végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelttel (lásd 4.8 pont).

Az OLYSIO túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Az OLYSIO túladagolása esetén a szokásos szupportív intézkedések alkalmazása javasolt, mint például a beteg klinikai státuszának megfigyelése.

A szimeprevir fehérjekötődése nagymértékű, ezért nem valószínű, hogy a dialízis a szimeprevir jelentős eltávolítását eredményezné (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémásan alkalmazott antivirális szerek, közvetlen hatású antivirális szerek, ATC kód: J05AE14.

Hatásmechanizmus

A szimeprevir a HCV NS3/4A szerin-proteáz specifikus inhibitora, ami a vírusreplikációhoz elengedhetetlenül szükséges. Egy biokémiai vizsgálatban a szimeprevir sorrendben 0,5 nM-os és 1,4 nM-os median K_i értékekkel gátolta a rekombináns 1a és az 1b genotípusú HCV NS3/4A proteázok proteolitikus aktivitását.

Antivirális aktivitás *in vitro*

A szimeprevir 1b genotípusú HCV replikon elleni medián EC_{50} - és EC_{90} -értéke sorrendben 9,4 nM (7,05 ng/ml) és 19 nM (14,25 ng/ml) volt. Proteáz-inhibitorral korábban nem kezelt, 1a genotípusú és 1b genotípusú HCV betegekből származó, NS3 szekvenciákat hordozó, kiméra replikonok a szimeprevir EC_{50} -értékének 1,4-szeres (N = 78) és 0,4-szeres (N = 59) medián változását (FC – fold change) mutatták az 1b genotípusú referencia-replikonnal összehasonlítva. A kezelés kezdetekor Q80K polimorfizmussal rendelkező 1a és 1b genotípusú izolátumok a szimeprevir EC_{50} sorrendben 11-szeres (N = 33) és 8,4-szeres (N=2) medián értékű változását eredményezte. A 2-es genotípusú, a 3-as genotípusú és a 4-es genotípusú vizsgált izolátumok elleni szimeprevir FC-értékek sorrendben 25-szörös (N = 4), 1,014-szeres (N = 2) és 0,3-szeres (N = 8) volt. 50%-os humán szérum jelenléte a szimeprevir replikon aktivitást 2,4-szeresével csökkentette. A szimeprevir interferonnal, ribavirinnel, NS5A- vagy NS5B inhibitorokkal történő *in vitro* kombinációja additív vagy szinergista hatásokat eredményezett.

Antivirális aktivitás *in vivo*

A szimeprevir rövid távú monoterápiájának adatai a C201-es (1-es genotípus) és C202-es (2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus), 7 napig naponta egyszer 200 mg OLYSIO-t kapó betegekké végzett vizsgálatokból a 6. táblázatban vannak bemutatva.

6. táblázat: A 200 mg szimeprevir monoterápia antivirális aktivitása (C201-es és C202-es vizsgálatok)

Genotípus	A HCV RNS átlagos (SE) változása a 7/8 napon (\log_{10} NE/ml)
1-es genotípus (N=9)	-4,18 (0,158)
2-es genotípus (N=6)	-2,73 (0,71)
3-es genotípus (N=8)	-0,04 (0,23)
4-es genotípus (N=8)	-3,52 (0,43)

5-es genotípus (N=7)	-2,19 (0,39)
6-es genotípus (N=8)	-4,35 (0,29)

Rezisztencia

Rezisztencia sejtenyészetekben

A szimeprevir elleni rezisztenciát 1a és 1b genotípusú HCV replikont tartalmazó sejteken jellemezték. A szimeprevir-kiválasztott 1-es genotípusú replikonok 96%-a az NS3 proteáz 43, 80, 155, 156 és/vagy 168 pozícióban egy vagy több aminosav-szubsztitúciót hordozott, és a leggyakrabban az NS3 D168 pozícióban lévő szubsztitúciót figyelték meg. Ezen kívül a szimeprevir rezisztenciát 1a és 1b genotípusú HCV replikon vizsgálattal értékelték, a klinikai izolátumokból származó, lokalizáció irányította NS3 szekvenciákat hordozó mutáns és kiméra replikonok alkalmazásával. Az NS3 43, 80, 122, 155, 156 és 168 pozícióban lévő aminosav szubsztitúciók csökkentették az *in vitro* szimeprevir aktivitást. Az olyan szubsztitúciók, mint a D168V vagy A és R155K rendszerint a szimeprevirre való érzékenység nagymértékű csökkenésével jártak *in vitro* ($EC_{50} > 50$ -szeres változás), miközben az egyéb szubsztitúciók, mint például a Q80K vagy R, S122R és D168E *in vitro* alacsony szintű rezisztenciát mutattak (EC_{50} 2-szeres és 50-szeres változás között). Más szubsztitúciók, mint például a Q80G vagy L, S122G, N vagy T nem csökkentette a szimeprevir aktivitást ($EC_{50} \leq 2$ -szeres változás). Az NS3 80, 122, 155 és/vagy 168 pozícióban történő aminosav szubsztitúciók, ha egyedül fordultak elő, *in vitro* alacsony szintű szimeprevir rezisztenciával társultak, és a szimeprevir aktivitást több mint 50-szeresével csökkentették, ha kombinációban jelentkeztek.

Rezisztencia klinikai vizsgálatokban

Azoknak a 150 mg szimeprevirrel kombinációban adott peginterferon alfával és ribavirinnel kezelt betegek összesített analizisében, akik a kontrollós fázis IIb és fázis III klinikai vizsgálatokban nem érték el SVR-t, az NS3 80, 122, 155 és/vagy 168 pozícióban jelentkező aminosav szubsztitúciót észleltek a 197 beteg közül 180-nál (91%). A D168V és R155K szubsztitúciók önmagukban vagy ezekben a pozícióban más mutációkkal kombinációban fordultak elő a leggyakrabban (7. táblázat). Ezeknek az előforduló szubsztitúcióknak a legtöbbször kimutatták, hogy sejtenyészet replikon vizsgálatban csökkentik a szimeprevir HCV-ellenes aktivitását.

SVR-t el nem érő betegeknél a szimeprevir-kezelés hatására kialakuló aminosav-szubsztitúció 1-es genotípusú HCV altípus-specifikus mintázatát figyelték meg. Az 1a genotípusú HCV-fertőzött betegeknél elsősorban önmagában R155K vagy az NS3 80, 122 és/vagy 168 pozícióban kialakult aminosav-szubsztitúciókkal kombinációban lévő szubsztitúciók fordultak elő, miközben az 1b genotípusú HCV-fertőzött betegeknél a leggyakrabban előforduló szubsztitúció a D168V volt (7. táblázat). Azoknál az 1a genotípusú HCV-fertőzött betegeknél, akiknél a kiindulási aminosav-szubsztitúció a Q80K volt, a kezelés sikertelenségekor leggyakrabban megfigyelt, kialakuló szubsztitúció az R155K volt.

7. táblázat: Az összesített fázis IIb és fázis III vizsgálatokban a kezelés hatására kialakuló aminosav-szubsztitúció: olyan betegek, akik a 150 mg szimeprevirrel kombinációban adott peginterferon alfa és ribavirin mellett nem értek el SVR-t (beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analizis)

Az NS3-on kialakuló aminosav-szubsztitúció	Minden HCV genotípus N = 197 % (n)	1a genotípus¹ N = 116 % (n)	1b genotípus N = 81 % (n)
Az NS3 43, 80, 122, 155, 156 vagy 168 pozícióban kialakuló bármilyen szubsztitúció ²	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R ³	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)

Q80X+D168X ⁴	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X + D168X ⁴	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q, D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Kevesebb, mint 10%	Kevesebb, mint 10%	Kevesebb, mint 10%

¹ Tartalmazhat néhány nem 1a/1b genotípusú HCV-fertőzött beteget.

² Önmagában vagy más szubsztitúciókkal kombinációban (beleértve a keverékeket is).

³ Csak az NS3 80, 122, 155 és/vagy 168 pozícióinak egyikén vagy többjén felmerülő egyéb szubsztitúciókkal kombinációban észlelt szubsztitúciók.

⁴ Az ezekkel a kombinációkkal bíró betegek az adott individuális szubsztitúciót leíró más sorokban is szerepelnek. Az X több aminosavat jelent. Egyéb kettes vagy hármas mutációkat is megfigyeltek, alacsonyabb gyakorisággal.

⁵ Két betegnél egyszeri I170T szubsztitúció fordult elő.

Megjegyzés: a kezelés sikertelenségének időpontjában *in vitro* csökkent szimeprevir aktivitással járó, NS3 43 és 156 pozícióban kialakult szubsztitúciókat nem figyeltek meg.

A 4-es genotípussal fertőzött betegekkel végzett HPC3011-es vizsgálatban 22 betegből 20 olyan betegnek (91%), aki nem ért el SVR-t, volt NS3 80, 122, 155 és/vagy 168 pozícióban kialakuló aminosav szubsztitúciója (főleg D168V), hasonlóan az 1-es genotípussal fertőzött betegeknel megfigyelt aminosav szubsztitúciók kialakulásához.

Az 1-es genotípussal fertőzött, szimeprevirrel kombinált, ribavirinnel vagy a nélkül adott szofoszbuvirrel kezelt betegekkel végzett HPC2002 vizsgálatban 5 olyan betegből, akinek relapszusa volt, 4-nek (80%) volt R155K vagy D168E kialakuló aminosav szubsztitúciója. Szofoszbuvir rezisztenciával összefüggően nem figyeltek meg kialakuló aminosav szubsztitúciókat.

Rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók perzisztálása

A szimeprevir-rezisztens NS3 aminosav-szubsztitúciók perzisztálását a terápiás sikertelenséget követően értékelték.

A fázis IIb és fázis III vizsgálatokban 150 mg szimeprevirrel kombinációban adott peginterferon alfát és ribavirint kapó betegek összesített analizisében a kezelés következtében kialakuló szimeprevir-rezisztencia variánsok 180 beteg közül 90-nél a 28 hetes medián követési idő (tartomány 0-70 hét) után nem voltak tovább kimutathatók a vizsgálat végén. Negyvennyolc beteg közül 32-nél (67%) az egyszeri D168V, és 66 beteg közül 34-nél (52%) az egyszeri R155K szubsztitúció esetén a megfelelő, a kezelés következtében kialakuló variáns nem volt tovább kimutatható a vizsgálat végén.

Egy korábbi fázis IIb vizsgálatban egy szimeprevir-alapú kezelési renddel SVR-t el nem érő betegekkel végzett folyamatban lévő, hosszú távú követéses vizsgálatból (HPC3002-vizsgálat) származó adatok azt mutatták, hogy ezeknek a betegeknek a 70%-ánál (16/23) a kezelés következtében kialakuló mutációk a 88 hetes medián időtartamú (tartomány 47-147 hét) követést követően nem voltak többé kimutathatók.

