

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLYSIO 150 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kapsül 150 mg simeprevire eşdeğer 154.40 mg simeprevir sodyum içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir kapsül 78.4 mg laktoz (monohidrat olarak), 12.50 mg kroscarmelloz sodyum ve 1.25 mg sodyum lauril sülfatı içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül (kapsül)

Siyah "TMC 435 150" baskılı, beyaz jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OLYSIO, diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde, yetişkin hastalarda kronik hepatit C (KHC) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1)

Hepatit C virüsü (HCV) genotipinin spesifik aktivitesi için bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

OLYSIO ile tedavi, kronik hepatit C yönetiminde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Önerilen OLYSIO dozu, günde bir kere yemekle birlikte bir adet 150 mg kapsüldür.

OLYSIO, KHC tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). HCV genotip 1a hastalarında peginterferon alfa ve ribavirin ile OLYSIO kombinasyon tedavisi düşünüldüğünde, hastalar tedaviye başlamadan önce NS3 Q80K polimorfizimli virüs varlığı açısından test edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisi'ne de bakınız.

OLYSIO kombinasyon tedavisi için birlikte uygulanması önerilen tıbbi ürün(ler) ve tedavi süresi Tablo 1 ve 2'de verilmektedir.

Tablo 1: HCV genotipi 1 veya 4 olan hastalarda ribavirinle veya ribavirinsiz OLYSIO ile sofosbuvir kombinasyon tedavisi için tavsiye edilen tedavi süresi

Hasta popülasyonu	Tedavi süresi
Sirozu olmayan hastalar	12 hafta OLYSIO + sofosbuvir
Sirozlu hastalar ¹	24 hafta OLYSIO + sofosbuvir veya 12 hafta OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin ² Klinik progresyon için düşük riskli olarak görülen ve müteakip yeniden tedavi seçenekleri olan hastalar için 12 haftalık OLYSIO + sofosbuvir (ribavirin olmadan) tedavisi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

1 HCV genotipi 1a ile enfekte olan sirozlu hastalarda, sofosbuvir ile kombinasyon halinde OLYSIO tedavisine başlanmadan önce Q80K polimorfizmi değerlendirilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

2 Günlük ribavirin dozu ağırlığa dayalıdır (< 75 kg=1,000 mg and ≥ 75 kg=1,200 mg) ve yiyeceklerle birlikte iki bölünmüş doz olarak oral yoldan uygulanır; ayrıca ribavirinin Kısa Ürün Bilgisi dokümanına bakınız.

Tablo 2: HCV genotipi 1 veya 4'te peginterferon alfa ve ribavirin¹ ile OLYSIO kombinasyon tedavisi için tavsiye edilen tedavi süresi

Hasta popülasyonu	Tedavi süresi
Tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış ²	
sirozlu veya sirozlu olmayan, HIV ile ko-enfekte olmayan	24 hafta ³ OLYSIO ile tedavi peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde başlatılmalı ve 12 hafta süreyle uygulanmalı, daha sonra ilave olarak 12 haftalık peginterferon alfa ve ribavirin uygulamasıyla devam etmelidir.
sirozlu olmayan, HIV ile ko-enfekte olan hastalar	
HIV ile ko-enfekte olan sirozlu hastalar	48 hafta ³ OLYSIO ile tedavi peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde başlatılmalı ve 12 hafta süreyle

	uygulanmalı, daha sonra ilave olarak 36 haftalık peginterferon alfa ve ribavirin uygulamasıyla devam etmelidir
Daha önce yanıt vermemiş olan (kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olanlar dahil) ²	
sirozlu veya sirozu olmayan, HIV ile ko-enfekte olan veya olmayan	48 hafta ³ OLYSIO ile tedavi peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde başlatılmalı ve 12 hafta süreyle uygulanmalı, daha sonra ilave olarak 36 haftalık peginterferon alfa ve ribavirin uygulamasıyla devam etmelidir.

¹ HCV genotip 1a hastalarında peginterferon alfa ve ribavirin ile OLYSIO kombinasyon tedavisi düşünüldüğünde, tedaviye başlamadan önce NS3 Q80K polimorfizmi için test yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

² Ribavirinle veya ribavirinsiz interferon (pegile veya pegile olmayan) ile önceki tedaviden sonra (bkz. Bölüm 5.1).

³ Hastanın bir durdurma kuralını karşılamaması durumunda önerilen tedavi süresi (bkz. Tablo 3).

OLYSIO, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi alan hastalar için 4., 12. ve 24. haftalarda HCV RNA seviyeleri esas alınarak tedaviyi durdurma kuralları için Tablo 3'e bakınız.

Tedavi sırasında gözlemlenmiş virolojik yanıtı yetersiz olan hastalarda tedavinin sonlandırılması

Peginterferon alfa ve ribavirin ile OLYSIO kombinasyonu

Gözlemlenmiş virolojik yanıtı yetersiz olan hastaların kalıcı virolojik yanıt (SVR) elde etmesi olası değildir; bu nedenle, bu hastalarda tedavinin sonlandırılması önerilir.

Tedavinin sonlandırılmasını tetikleyen HCV RNA eşikleri (yani, tedaviyi durdurma kuralları) Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3: Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde OLYSIO alan, gözlemlenmiş virolojik yanıtı yetersiz olan hastalarda tedaviyi durdurma kuralları

HCV RNA	Aksiyon
Tedavi haftası4: ≥ 25 IU/mL	OLYSIO, peginterferon alfa ve ribavirini sonlandırın
Tedavi haftası12: ≥ 25 IU/mL ¹	Peginterferon alfa ve ribavirini sonlandırın (OLYSIO ile tedavi 12. haftada tamamlanır)
Tedavi haftası24: ≥ 25 IU/mL ¹	Peginterferon alfa ve ribavirini sonlandırın

¹ HCV tedavisini sonlandırmadan önce HCV RNA seviyelerini doğrulamak için, daha önce saptanamayan HCV RNA'nın daha sonra ≥ 25 IU/mL seviyesinde olması halinde HCV RNA'nın yeniden değerlendirilmesi