A szimeprevir-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kialakulásának és perzisztálásának hosszú távú klinikai hatása nem ismert.

A kiindulási HCV polimorfizmusnak a terápiás válaszra gyakorolt hatása

Elemzéseket végeztek a természetesen kialakuló, kiindulási NS3/4A aminosav-szubsztitúciók (polimorfizmusok) és a kezelés kimenetele közötti összefüggések feltárására.

Az *in vitro* csökkent szimeprevir aktivitással járó, NS3 43, 80, 122, 155, 156 és/vagy 168 pozícióban a kiindulási polimorfizmusok rendszerint nem voltak gyakoriak (1,3%) a fázis IIb és fázis III vizsgálatok 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeinél (n = 2007; C208-as, C216-os, HPC3007-es, C206-os vizsgálat), kivéve a Q80K szubsztitúciót az 1a genotípusú HCV betegeknél. A fázis IIb és fázis III vizsgálatok teljes vizsgálati populációjában a vizsgálat megkezdésekor észlelt Q80K polimorfizmus megfigyelt prevalenciája 14% és 30% volt az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, és 0,5% volt az 1b genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

Európában az 1-es genotípusban a Q80K polimorfizmus észlelt prevalenciája összesen 6% (76/1254) volt, 19% (73/377) az 1a genotípusban és 0,3% (3/877) az 1b genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

A 4-es genotípussal fertőzött betegeknél Q80K polimorfizmust nem észleltek (HPC3011-es vizsgálat).

A C208-as és C216-os fázis III vizsgálatok és a HPC3007-es vizsgálat összesített analizisében a Q80K jelenléte a vizsgálat megkezdésekor alacsonyabb SVR arányokkal járt a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, 1a genotípusú HCV betegeknél, összehasonlítva a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, Q80K nélküli 1a genotípusú HCV betegekkkel (8. táblázat).

8. táblázat: SVR12 arányok¹ HCV genotípus/altípus és a kiindulási Q80K polimorfizmus jelenléte és hiánya szerint peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, 1-es genotípusú HCV betegeknél (beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

	Az összes 1a genotípusú HCV beteg ²	1a genotípusú HCV betegek ² - Q80K polimorfizmus jelenléte/hiánya a vizsgálat megkezdésekor ³		Az összes 1b genotípusú HCV beteg
		Jelenlét	Hiány	
Csak HCV-vel fertőzött betegek (C208-as, C216-os, HPC3007-es és C206-os vizsgálat)				
Korábban nem kezelt betegek (összesített C208-as és C216-os vizsgálatok)				
Szimeprevir	75% (191/254)	58% (49/84)	84% (138/165)	85% (228/267)
Placebo	47% (62/131)	52% (23/44)	43% (36/83)	53% (70/133)
Korábban visszaeső betegek (HPC3007-es vizsgálat)				
Szimeprevir	70% (78/111)	47% (14/30)	79% (62/79)	86% (128/149)
Placebo	28% (15/54)	30% (6/20)	27% (9/34)	43% (34/79)
Korábban részleges választ adó betegek (C206-os vizsgálat)				
Szimeprevir ⁴	56% (14/25)	38% (3/8)	65% (11/17)	88% (38/43)
Placebo	13% (1/8)	0% (0/2)	17% (1/6)	7% (1/15)
Korábbi null-reszponderek (C206-os vizsgálat)				
Szimeprevir ⁴	42% (11/26)	75% (3/4)	38% (8/21)	58% (14/24)
Placebo	0% (0/7)	0% (0/0)	0% (0/7)	33% (3/9)
HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek (C212-es vizsgálat)				
Korábban nem kezelt betegek				
Szimeprevir	77% (33/43)	86% (12/14)	72% (21/29)	90% (9/10)
Korábban visszaeső betegek				
Szimeprevir	83% (10/12)	33% (1/3)	100% (9/9)	100% (3/3)
Korábban részleges választ adó betegek				
Szimeprevir	67% (6/9)	100% (1/1)	62% (5/8)	100% (1/1)
Korábbi null-reszponderek				
Szimeprevir	54% (13/24)	50% (6/12)	58% (7/12)	75% (3/4)

¹ A C206-os vizsgálat esetén SVR24.

² Tartalmazhat néhány nem 1a/1b genotípusú HCV-fertőzött beteget.

³ A szimeprevir kezelési csoport betegeinek száma: csak olyan betegek, akiknél szekvenciális adatok állnak rendelkezésre.

⁴ Összesített 150 mg szimeprevir kezelési csoport.

Megjegyzés: A C208-as, C216-os, HPC3007-es és C206-os vizsgálatokban három 1b genotípusú HCV-fertőzött betegnek volt a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusa. Mindhárom betegnek SVR12-je volt.

SVR12/24: tartós virológiai válasz 12/24 héttel a kezelés tervezett befejezése után (EOT – end of treatment).

A C208-as és C216-os vizsgálatok összesített analizisében a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusú, 1a genotípusú HCV-fertőzött betegek 69%-a (58/84) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra, mert megfelelt a protokollban definiált, a kezelésre adott válaszreakciótól függő kezelési (Response Guided Therapy - RGT) kritériumoknak (HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható a

4. héten, és nem kimutatható HCV RNS a 12. héten); ezeknél a betegeknek az SVR12 arány 78% volt. A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt Q80K polimorfizmusú, 1a genotípusú HCV-fertőzött betegek 63%-ának (53/84) volt nem kimutatható HCV RNS-e a 4. héten (gyors virológiai válasz - Rapid Virologic Response; RVR); ezeknél a betegeknek az SVR12 arány 79% volt. A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, Q80K polimorfizmusú, 1a genotípusú HCV-fertőzött betegek 20%-ának (17/84) volt a HCV RNS ≥ 25 NE/ml szintje a 4. héten; ezeknél a betegeknek az SVR12 arány 12% volt.

A HPC3007-es vizsgálatban a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusú, 1a genotípusú HCV-fertőzött betegek 80%-a (24/30) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra, mert megfelelt a protokollban definiált, a kezelésre adott válaszreakciótól függő kezelési (RGT) kritériumoknak (HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható a 4. héten, és nem kimutatható HCV RNS a 12. héten); ezeknél a betegeknek az SVR12 arány 58% volt. A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor Q80K polimorfizmusú, 1a genotípusú HCV-fertőzött betegek 43%-ának (13/30) volt nem kimutatható HCV RNS-e a 4. héten (gyors virológiai válasz; RVR); ezeknél a betegeknek az SVR12 arány 77% volt. A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, Q80K polimorfizmusú, 1a genotípusú HCV-fertőzött betegek 13%-ának (4/30) volt a HCV RNS szintje ≥ 25 NE/ml a 4. héten; ezek közül a betegek közül senki nem ért el SVR12-öt.

Kereszt-rezisztencia

Azoknál a szimeprevirrel kezelt betegeknek, akik a klinikai vizsgálatokban nem értek el SVR-t (pl. R155K), a kezelés hatására kialakuló NS3 aminosav-szubsztitúciók némelyikéről kimutatták, hogy csökkenti a telaprevir, a boceprevir és más, NS3/4A proteáz inhibitorok HCV-ellenes aktivitását. Az SVR-t el nem elérő betegeknek a korábbi szimeprevir-expozíciónak a későbbi HCV NS3/4A proteáz inhibitor-alapú kezelési rendek hatásosságára gyakorolt hatását nem igazolták. Nincsenek a szimeprevir hatásosságára vonatkozó klinikai adatok olyan betegekről, akiknek az anamnézisében NS3/4A proteáz inhibitor telaprevir- vagy boceprevir-expozíció szerepel. A vizsgált szimeprevir-rezisztens variánsok érzékenyek maradtak a tipikus HCV nukleozid- és nem nukleozid polimeráz inhibitorokra és az NS5A-inhibitorokra. Az NS5A inhibitorokkal (L31F/V, Y93C/H), nukleozid inhibitorokkal (S96T, S282T) és nem nukleozid inhibitorokkal (C316N, M414I/L, P495A) szembeni csökkent érzékenységet felelős aminosav-szubsztitúciókat hordozó variánsok *in vitro* érzékenyek maradtak a szimeprevirre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevir 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknek mutatott hatásosságát két fázis III vizsgálatban, korábban nem kezelt betegeknek (C208-as és C216-os vizsgálat) értékelték, egy fázis III vizsgálatban olyan betegeknek, akik a korábbi, interferon-alapú kezelés után relapszusba kerültek (HPC3007-es vizsgálat), egy fázis IIb vizsgálatban olyan betegeknek, akiknél a korábbi peginterferon- és ribavirin-kezelés sikertelen volt (beleértve a korábban visszaeső betegeket, a részleges és null-reszpondereket) (C206-os vizsgálat), és egy fázis III vizsgálatban olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknek, akiknek HIV-1 társfertőzésük volt, és akik korábban még nem részesültek HCV-kezelésben vagy a korábbi HCV-kezelésük sikertelen volt (C212-es vizsgálat). Emellett egy olyan, 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegekkel végzett, folyamatban lévő fázis III vizsgálat kezelés közbeni válaszreakcióra és előzetes tartós virológia válaszra vonatkozó adatai is rendelkezésre állnak, akik korábban nem részesültek kezelésben vagy a korábbi kezelésük sikertelen volt (HPC3011-es vizsgálat). A szimeprevir hatásosságát egy ribavirinnel vagy nélküli interferon mentes kezelési rend részeként egy fázis IIa vizsgálatban értékelték 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, F0-F2 METAVIR fibrosis stádiumú korábban nem reagáló vagy korábban nem kezelt és F3-F4 METAVIR fibrosis stádiumú és kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek (HPC2002-es vizsgálat).

A korábban visszaeső betegek azok a betegek voltak, akiknek nem kimutatható HCV RNS-ük volt egy korábbi, interferon-alapú kezelés végén, és kimutatható HCV RNS-ük volt a követés alatt. A korábban részleges választ adó betegek azok a betegek voltak, akiknél a korábbi kezelés közben a HCV RNS a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétre ≥ 2 log₁₀-t csökkent, és a korábbi peginterferon- és ribavirin-kezelés végén a HCV RNS-ük kimutatható volt. A null-reszponder betegek pedig azok a

betegek voltak, akiknél a korábbi peginterferon- és ribavirin-kezelés alatt a HCV RNS a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétre $\geq 2 \log_{10}$ -t csökkent. Az ezekben a vizsgálatokban résztvevő betegeknek kompenzált májbetegségük volt (beleértve a cirrhosist is), a HCV RNS-ük legalább 10 000 NE/ml volt, és a máj kórszövettani vizsgálati eredménye krónikus hepatitis C-nek felelt meg.

A korábban nem kezelt és a korábban visszaeső betegeknél a fázis III vizsgálatokban a peginterferon alfa- és a ribavirin-kezelés teljes időtartamát a válaszreakció határozta meg. Ezeknél a betegeknél a HCV-kezelés tervezett teljes időtartama 24 hét volt, ha az alábbi, kezelés közbeni, protokoll-definiált, kezelésre adott válaszreakciótól függő (RGT - response-guided therapy) kezelés kritériumai teljesültek: HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható a 4. héten, ÉS nem kimutatható HCV RNS a 12. héten. A plazma HCV RNS-szinteket COBAS TaqMan HCV teszttel (2.0 verzió) mérték, a High Pure System-mel való felhasználáshoz (a mennyiségi kimutathatóság alsó határa 25 NE/ml és a kimutathatósági határ 15 NE/ml). A HCV kezelés esetén a kezelés leállításának szabályait annak biztosítása érdekében alkalmazták, hogy a kezelés alatt inadekvát virológiai választ mutató betegeknél alkalmas időben abbahagyják a kezelést. A C212-es fázis III vizsgálatban a peginterferon alfa és ribavirin kezelés teljes időtartama korábban nem kezelt és korábban visszaeső, cirrhotikus betegeknél nem volt válaszfüggő; ezek a betegek 48 hetes fix időtartamú peginterferon alfa és ribavirin kezelést kaptak 12 hét szimeprevir kezeléssel.

Definíciója szerint az SVR (virológiai gyógyulás) a fázis IIb vizsgálatban a nem kimutatható HCV RNS 24 héttel a kezelés tervezett vége után, és a definíció szerint a HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható 12. héttel a kezelés tervezett vége után a HPC2002-es és a fázis III vizsgálatokban.

Hatásosság korábban nem kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél C208-as vizsgálat (QUEST 1) és C216-os vizsgálat (QUEST 2)

A szimeprevir hatásosságát korábban nem kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél két randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 2 karos, multicentrikus, fázis III vizsgálatban igazolták (C208-as vizsgálat és C216-os vizsgálat). Mindkét vizsgálat elrendezése hasonló volt. A betegek 12 héten át naponta egyszeri 150 mg szimeprevir-kezelést vagy placebót plusz peginterferon alfa-2a-t (C208-as és C216-os vizsgálat) vagy peginterferon alfa-2b-t (C216-os vizsgálat) és ribavirint kaptak, amit 12 hetes vagy 36 hetes peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés követett, a kezelés közbeni, protokoll-definiált, RGT kritériumoknak megfelelően. A kontroll-csoport betegek 48 hetes peginterferon alfa-2a-t vagy 2b-t és ribavirint kaptak.

A C208-as és C216-os vizsgálatok összesített analizisében a 785 bevont beteg átlagéletkora 47 év volt (tartomány: 18-73 év; 2% 65 évnél idősebb); 56%-a volt férfi; 91%-a volt fehér bőrű, 7%-a fekete bőrű vagy afro-amerikai, 1%-a ázsiai és 17%-a hispán; 23%-ának testtömeg-indexe (BMI) volt ≥ 30 kg/m², 78%-ának HCV RNS-szintje volt $> 800\,000$ NE/ml; 74% METAVIR fibrosis stádiuma volt F0, F1 vagy F2, 16% METAVIR fibrosis stádiuma volt F3, és 10% METAVIR fibrosis stádiuma volt F4 (cirrhosis); 48%-nak volt 1a genotípusú HCV- és 51%-nak volt 1b genotípusú HCV-fertőzése; a teljes populáció 17%-ának és az 1a genotípusú betegek 34%-ának volt Q80K polimorfizmusa a vizsgálat megkezdésekor; 29% volt *IL28B* CC genotípusú, 56% *IL28B* CT genotípusú és 15% *IL28B* TT genotípusú. A C208-as vizsgálatban minden beteg peginterferon alfa-2a-t kapott. A C216-os vizsgálatban a betegek 69%-a kapott peginterferon alfa-2a-t, és 31%-a kapott peginterferon alfa-2b-t.

A mellékhatás miatt minden kezelést abbahagyó betegek aránya 2% volt a peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adott szimeprevir kezelési csoportban, szemben a peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adott placebo-csoportban észlelt 1%-kal. A mellékhatás miatt csak a szimeprevirt vagy csak a placebót abbahagyók aránya mindkét terápiás csoportban 1% volt. A 9. táblázat a korábban még nem kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél mutatja a válaszadási arányokat.

9. táblázat: A kezelés kimenetele a korábban nem kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél (C208-as és C216-os vizsgálatok összesített adatai; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

A kezelés kimenetele	Szimeprevir N = 521 % (n/N)	Placebo N = 264 % (n/N)
Teljes SVR12	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknel		
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség ²	8% (42/521)	33% (87/264)
Virális relapszus ³	11% (51/470)	23% (39/172)
Hiányzó SVR12 ⁴	2% (13/521)	2% (6/264)

Szimeprevir: 150 mg szimeprevir 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val vagy -2b-vel és ribavirinnel 24 vagy 48 hétig;
Placebo: placebo 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val vagy -2b-vel és ribavirinnel 48 hétig SVR12: tartós virológiai válasz 12 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

¹ p < 0,001

² A kezelés közbeni terápiás sikertelenséget azoknak a betegeknek az arányával definiálták, akiknél igazolhatóan kimutatható HCV RNS volt a kezelés tervezett befejezése után (beleértve, de nem csak azokra a betegekre korlátozva, akik megfeleltek a kezelés leállítására protokollban meghatározott szabályainak, és/vagy akiknél virális áttörést észleltek).

³ A virális relapszus-rátát úgy számították, hogy az aktuális kezelés tervezett befejezésekor nem kimutatható HCV RNS-ű betegek kerültek a nevezőbe. Beleértve 4 szimeprevirrel kezelt olyan beteget is, akiknél az SVR12 után tapasztaltak relapszust.

⁴ Betegek hiányzó adatokkal az SVR számítás időpontjában.

A szimeprevirrel kezelt betegek 88%-a (459/521) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra, mert megfelelt a protokollban definiált RGT kritériumoknak (HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható a 4. héten, és nem kimutatható HCV RNS a 12. héten); ezeknél a betegeknel az SVR12 arány 88% volt.

A szimeprevirrel kezelt betegek 78%-ának (404/521) volt nem kimutatható HCV RNS-e a 4. héten (gyors virológiai válasz; RVR); ezeknél a betegeknel az SVR12 arány 90% volt. A szimeprevirrel kezelt betegek aránya, akiknél a 4. héten a HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható volt 13% volt (70/521); 67%-uk ért el SVR12-t.

A szimeprevirrel kezelt betegek 7%-ának (35/521) volt a HCV RNS szintje a 4. héten \geq 25 NE/ml; ezeknél a betegeknel az SVR12 arány 20% volt.

Mind a C208-as, mind a C216-os vizsgálatban a peginterferon alfa és a ribavirin szimeprevirrel történő kiegészítése nem fokozta jobban a betegek által jelentett fáradtság, depresszív tünetek súlyosságát vagy a munkaképesség- és a mindennapi tevékenység-csökkenés mértékét, mint amit a csak peginterferon alfával és ribavirinnel kezelt betegeknel megfigyeltek. Ezen kívül a szimeprevirrel kezelt betegeknel a csak a peginterferon alfa- és ribavirin-kezeléshez képest jelentősen csökkent a fáradtan és munkaképesség- és a mindennapi tevékenység-csökkenésben töltött idő (hetek).

Az SVR12-arányok a placebohoz viszonyítva a szimeprevir kezelési csoportban statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a nem, az életkor, a rassz, a BMI, a HCV genotípus altípus, a kiindulási HCV RNS (kevesebb vagy egyenlő 800 000 NE/ml, nagyobb, mint 800 000 NE/ml), a METAVIR fibrosis stádium és az *IL28B* genotípus esetén. A 10. táblázat a METAVIR fibrosis stádium és az *IL28B* genotípus szerinti tartós virológia válaszarányokat mutatja.

10. táblázat: A METAVIR fibrosis pontszám és az *IL28B* genotípus szerinti SVR12 arányok a korábban még nem kezelt, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél (C208-as és C216-os vizsgálatok összesített adatai; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

Alcsoport	Szimeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
METAVIR fibrosis stádium		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<i>IL28B</i> genotípus		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)

Szimeprevir: 150 mg szimeprevir 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val vagy -2b-vel és ribavirinnel 24 vagy 48 hétig; Placebo: placebo 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val vagy -2b-vel és ribavirinnel 48 hétig. SVR12: tartós virológiai válasz 12 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

Az SVR12 arányok statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a szimeprevirt peginterferon alfa-2a-val vagy peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kapó betegeknél (sorrendben 88% és 78%), mint a placebót peginterferon alfa-2a-val vagy peginterferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kapó betegeknél (sorrendben 62% és 42%) (C216-os vizsgálat).

Hatásosság olyan, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél, akiknél a korábbi kezelés sikertelen volt

HPC3007-vizsgálat (PROMISE)

Ez egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 2 karos, multicentrikus, fázis III vizsgálat volt, amit olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegekkel végeztek, akiknek a korábbi interferon-alapú kezelést követően relapszusuk volt. A betegek 12 hétig naponta egyszer 150 mg szimeprevir-kezelést vagy placebót plusz peginterferon alfa-2a-t és ribavirint kaptak, amit a protokollban definiált RGT kritériumoknak megfelelően 12 vagy 36 hetes peginterferon alfa-2a- és ribavirin-kezelés követett. A kontroll-csoport betegei 48 hétig peginterferon alfa-2a-t és ribavirint kaptak.

A HPC3007-es vizsgálatba bevont 393 beteg átlagéletkora 52 év volt (tartomány: 20-71 év; 3% 65 évnél idősebb); 66%-a volt férfi; 94%-a volt fehér bőrű, 3%-a fekete bőrű vagy afro-amerikai, 2%-a ázsiai és 7%-a hispán; 26%-ának testtömeg-indexe (BMI) volt ≥ 30 kg/m²; 84%-ának volt a HCV RNS-szintje > 800 000 NE/ml; 69%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F0, F1 vagy F2, 15%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F3, és 15%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F4 (cirrhosis); 42%-nak volt 1a genotípusú HCV-je 58%-nak volt 1b genotípusú HCV-je; és a teljes populáció 13%-ának és az 1a genotípusú betegek 31%-ának volt Q80K polimorfizmusa a vizsgálat megkezdésekor; 24% volt *IL28B* CC genotípusú, 64% *IL28B* CT genotípusú és 12% *IL28B* TT genotípusú. A korábbi interferon-alapú HCV-kezelés a peginterferon alfa-2a/ribavirin (68%) vagy a peginterferon alfa-2b/ribavirin (27%) volt.

A mellékhatás miatt minden kezelést abbahagyó betegek aránya 0,4% volt a peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adott szimeprevir kezelési csoportban, míg a peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adott placebo-csoportban ilyen beteg nem volt. Nemkívánatos esemény miatt egyetlen beteg sem hagyta abba csak a szimeprevir-kezelést. A 11. táblázat a szimeprevir és a placebo esetén mutatja a válaszadási arányokat az olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek a korábbi interferon-alapú kezelést követően relapszusuk volt.

11. táblázat: A kezelés kimenetele az olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek a korábbi interferon-alapú kezelést követően relapszusuk volt (HPC3007-es vizsgálat; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

A kezelés kimenetele	Szimeprevir N = 260 % (n/N)	Placebo N = 133 % (n/N)
Teljes SVR12	79% (206/260) ¹	37% (49/133)
A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknél		
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség ²	3% (8/260)	27% (36/133)
Viralis relapsus ³	19% (46/249)	48% (45/93)
Hiányzó SVR12 ⁴	2% (5/260)	4% (5/133)

Szimeprevir: 150 mg szimeprevir 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 24 vagy 48 hétig; Placebo: placebo 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 48 hétig. SVR12: tartós virológiai válasz 12 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

¹ p < 0,001

² A kezelés közbeni terápiás sikertelenséget azoknak a betegeknél az arányával definiálták, akiknél igazolhatóan kimutatható HCV RNS volt a kezelés tervezett befejezése után (beleértve, de nem csak azokra a betegekre korlátozva, akik megfeleltek a kezelés leállításának protokollban meghatározott szabályoknak, és/vagy akiknél virális áttörést észleltek).

³ A virális relapszus-arányokat úgy számították, hogy az aktuális kezelés tervezett befejezéskor nem kimutatható HCV RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV RNS méréssel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe. Beleértve 5, szimeprevirrel kezelt olyan beteget is, akiknél az SVR12 után tapasztaltak relapszust.

⁴ Betegek hiányzó adatokkal az SVR számítás időpontjában.

A szimeprevirrel kezelt betegek 93%-a (241/260) volt alkalmas egy összesen 24 hetes terápiás időtartamra, mert megfelelt a protokollban definiált RGT kritériumoknak (HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható a 4. héten, és nem kimutatható HCV RNS a 12. héten); ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 83% volt.

A szimeprevirrel kezelt betegek 77%-ának (200/260) volt nem kimutatható HCV RNS-e a 4. héten (gyors virológiai válasz; RVR); ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 87% volt. A szimeprevirrel kezelt betegek aránya, akiknél a 4. héten a HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható volt 18% volt (70/521); 60%-uk ért el SVR12-öt.

A szimeprevirrel kezelt betegek 5%-ának (12/260) volt a HCV RNS szintje a 4. héten \geq 25 NE/ml; ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 42% volt.

A HPC3007-es vizsgálatban a betegek által jelentett fáradtság, depresszív tünetek súlyosságának növekedése, valamint a munkaképesség- és a mindennapi tevékenység-csökkenés mértéke mindkét terápiás csoportban hasonló volt. Ezek tovább tartottak a csak peginterferon alfával és ribavirinnel kezelt betegeknél.

Az SVR12-arányok a placebohoz viszonyítva a szimeprevir kezelési csoportban statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a nem, az életkor, a rassz, a BMI, a HCV genotípus altípus, a kiindulási HCV RNS (kevesebb vagy egyenlő 800 000 NE/ml, nagyobb, mint 800 000 NE/ml), a korábbi HCV-kezelés, a METAVIR fibrosis stádium és az *IL28B* genotípus esetén. A 12. táblázat a METAVIR fibrosis stádium és az *IL28B* genotípus szerinti SVR arányokat mutatja.

12. táblázat: A METAVIR fibrosis stádium és az *IL28B* genotípus szerinti SVR12 arányok az olyan, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél, akiknek a korábbi interferon-alapú kezelést követően relapszusuk volt (HPC3007-es vizsgálat; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

Alcsoport	Szimeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
METAVIR fibrosis stádium		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)

F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
<i>IL28B</i> genotípus		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)

Szimeprevir: 150 mg szimeprevir 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 24 vagy 48 hétig; Placebo: placebo 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 48 hétig. SVR12; tartós virológiai válasz 12 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

C206-os vizsgálat (ASPIRE)

Ez egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 7 káros, olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél végzett fázis IIb vizsgálat volt, akiknél a korábbi peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés sikertelen volt (beleértve a korábban visszaeső betegeket, a részleges választ adó betegeket vagy a null-reszpondereket is). A betegek 12, 24 vagy 48 hétig tartó 100 mg vagy 150 mg szimeprevirt kaptak, 48 hétig peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel kombinálva, vagy 48 hétig placebót kaptak, 48 hétig peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel kombinálva.

A C206-os vizsgálatba bevont 462 beteg átlagéletkora 50 év volt (tartomány: 20-69 év; 3% 65 évnél idősebb); 67%-a volt férfi; 93%-a volt fehér bőrű, 5%-a fekete bőrű vagy afro-amerikai és 2%-a ázsiai; 25%-ának volt a testtömeg-indexe (BMI) ≥ 30 kg/m²; 86%-ának volt a HCV RNS-szintje > 800 000 NE/ml; 63%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F0, F1 vagy F2, 19%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F3, és 18%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F4 (cirrhosis); 41%-nak volt 1a genotípusú HCV-je, 58%-nak volt 1b genotípusú HCV-je; és a teljes populáció 12%-ának és az 1a genotípusú betegek 27%-ának volt Q80K polimorfizmusa a vizsgálat megkezdésekor; 18% volt *IL28B* CC genotípusú, 65% *IL28B* CT genotípusú és 18% *IL28B* TT genotípusú (információ 328 betegnél áll rendelkezésre). A korábbi peginterferon alfa- és ribavirin-kezelést követően a betegek 40%-a esett át korábban relapszuson, 35%-uk volt korábban részleges választ adó beteg, és 25%-uk volt korábban null-reszponder. 199 beteg kapott naponta egyszer 150 mg szimeprevirt (összesített analízis), akik közül 66 beteg kapott szimeprevirt 12 hétig, és 66 beteg kapott peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált placebót.

A mellékhatás miatt minden kezelést abbahagyó betegek aránya 5% volt mind a 12 hétig 150 mg szimeprevirrel kezelt, mind a placebóval kezelt terápiás csoportokban. Egyetlen beteg sem hagyta abba csak a szimeprevirt vagy csak a placebót. A 13. táblázat a szimeprevir- és a placebo-csoportok válaszadási arányait mutatja a korábban részleges választ adó betegeknél és a null-reszpondereknél.

13. táblázat: A kezelés kimenetele az olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknél a korábbi peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés sikertelen volt (C206-os vizsgálat; korábban részleges választ adó betegek és null-reszponderek; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

A kezelés kimenetele	150 mg szimeprevir 12 hétig % (n/N)	Összesített, 150 mg szimeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
SVR24			
Korábban részleges választ adók	65% (15/23)	75% (52/69) ¹	9% (2/23)
Korábbi null-reszponderek	53% (9/17)	51% (26/51) ²	19% (3/16)
A kezelés kimenetele az SVR24 nélküli betegeknél			
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség ³			
Korábban részleges választ adók	22% (5/23)	16% (11/69)	78% (18/23)
Korábbi null-reszponderek	35% (6/17)	29% (15/51)	75% (12/16)
Virális relapszus ⁴			
Korábban részleges választ adók	6% (1/17)	5% (3/56)	50% (2/4)

Korábbi null-reszponderek	18% (2/11)	28% (10/36)	25% (1/4)
---------------------------	------------	-------------	-----------

150 mg szimeprevir: 150 mg szimeprevir 12 héten át, peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 48 hétig; összesített, 150 mg szimeprevir: 150 mg szimeprevir 12, 24 vagy 48 héten át, peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 48 hétig; Placebo: placebo peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 48 hétig. SVR24: tartós virológiai válasz 24 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

¹ p < 0,001

² p = 0,001

³ A kezelés közbeni virológiai sikertelenséget azoknak a betegeknek az arányával definiálták, akik megfeleltek a kezelés leállítására protokollban meghatározott szabályainak (beleértve a virális áttörés miatti leállítási szabályt is), akiknél kimutatható HCV RNS volt a kezelés befejezésekor (azoknál a betegeknél, akik megkapták a teljes kezelést).

⁴ A virális relapszus-arányokat úgy számították, hogy a kezelés tervezett befejezésekor nem kimutatható HCV RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV RNS méréssel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe.

A szimeprevirrel kezelt, korábban részleges választ adó betegek 30%-ánál (9/69) és a null-reszponderek 26%-ánál (13/51) volt a HCV RNS \geq 25 NE/ml a 4. héten. Ezeknél a betegeknél az SVR24 arány sorrendben 11% és 8% volt (összesített, 150 mg szimeprevir).

A C206-os vizsgálatban a betegek által jelentett fáradtság súlyosságát illetően nem észleltek a kezelések között különbséget. A fáradtság hasonló mértékben növekedett, és 48 hét után az összes terápiás karon visszatért a kiindulási szintre.

Tekintet nélkül a HCV genotípusra/altípusra, a METAVIR fibrosis stádiumra és az *IL28B* genotípusra, az SVR24 arányok magasabbak voltak a szimeprevirrel kezelt betegeknél, mint a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált placebót kapóknál. A 14. táblázat a METAVIR fibrosis stádium szerinti tartós virológia válaszarányokat mutatja.

14. táblázat: A METAVIR fibrosis stádium szerinti SVR24 arányok az olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknél a korábbi peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés sikertelen volt (C206-os vizsgálat; korábban részleges választ adó betegek és null-reszponderek; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

METAVIR fibrosis stádium	Korábban részleges választ adók		Korábbi null-reszponderek	
	Összesített, 150 mg szimeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)	Összesített, 150 mg szimeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
F0-2	79% (38/48)	8% (1/12)	66% (19/29)	23% (3/13)
F3-4	67% (14/21)	10% (1/10)	33% (7/21)	0% (0/3)
F4	82% (9/11)	0% (0/2)	31% (4/13)	0% (0/2)

Összesített, 150 mg szimeprevir: 150 mg szimeprevir 12, 24 vagy 48 héten át, peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel 48 hétig; Placebo: 12 hetes placebo-kezelés, 48 hétig adott peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel. SVR24: tartós virológiai válasz 24 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

Hosszú távú hatásosság 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél HPC3002-es vizsgálat

Egy, a szimeprevir-alapú kezelési renddel a korábbi fázis IIb vizsgálatokban SVR-t elért betegekkel végzett, folyamatban lévő, 3 éves követéses vizsgálat (HPC3002-es vizsgálat) időközi adatai, azt mutatták, hogy a 16 hónapos medián követési idő alatt minden betegnél (n = 166) fennmaradt a nem kimutatható HCV RNS-szint.

Hatásosság 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő felnőtteknél C212-es vizsgálat

Ez egy olyan 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegekkel végzett nyílt elrendezésű, 1 karos, fázis III vizsgálat volt, akiket korábban nem kezeltek, vagy akiknél a korábbi peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés sikertelen volt (beleértve a korábban visszaeső betegeket, a részleges választ adó betegeket vagy a null-reszpondereket is). A nem cirrhotikus, korábban még nem kezelt betegek vagy a korábban visszaeső betegek 12 hétig naponta egyszer 150 mg szimeprevir-kezelést plusz peginterferon alfa-2a-t és ribavirint kaptak, amit a protokollban definiált RGT kritériumoknak megfelelően 12 vagy 36 hetes peginterferon alfa-2a- és

ribavirin-kezelés követett. A korábbi kezelésre nem reagáló betegek (részleges és null-reszponderek) és minden cirrhotikus beteg (METAVIR fibrosis stádium F4) 36 hetes peginterferon alfa-2a- és ribavirin-kezelést kapott a kezdeti 12 hetes, szimeprevirrel kombinációban adott peginterferon alfa-2a és ribavirin mellé.

A C212-es vizsgálatba bevont 106 beteg átlagéletkora 48 év volt (tartomány: 27-67 év; 2% 65 évnél idősebb); 85%-a volt férfi; 82%-a volt fehér bőrű, 14%-a fekete bőrű vagy afro-amerikai, 1%-a ázsiai és 6%-a hispán; 12%-ának volt a testtömeg-indexe (BMI) ≥ 30 kg/m²; 86%-ának volt a HCV RNS-szintje > 800 000 NE/ml; 68%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma volt F0, F1 vagy F2, 19%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F3, és 13%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F4; 82%-nak volt 1a genotípusú és 17%-nak volt 1b genotípusú HCV-je; és a teljes populáció 28%-ának és az 1a genotípusú betegek 34%-ának volt Q80K polimorfizmusa a vizsgálat megkezdésekor; 27% volt *IL28B* CC genotípusú, 56% *IL28B* CT genotípusú és 17% *IL28B* TT genotípusú; 50% (n = 53) volt korábban nem kezelt HCV beteg, 14% (n = 15) volt korábban visszaeső betegek, 9% (n = 10) volt korábban részleges választ adó beteg, és 26% (n = 28) volt korábbi null-reszponder. Ezek közül a betegek közül 88 (n = 93) nagyon aktív antiretrovirális kezelést (HAART) kapott, nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal és az integráz-inhibitor raltegravir volt a leggyakrabban alkalmazott HIV antiretrovirális gyógyszer. A medián kiindulási HIV-1-RNS-szint és a CD4+ sejtszám a nem HAART kezelést kapó betegeknél sorrendben 4,18 log₁₀ kópia/ml (tartomány: 1,3-4,9 log₁₀ kópia/ml) és 677 x 10⁶ sejt/l (tartomány: 489-1076 x 10⁶ sejt/l) volt. A medián kiindulási CD4+ sejtszám a HAART kezelést kapó betegeknél 561 x 10⁶ sejt/ml (tartomány: 275-1407 x 10⁶ sejt/ml) volt.

Az összes kezelést mellékhatás miatt abbahagyó betegek aránya 5% volt. A szimeprevir-kezelést mellékhatás miatt abbahagyó betegek aránya 4% volt. A 15. táblázat a korábban nem kezelt, a korábban visszaeső, a korábban részleges választ adó betegek és a null-reszponderek esetén mutatja a válaszadási arányokat.

15. táblázat: A kezelés kimenetele az 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeknél (C212-es vizsgálat; korábban nem kezelt betegek, korábban visszaeső betegek, korábban részleges választ adó betegek és null-reszponderek; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

A kezelés kimenetele ¹	Korábban nem kezelt betegek N = 53 % (n/N)	Korábban visszaeső betegek N = 15 % (n/N)	Korábban részleges választ adó betegek N = 10 % (n/N)	Korábbi null-reszponderek N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ²	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ²
A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknél				
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség ³	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Virális relapszus ⁴	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/10)	12% (2/17)
Hiányzó SVR12 ⁵	2% (1/53)	0% (0/15)	10% (1/10)	0% (0/28)

¹ 150 mg szimeprevir 12 héten át, 24 vagy 48 hétig adott peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel.

² p < 0,001 korábbi peginterferon alfa és ribavirin kontrollhoz képest.

³ A kezelés közbeni terápiás sikertelenséget azoknak a betegeknél az arányával definiálták, akiknél igazolhatóan kimutatható HCV RNS volt a kezelés tervezett befejezése után (beleértve, de nem csak azokra a betegekre korlátozva, akik megfeleltek a kezelés leállításának protokollban meghatározott szabályoknak, és/vagy akiknél vírusátörést észleltek).

⁴ A virális relapszus arányait úgy számították, hogy az aktuális kezelés tervezett befejezéskor nem kimutatható HCV RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV RNS mérésrel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe.

⁵ Betegek hiányzó adatokkal az SVR számítás időpontjában.

A szimeprevirrel kezelt, korábban nem kezelt és a korábban visszaeső, nem cirrhotikus betegek 89%-a (54/61) volt alkalmas egy 24 hetes terápiára, mert megfelelt a protokollban definiált RGT kritériumoknak (HCV RNS < 25 NE/ml kimutatható vagy nem kimutatható a 4. héten, és nem kimutatható HCV RNS a 12. héten); ezeknél a betegeknél az SVR12 arány 87% volt.

A szimeprevirrel kezelt, korábban nem kezelt betegek 70%-ánál (37/53), a korábban visszaeső betegek 93%-ánál (14/15), a korábban részleges választ adó betegek 80%-ánál (8/10) és a korábbi null-reszponderek 36%-ánál (10/28) volt nem kimutatható a HCV RNS a 4. héten (gyors virológiai válasz; RVR). Ezeknél a betegeknél az SVR12 arányok sorrendben 89%, 93%, 75% és 90% voltak.

A szimeprevirrel kezelt, korábban nem kezelt betegek 6%-ánál (3/53), a korábban visszaeső betegek 0%-ánál (0/15), a korábban részleges választ adó betegek 20%-ánál (2/10) és a korábbi null-reszponderek 25%-ánál (7/28) volt a HCV RNS ≥ 25 NE/ml a 4. héten. Az SVR12 arány 0% volt a korábban még nem kezelt, a korábban visszaeső betegeknél és a korábbi null-reszpondereknél, és 50% (1/2) volt a korábban részleges választ adó betegeknél.

A 16. táblázat a METAVIR fibrosis stádium szerinti SVR arányokat mutatja.

16. táblázat: A METAVIR fibrosis stádium és az *IL28B* genotípus szerinti SVR12 arányok az 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő felnőtt betegeknél (C212-es vizsgálat; korábban nem kezelt betegek, korábban visszaeső betegek, korábban részleges választ adó betegek és null-reszponderek; beálogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

Alcsoport	Korábban nem kezelt betegek % (n/N)	Korábban visszaeső betegek % (n/N)	Korábban részleges választ adó betegek % (n/N)	Korábbi null-reszponderek % (n/N)
METAVIR fibrosis stádium				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
<i>IL28B</i> genotípus				
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)

Két betegnél volt HIV virológiai sikertelenség, ami meghatározása szerint a HIV-1-RNS ≥ 200 kópia/ml a korábbi < 50 kópia/ml után. A kezelés sikertelensége a szimeprevir-kezelés befejezése utáni 36. és 48. héten jelentkezett.

Hatásosság 4-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél HPC3011-es vizsgálat (RESTORE)

Ez egy olyan, folyamatban lévő, 4-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegeknél végzett nyílt elrendezésű, 1 karos, fázis III vizsgálat volt, akiket korábban nem kezeltek vagy akiknél a korábbi peginterferon alfa- és ribavirin-kezelés sikertelen volt (beleértve a korábban visszaeső betegeket, a részleges választ adó betegeket vagy a null-reszpondereket is). A korábban nem kezelt betegek vagy a korábban visszaeső betegek 12 hétig naponta egyszer 150 mg szimeprevir-kezelést plusz peginterferon alfa-2a-t és ribavirint kaptak, amit a protokollban definiált RGT kritériumoknak megfelelően 12 vagy 36 hetes peginterferon alfa-2a- és ribavirin-kezelés követett. A korábbi kezelésre nem reagáló betegek (részleges és null-reszponderek) 12 hétig naponta egyszer 150 mg szimeprevir-kezelést plusz peginterferon alfa-2a-t és ribavirint kaptak, amit 36 héten át peginterferon alfa-2a és ribavirin követett.

A bevont 107, 4-es genotípusú HCV beteg átlagéletkora 49 év volt (tartomány: 27-69 év; 5% 65 év feletti); 79%-a volt férfi; 72%-a volt fehér bőrű, 28%-a fekete bőrű vagy afro-amerikai és 7%-a hispán; 14%-ának volt a testtömeg-indexe (BMI) ≥ 30 kg/m²; 60%-ának volt a HCV RNS-szintje $> 800\,000$ NE/ml; 57%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F0, F1 vagy F2, 14%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F3, és 29%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F4; 8%-nak volt *IL28B* CC genotípusa, 58%-nak volt *IL28B* CT genotípusa és 35%-nak volt *IL28B* TT genotípusa; 42%-nak volt 4a genotípusú HCV-je és 24%-nak volt 4d genotípusú HCV-je; a vizsgálat megkezdésekor egyetlen betegnek sem volt Q80K polimorfizmusa; 33% (n = 35) volt korábban nem

kezelt HCV beteg, 21% (n = 22) volt korábban visszaeső beteg, 9% (n = 10) volt korábban részleges választ adó beteg és 37% (n = 40) volt korábbi null-reszponder.

Ezen folyamatban lévő vizsgálat analizisének az időpontjában a betegek 92%-a (n = 98) fejezte be a szimeprevir-kezelést, és a betegek 62%-a (31, korábban nem kezelt beteg, 20, korábban visszaeső beteg, 5, korábban részleges választ adó beteg és 10, korábbi null-reszponder) fejezte be az összes kezelést. Három, korábban részleges választ adó beteg (30%) és 12, korábbi null-reszponder (30%) még jelenleg is kezelés alatt áll. Azoknál a betegeknél, akiknél értékelhető volt az SVR12, a teljes SVR12 arány 85% volt (52/61); az SVR12 arány 88% volt (28/32) a korábban még nem kezelt betegeknél, 91% volt a korábban visszaeső betegeknél (19/21), 33% volt (1/3) a korábban részleges választ adóknál és 80% volt (4/5) a korábbi null-reszpondereknél. A protokollban definiált RGT kritériumoknak és 24 hetes teljes kezelést kapó, korábban nem kezelt betegeknél vagy a korábban visszaeső betegeknél az SVR4 és SVR12 arányok 96% (49/51) és 92% (47/51) voltak. A 4a, 4d és 4/egyéb genotípussal fertőzött betegek esetében a vírusátörés arányai 24% (11/45), 20% (5/25) és 11% (4/36) voltak. A vírusátörés arányaiban észlelt számbeli különbség klinikai jelentősége nem ismert.

Hatásosság 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, interferon-mentes terápia renddel kezelt felnőtteknél

HPC2002-es vizsgálat (COSMOS)

Ez egy nyílt elrendezésű, randomizált, fázis IIa vizsgálat melynek célja a ribavirinnel vagy a nélkül adott, szofosbuvirrel (naponta egyszer 400 mg) kombinált, 12 vagy 24 hétig tartó szimeprevir (naponta egyszer 150 mg) kezelés hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata F0-F2 METAVIR fibrosis stádiumú, 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő korábban null reszponderek (Kohorsz 1) vagy F3-F4 METAVIR fibrosis stádiumú és kompenzált májbetegségben szenvedő, korábban nem kezelt és korábban null reszponder betegek (Kohorsz 2) esetében.

A Kohorsz 1-be bevont, előrehaladott májbetegség nélküli 80 beteg átlagéletkora 56 év volt (tartomány: 27-70 év; 8% 65 év feletti); 61%-a volt férfi; 71%-a volt fehér bőrű, 29%-a fekete bőrű vagy afro-amerikai; 30%-ának volt a testtömeg-indexe (BMI) ≥ 30 kg/m²; 98%-ának volt a HCV RNS-szintje > 800 000 NE/ml; 41%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F0 vagy F1 és 59%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F2; 78%-ának volt 1a genotípusú HCV-je és a fennmaradó betegeknek volt 1b genotípusú HCV-je; a teljes populáció 39%-ának és az 1a genotípusú betegek 50%-ának volt Q80K polimorfizmusa a vizsgálat kiindulásakor; 6%-nak volt *IL28B* CC genotípusa, 70%-nak volt *IL28B* CT genotípusa és 24%-nak volt *IL28B* TT genotípusa. Minden beteg peginterferon alfa és ribavirin kezelésre korábban választ nem adó volt.

A Kohorsz 2-be bevont, előrehaladott májbetegségben szenvedő 87 beteg átlagéletkora 58 év volt (tartomány: 28-70 év; 3% 65 év feletti); 67%-a volt férfi; 91%-a volt fehér bőrű, 9%-a fekete bőrű vagy afro-amerikai; 44%-ának volt a testtömeg-indexe (BMI) ≥ 30 kg/m²; 84%-ának volt a HCV RNS-szintje > 800 000 NE/ml; 53%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F3 és 47%-ának volt a METAVIR fibrosis stádiuma F4 (cirrhosis); 78%-ának volt 1a genotípusú HCV-je és 22%-ának volt 1b genotípusú HCV-je; a teljes populáció 31%-ának és az 1a genotípusú betegek 40%-ának volt Q80K polimorfizmusa a vizsgálat megkezdésekor; 21%-nak volt *IL28B* CC genotípusa, 56%-nak volt *IL28B* CT genotípusa és 23%-nak volt *IL28B* TT genotípusa. A betegek 54%-a volt peginterferon alfa és ribavirin kezelésre korábban választ nem adó, és 46% volt korábban nem kezelt.

Egyik kohorszban sem volt olyan beteg a 12 hetes kezelési csoportban, aki mellékhatás miatt abbahagyta a kezelést. A 24 hetes kezelési csoportban a mellékhatások miatt a kezelést abbahagyó betegek aránya 3% és 2% volt a Kohorsz 1 és 2-ben.

A 17. táblázat a Kohorsz 1-ben a korábbi null-reszponderek válaszadási arányait és a Kohorsz 2-ben a korábban nem kezelt és korábbi null-reszponderek válaszadási arányait mutatja.

17. táblázat: A kezelés kimenetele az 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, korábbi peginterferon alfa és ribavirin kezelésre választ nem adó felnőtt betegeknél vagy korábban nem kezelt betegeknél akik 12 hetes, ribavirinnel vagy a nélkül adott szofoszbuvirrel kombinált szimeprevir-kezelést kapnak (HPC2002-es vizsgálat; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

A kezelés kimenetele	Kohorsz 1 (korábbi null-reszponderek; METAVIR fibrosis stádium F0-F2)		Kohorsz 2 (korábban nem kezelték és korábbi null-reszponderek; METAVIR fibrosis stádium F3-F4)	
	Szimeprevir + szofoszbuvir + ribavirin 12 hét % (n/N)	Szimeprevir + szofoszbuvir 12 hét % (n/N)	Szimeprevir + szofoszbuvir + ribavirin 12 hét % (n/N)	Szimeprevir + szofoszbuvir 12 hét % (n/N)
SVR12	96% (26/27)	93% (13/14)	93% (25/27)	93% (13/14)
A kezelés kimenetele az SVR12 nélküli betegeknél				
Kezelés közbeni terápiás sikertelenség ¹	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)
Virális relapszus ²	4% (1/27)	7% (1/14)	7% (2/27)	7% (1/14)
Hiányzó SVR12 ³	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)

Naponta egyszer 150 mg szimeprevir 12 hétig, naponta egyszer 400 mg szofoszbuvirrel ribavirinnel vagy a nélkül. SVR12: tartós virológiai válasz 12 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

¹ A kezelés közbeni terápiás sikertelenséget azoknak a betegeknél az arányával definiálták, akiknél igazolhatóan kimutatható HCV RNS volt a kezelés tervezett befejezésekor (beleértve, de nem csak azokra a betegekre korlátozódva, akik megfeleltek a kezelés leállításának protokollban meghatározott szabályoknak).

² A virális relapszus arányait úgy számították, hogy az aktuális kezelés tervezett befejezésekor nem kimutatható HCV RNS-ű és a legalább egy kontroll HCV RNS méréssel rendelkező betegek kerültek a nevezőbe.

³ Hiányzó adatokkal rendelkező betegek az SVR számítás időpontjában.

A teljes SVR12 arányok a 12 heten át ribavirinnel vagy a nélkül adott szofoszbuvirrel kombinált OLYSIO-t kapó betegeknél 95% (39/41) és 93% (38/41) volt a Kohorsz 1 és Kohorsz 2-ben és 94% (77/82) volt együttesen a két kohorszban. A korábbi kezelés státusa és a ribavirin használata nem befolyásolta a kezelés kimenetelét.

A Kohorsz 1-ben az SVR12 arány a 24 hetes kezelési csoportban 79% (19/24) volt a ribavirinnel és szofoszbuvirrel adott szimeprevir kezelési csoportban, és 93% (14/15) volt a ribavirin nélkül adott szofoszbuvir és szimeprevir kezelési csoportban. A Kohorsz 2-ben az az SVR12 arány a 24 hetes kezelési csoportban 93% (28/30) volt a ribavirinnel és szofoszbuvirrel adott szimeprevir kezelési csoportban, és 100% (16/16) volt a ribavirin nélkül adott szofoszbuvir és szimeprevir kezelési csoportban. Összesen 6 betegnél jelentettek virális relapszust (6/162, 4%): 4 fordult elő a kiinduláskor Q80K polimorfizmusú 1a genotípusú HCV betegnél (3 a Kohorsz 1-ben és 1 a Kohorsz 2-ben) és 2 fordult elő Q80K polimorfizmus nélküli 1a genotípusú HCV betegnél.

A 18. táblázat a HCV genotípus/altípus és a kiindulási Q80K polimorfizmus szerinti SVR12 arányokat mutatja.

18. táblázat: SVR 12 arányok a genotípus/altípus és a kiindulási Q80K polimorfizmus szerint 1-es genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, korábbi peginterferon alfa és ribavirin kezelésre választ nem adó vagy korábban nem kezelt felnőtt betegeknél (HPC2002-es vizsgálat; beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) végzett analízis)

Alcsoport	Kohorsz 1 (korábban null reszponderek; METAVIR fibrosis stádium F0-F2)	Kohorsz 2 (korábban nem kezelték és korábban null reszponderek; METAVIR fibrosis stádium F3-F4)
-----------	--	---

	Szimeprevir + szofoszbuvir + ribavirin 12 hét % (n/N)	Szimeprevir + szofoszbuvir 12 hét % (n/N)	Szimeprevir + szofoszbuvir + ribavirin 12 hét % (n/N)	Szimeprevir + szofoszbuvir 12 hét % (n/N)
1a genotípus	95% (20/21)	90% (9/10)	91% (20/22)	91% (10/11)
Q80K	89% (8/9)	83% (5/6)	88% (7/8)	100% (3/3)
Nincs Q80K	100% (12/12)	100% (4/4)	93% (13/14)	100% (7/7)
1b genotípus	100% (6/6)	100% (4/4)	100% (5/5)	100% (3/3)

Naponta egyszer 150 mg szimeprevir 12 hétig, naponta egyszer 400 mg szofoszbuvirrel ribavirinnel vagy a nélkül. SVR12: tartós virológiai válasz 12 héttel a kezelés tervezett befejezése után.

QT távolságot vizsgáló klinikai vizsgálat

A naponta egyszer 150 mg és a 7 napig naponta egyszer adott 350 mg szimeprevir QT távolságra való hatását egy randomizált, kettős-vak, placebo- és pozitív kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), 4 karos, keresztezett vizsgálatban értékelték, 60 egészséges alany esetében. Nem figyeltek meg érdemi változást a QTc távolságban sem az ajánlott, naponta egyszer 150 mg-os adag sem pedig a naponta egyszer 350 mg terápiás dózis fölötti adag esetében.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén 3 éves kortól 18 évesnél fiatalabbakig minden korosztálynál halasztást engedélyez az OLYSIO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően krónikus vírusos hepatitis C-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szimeprevir farmakokinetikai tulajdonságait felnőtt, egészséges felnőtt alanyoknál és felnőtt, HCV-fertőzött betegeknél értékelték. A szimeprevir plazma-expozíciója (AUC) a HCV-fertőzött betegeknél megközelítőleg 2 - 3-szor magasabb volt, mint amit egészséges alanyoknál észleltek. A szimeprevir plazma C_{max} -a és AUC-je a peginterferon alfa és ribavirin egyidejű alkalmazása alatt hasonló volt ahhoz, mint amikor a szimeprevirt önmagában adták.

Felszívódás

A szimeprevir átlagos abszolút biohasznosulása egyszeri orális 150 mg-os szimeprevir adag étkezést követő adása után 62%. A maximális plazmakoncentrációk (C_{max}) típusosan 4-6 órával az adagolást követően alakultak ki.

In vitro humán Caco-2 sejteken végzett kísérletek arra utalnak, hogy a szimeprevir egy P-gp-szubsztrát.

A táplálék felszívódásra gyakorolt hatása

Az étel nélkül történő bevételhez képest a szimeprevir egészséges alanyoknak, étellel együtt történő adása az AUC-t 61%-kal emelte egy magas zsírtartalmú, magas kalóriájú (928 kcal), és 69%-kal egy normál kalóriájú (533 kcal) reggeli után, és a felszívódást sorrendben 1 órával és 1,5 órával késleltette.

A szimeprevirt étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont). Az étel típusa nem befolyásolja a szimeprevir-expozícióját.

Eloszlás

A szimeprevir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99,9%), elsősorban az albuminhoz, és kisebb mértékben az alfa-1-savas glikoproteinhez. A plazmafehérje kötődés nem változik jelentősen a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

A szimeprevir a májban metabolizálódik. A humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* kísérletek azt mutatták, hogy a szimeprevir elsősorban oxidatív metabolizmuson megy keresztül, a máj CYP3A4 rendszere által. A CYP2C8 és a CYP2C19 részvétele nem zárható ki. A CYP3A4 közepesen erős vagy

erős inhibitorai jelentősen emelik a szimeprevir plazma-expozícióját, és a CYP3A4 közepesen erős vagy erős induktorai jelentősen csökkentik a szimeprevir plazma-expozícióját. A szimeprevir *in vitro* nem indukálja a CYP1A2-t vagy a CYP3A4-et. A szimeprevir a cathepsin A enzim aktivitásának klinikailag nem jelentős gátlója.

In vitro kísérletek azt mutatják, hogy a szimeprevir szubsztrátja a gyógyszer-transzporter P-glikoproteinnek (P-gp), MRP2-nek, OATP1B1-nek, OATP2B1-nek és OATP1B3-nak. A szimeprevir gátolja az OATP1B1 és NTCP felvevő-transzportereket és a P-gp/MDR1, MRP2 és BSEP efflux-transzportereket. Az OATP1B1 és MRP2 részt vesz a bilirubin hepatocytákba és az onnan kifelé irányuló transzportjában. A szimeprevir *in vitro* gátló profilját a humán BCRP, OATP1B3 és OCT2-re nem vizsgálták.

200 mg ¹⁴C-szimeprevir egyszeri, szájon át egészséges alanyoknak történő adagolását követően a plazmában lévő radioaktivitás többségét (akár 98%) a változatlan gyógyszer adta, és a plazmában lévő radioaktivitás kis része a metabolitokkal volt összefüggésben (egyik sem volt fontos metabolit). A széklemben azonosított metabolitok a makrociklikus rész vagy az aromás rész vagy mindkettő oxidációja, majd az oxidációt követő O-demetiláció útján képződnek.

Elimináció

A szimeprevir eliminációja biliaris excretio útján történik. A renalis clearance nem játszik jelentős szerepet az eliminációban. 200 mg ¹⁴C-szimeprevir egészséges alanyoknak szájon át történő egyszeri adását követően átlagosan a teljes radioaktivitás 91%-a volt visszanyerhető a széklemből. Az alkalmazott dózis kevesebb, mint 1%-a volt visszanyerhető a vizeletből. A széklemben változatlan formában lévő szimeprevir az alkalmazott dózis átlagosan 31%-át tette ki.

A szimeprevir terminális felezési ideje egészséges alanyoknál 10-13 óra, és a 200 mg szimeprevirt kapó, HCV fertőzött betegeknél 41 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

A plazma C_{max} és plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) a naponta egyszer 75 mg és 200 mg közötti többszöri dózisos adása után a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekedett, és az ismételt adagolást követően akkumuláció alakult ki. A dinamikus egyensúlyi állapot napi egyszeri adagolás mellett 7 nap után került elérésre.

Speciális populációk

Idősek (65 éves kor felett)

A szimeprevir 65 évnél idősebb betegeknél történő használatára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak (18-73 év) (n = 21, 65 éves kor felett) az OLYSIO-val kezelt, HCV-fertőzött betegeknél nem volt klinikailag jelentős hatása a szimeprevir farmakokinetikájára. Idős betegeknél a szimeprevir adagjának módosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A szimeprevir renalis eliminációja elhanyagolható. Ezért nem várható, hogy a vesekárosodás klinikailag jelentős hatással legyen a szimeprevir-expozícióra.

Normális veseműködésű egészséges alanyokhoz viszonyítva (az étrend módosítása vesebetegségben - Modification of Diet in Renal Disease [MDRD], eGFR képlet alkalmazásával klasszifikálva, eGFR ≥ 80 ml/perc) a szimeprevir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je a súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál (eGFR 30 ml/perc alatt) 62%-kal magasabb volt 90%-os konfidencia intervallum, 27%-kal alacsonyabtból 3,6-szer magasabb értékek mellett. Mivel a súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött betegeknél az expozíció megnövekedett lehet, óvatosság ajánlott a szimeprevir rendelésekor ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 pont).

Mivel a szimeprevir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis jelentős mértékben eltávolítaná.

Kérjük, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazásra vonatkozóan olvassa el a szimeprevirrel kombináltan használt gyógyszerek alkalmazási előírását.

Májkárosodás

A szimeprevir elsősorban a májban metabolizálódik.

A szimeprevir plazma-expozíciója HCV-fertőzött betegeknél megközelítőleg 2 - 3-szor magasabb volt, mint amit egészséges alanyoknál észleltek.

Normális májműködésű egészséges alanyokhoz viszonyítva a szimeprevir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je 2,4-szer magasabb volt a HCV-vel nem fertőzött, közepes fokú májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B stádium) alanyoknál, és 5,2-szer magasabb volt a HCV-vel nem fertőzött, súlyosan májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádium) alanyoknál.

Az enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a szimeprevir adagjának módosítására. A súlyosan májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádium) betegek esetén az adagra vonatkozó javaslat nem adható. A szimeprevir biztonságosságát és hatásosságát HCV-vel fertőzött, közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B vagy C stádium) nem vizsgálták ezért kifejezett óvatosság ajánlott ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 pont).

Kérjük, a májkárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazásra vonatkozóan olvassa el a szimeprevirrel kombináltan használt gyógyszerek alkalmazási előírását.

Nemek

A nemi hovatartozás miatt nem szükséges dózismódosítás. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a nemi hovatartozásnak a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, HCV-fertőzött betegeknél nem volt klinikailag jelentős hatása a szimeprevir farmakokinetikájára.

Testsúly

A testsúly vagy a testtömeg-index alapján a dózis módosítása nem szükséges. A populációs farmakokinetikai analízis alapján ezeknek a jellemzőknek a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt, HCV-fertőzött betegeknél nem volt klinikailag jelentős hatása a szimeprevir farmakokinetikájára.

Rassz

A rassz miatt nem szükséges dózismódosítás.

A szimeprevir-expozíciójára vonatkozó populációs farmakokinetikai becslések hasonlóak voltak a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált szimeprevirrel kezelt kaukázusi és a fekete bőrű/afro-amerikai HCV-fertőzött betegeknél.

A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált, naponta egyszer 150 mg szimeprevirrel kezelt HCV-fertőzött betegekkel végzett fázis III vizsgálatokban a szimeprevir plazma-expozíció tartománya az ázsiai betegek esetében a nem ázsiai betegeknél megfigyelt tartományon belül volt. Ugyanakkor a szimeprevir átlagos plazma-expozíciója ezeknél a betegeknél (n = 14) 3,4-szer magasabb volt, mint az összesített fázis III populációban. A korlátozott adatok okán a szimeprevir potenciális kockázatait és előnyeit körültekintően meg kell fontolni kelet-ázsiai betegeknél való használat előtt.

HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek

A szimeprevir farmakokinetikai paraméterei a HIV-1 társfertőzésben szenvedő, vagy abban nem szenvedő 1-es genotípusú HCV fertőzött betegek között hasonló volt.

Gyermekek

A szimeprevir farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rágcsálónál a szimeprevir toxikus hatásokat okozott a májban, hasnyálmirigyben és a gasztrointesztinális rendszerben. Az állatoknál való adagolás hasonló (kutyák) vagy alacsonyabb (patkányok) expozíciókat eredményezett mint amit embereknél figyeltek meg az ajánlott, naponta egyszer 150 mg-os adag mellett. Kutyáknál a szimeprevir reverzibilis multifocalis hepatocellularis necrosissal járt, ami az ALT, AST, alkalikus foszfatáz és/vagy bilirubin szintjének emelkedésével társult. Ezt a hatást az embereknél javasolt napi egyszeri 150 mg-os adagnál magasabb szisztémás expozíciók (11-szeres) mellett figyelték meg.

A szimeprevir *in vitro* nagyon enyhe szemirritációt okozott. *In vitro* a szimeprevir egy, a BALB/c 3T3 fibroblastokon UV-A expozíció után jelentkező, protein-pótlás hiányában és jelenlétében is fototoxikus válaszreakciót indukált. A szimeprevir nem irritálta a nyulak bőrét, és nem valószínű, hogy bőrirritációt okozna.

Állatkísérletekben a szimeprevirnek nem volt a vitális funkciókra (cardialis, légzőrendszeri és központi idegrendszeri) gyakorolt mellékhatása.

Karcinogenitás és mutagenitás

In vitro és *in vivo* kísérletsorozatokban a szimeprevir nem bizonyult genotoxikusnak. A szimeprevirrel karcinogenitási vizsgálatokat nem folytattak.

Reprodukciós toxicitás

A patkányokkal végzett vizsgálatok egyetlen vizsgált dózisban sem találtak sem a fertilitásra, sem az embrio-foetalis fejlődésre vagy a pre- és posztnatális fejlődésre gyakorolt jelentős eltérést (ami patkányoknál az embereknél a javasolt napi egyszeri 150 mg-os dózis mellett kialakult szisztémás expozícióhoz hasonló vagy alacsonyabb expozíciónak felel meg). Szám fölötti bordákat és késleltetett csontosodást jelentettek egereknél az embereknél javasolt, naponta egyszer 150 mg adag mellett kialakult expozíciónál 4-szer magasabb expozíciónál.

Vemhes patkányoknál a placenta, a magzati máj és a magzat szimeprevir-koncentrációja alacsonyabb volt, mint amit a vérben észleltek. Amikor szoptató patkányoknak adták, akkor valószínűleg a szimeprevir anyatejbe történő kiválasztódása miatt a szimeprevirt kimutatták a szoptatott patkányok plazmájában.

A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

A szimeprevir PBT (perzisztáló, bioakkumulatív és toxikus) anyagként került besorolásra (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Nátrium-lauril-szulfát
Magnézium-sztearát
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid,
Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát

Kapszula héj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)

Fekete jelölőfesték

Sellak (E904)

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7 kapszulát tartalmazó, nem átlátszó, polivinilklorid/polietilén/polyvinilidénklorid (PVC/PE/PVDC) alumínium, átnyomható buborékcsoomagolás szalagfólia.

7 vagy 28 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani (lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/924/001 (7 kapszula)

EU/1/14/924/002 (28 kapszula)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

OLYSIO 150 mg kemény kapszula
szimeprevir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg szimeprevirnek megfelelő szimeprevir-nátrium kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 kemény kapszula
28 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Megsemmisítés: Olvassa el a betegtájékoztatót!

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

olysio 150 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

OLYSIO 150 mg kapszula
szimeprevir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

OLYSIO 150 mg kemény kapszula szimeprevir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az OLYSIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az OLYSIO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az OLYSIO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az OLYSIO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az OLYSIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az OLYSIO?

- Az OLYSIO a szimeprevir nevű hatóanyagot tartalmazza. A szimeprevir a C típusú májgyulladás okozó hepatitisz C vírus (HCV) ellen hat.
- Az OLYSIO-t tilos önmagában szedni. Az OLYSIO-t mindig a hepatitisz C fertőzés kezelésre szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni. Ezért nagyon fontos, hogy az OLYSIO szedése előtt olvassa el az OLYSIO-val együtt szedett gyógyszerek betegtájékoztatóját is. A gyógyszereivel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Milyen betegségek esetén alkalmazható OLYSIO?

Az OLYSIO-t más gyógyszerekkel együtt, felnőttek krónikus (hosszan tartó) hepatitisz C fertőzésének kezelésére adják.

Hogyan hat az OLYSIO?

Az OLYSIO a hepatitisz C fertőzés ellen hat, gátolja a HCV szaporodását. Amikor más gyógyszerekkel adják együtt a krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére, az OLYSIO segít a HCV-től megtisztítani az Ön szervezetét.

2. Tudnivalók az OLYSIO szedése előtt

Ne szedje az OLYSIO-t, ha allergiás a szimeprevirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ne szedje az OLYSIO-t, amennyiben ez vonatkozik Önre. Ha bizonytalan abban, hogy ez vonatkozik-e Önre, az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével egészségi állapotáról, különösen, ha:

- ha hepatitisz C fertőzése nem 1-es vagy 4-es genotípusú,
- ha korábban kapott vagy jelenleg is szed telaprevirinek vagy boceprevirinek nevezett HCV ellenható gyógyszert,
- ha a hepatitisz C-n kívül bármilyen más májbetegsége van,
- ha hepatitisz B fertőzése van,
- ha volt már szervátültetése vagy szervátültetésre vár,
- ha kelet-ázsiai származású.

Ha a fentiek bármelyike is vonatkozik Önre (vagy nem biztos abban, hogy vonatkozik-e Önre), akkor az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Érzékenység a napfényre

Az OLYSIO szedése alatt fokozottan érzékeny lehet a napfényre (fotoszenzitivitás) (lásd 4. pont, a mellékhatásokra vonatkozó információk).

Az OLYSIO szedése alatt megfelelő módon védekeznie kell a napfény ellen (pl. napsugárzástól védő kalap, napszemüveg és fényvédő krémek használatával). Különösképpen kerülnie kell az intenzív és hosszan tartó napsugárzást (beleértve a szoláriumot is). Amennyiben a kezelés alatt fényérzékenység lép fel, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Bőrkiütés

Az OLYSIO kezelés során Önnél bőrkiütés jelentkezhet. A bőrkiütés súlyossá is válhat. Amennyiben Önnél a kezelés során bőrkiütés jelentkezik, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen.

Ezek a vérvizsgálatok segítik kezelőorvosát abban, hogy

- ellenőrizze, hogy a kezelés hat-e Önnél,
- eldönthesse, hogy milyen hosszan kell alkalmazni az OLYSIO-t és az egyéb gyógyszereket az Ön hepatitisz C fertőzése kezelésére.

Gyermekek és serdülők

Az OLYSIO nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél (18 éves kor alatt), mert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az OLYSIO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert az OLYSIO és az egyéb gyógyszerek hatással lehetnek egymásra.

Különösképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

Gyógyszer (hatóanyag)	Gyógyszerelés célja
amiodaron, digoxin, dizopiramid, flekainid, mexiletin, propafenon vagy kinidin (amikor szájon át alkalmazzák)	szívritmuszavar kezelésére
klaritromicin, eritromicin (amikor szájon át alkalmazzák vagy injekcióként adják) vagy telitromicin	baktériumok által okozott fertőzések kezelésére
warfarin	véröngképződés megelőzésére
karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál vagy fenitoin	görcsrohamok megelőzésére
asztemizol vagy terfenadin	allergiás tünetek kezelésére

itrazonazol, flukonazol, ketokonazol, pozakonazol vagy vorikonazol (amikor szájon át alkalmazzák vagy injekcióként adják)	gombák által okozott fertőzések kezelésére
rifabutin, rifampicin vagy rifapentin	olyan fertőzések, mint a tuberkulózis kezelésére
amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nizoldipin vagy verapamil (szájon át szedett)	vérnyomás csökkentésére
dexametazon (amikor injekcióként adják vagy szájon át alkalmazzák)	asztma vagy gyulladásos és autoimmun betegségek kezelésére
ciszaprid	gyomor eredetű panaszok kezelésére
máriatövis (egy gyógynövény készítmény)	májpanaszok kezelésére
lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i> , egy gyógynövénykészítmény)	depresszió vagy szorongás kezelésére
kobicisztát	a HIV-fertőzés kezelésre szolgáló egyes gyógyszerek szintjét növelő gyógyszer
atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, etravirin, fozamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, szakvinavir vagy tipranavir	HIV-fertőzés kezelésére
atorvasztatin, lovasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin vagy szimvasztatin	a vér koleszterinszintjének csökkentésére
ciklosporin, szirolimusz vagy takrolimusz	immunválaszt csökkentésére, a szervátültetéssel járó problémák megelőzésére szolgáló gyógyszerek
szildenafil vagy tadalafil	Az úgy nevezett „pulmonális artériás hipertónia” kezelésére
midazolám vagy triazolám (szájon át alkalmazott)	szorongás csökkentésére, alvás elősegítésére

Ha a felsoroltak közül bármelyik is vonatkozik Önre (vagy bizonytalan abban, hogy vonatkozik-e Önre), az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

Terhesség

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhes nők nem szedhetik az OLYSIO-t, kivéve, ha azt az orvos rendelte el.

Amikor az OLYSIO-t ribavirinnel együtt szedi, kérjük olvassa el a ribavirin betegájékoztató terhességre vonatkozó információit. A ribavirin károsíthatja a meg nem született gyermekét.

- ha Ön nőbeteg, **a kezelés alatt és a kezelést követő több hónapon át tilos teherbe esnie.**
- ha Ön férfi beteg, **az Ön nő partnerének a kezelés alatt és a kezelést követő több hónapon át tilos teherbe esnie.**

Ha ebben az időszakban terhesség lép fel, haladéktalanul tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

Fogamzásgátlás

A nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az OLYSIO-kezelés alatt. Amikor az OLYSIO-t ribavirinnel együtt szedi, kérjük, olvassa el a ribavirin betegájékoztató fogamzásgátlásra vonatkozó információit. Önnek és partnerének hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés során és azt követően több hónapon át.

Szoptatás

Az OLYSIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával ha Ön szoptat. Ez azért fontos, mert nem ismert, hogy a szimeprevir bejut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa elfogja mondani, hogy az OLYSIO szedését vagy a szoptatást kell-e abbahagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az OLYSIO és a hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek egyidejű szedése hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ha gyengének

érzi magát vagy látásával probléma van, akkor ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket. Olvassa el ezeknek az egyéb gyógyszerek betegtájékoztatójában található, a gépjárművezetésre és gépek kezelésre vonatkozó információkat is.

Az OLYSIO laktózt tartalmaz

Az OLYSIO laktózt tartalmaz (egy cukorfajta). Amennyiben bizonyos cukrokra érzékeny, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert beszéljen kezelőorvosával.

3. Hogyan kell szedni az OLYSIO-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Az OLYSIO-t mindig egyéb hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt, egy kezeléssorozat részeként kell alkalmazni. Az OLYSIO-kezelés 12 hétig tart, de a kezelőorvos utasítása alapján szüksége lehet arra, hogy egyéb gyógyszereit ennél hosszabb ideig is szedjen. Olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatójában található adagolásra vonatkozó információkat valamint a „hogyan kell szedni” fejezeteket.

Hogyan kell szednie?

- Az OLYSIO ajánlott adagja naponta egyszer egy kapszula (150 mg).
- A hét napjai a buboréksomagolásra vannak nyomtatva, ez segít emlékeztetni Önt a kapszula bevitelére.
- Mindennap azonos napszakban próbálja bevenni az OLYSIO-t.
- Az OLYSIO-t mindig étkezés közben vegye be. Az étel típusa nem lényeges.
- Ezt a gyógyszert szájon át vegye be.
- A kapszulát egészben nyelje le.

Ha az előírtnál több OLYSIO-t vett be

Amennyiben az előírtnál több OLYSIO-t vett be, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Ha elfelejtette bevenni az OLYSIO-t

- Ha több mint 12 óra van még hátra a következő adag beviteléig, akkor a kihagyott adagot haladéktalanul vegye be étellel együtt. Ezt követően folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontban.
- Ha kevesebb, mint 12 óra van még hátra a következő adag beviteléig, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot. Ezt követően folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontban.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bizonytalan abban, hogy mit kell tennie, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Ne hagyja abba az OLYSIO szedését

Ne hagyja abba az OLYSIO szedését, kivéve ha azt az orvos rendelte el. Ha abbahagyja a szedést, nem biztos, hogy a gyógyszere megfelelően hat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások jelentkezhetnek ezzel a gyógyszerrel összefüggésben amikor peginterferon alfával és ribavirinnel együtt alkalmazzák:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhet:

- émelygés (hányinger),
- bőrviszketés,
- bőrkütés,
- kapkodó légzés.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet:

- „bilirubin” szintjének emelkedése a vérében (a bilirubin egy májban termelődő festékanyag),
- érzékenység a napfényre (fotoszenzitivitás),
- székrekedés.

Olvassa el a hepatitis C kezelésre szedett egyéb gyógyszerek betegtájékoztatójában található mellékhatásokra vonatkozó információkat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az OLYSIO-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (Felhasználhat:/EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a környezetre. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az OLYSIO

- A készítmény hatóanyaga a szimeprevir. 150 mg szimeprevirnek megfelelő szimeprevir-nátrium kapszulánként.
- Egyéb összetevők: nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát, vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, zselatin, titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és sellak (E904).

Milyen az OLYSIO külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A kemény kapszula fehér, fekete jelölőfestékkel írt „TMC435 150” jelzéssel.

Az OLYSIO 7 kapszulát tartalmazó, átnyomható buboréksomagolás szalagfóliában kerül forgalomba.

A hét napjait a buborékfóliára nyomtatták.

Az OLYSIO 7 kapszulát (1 buboréksomagolás) vagy 28 kapszulát (4 darab buboréksomagolás) tartalmazó kiszerelésben áll rendelkezésre. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

A gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

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 A2, Etaj 5
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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.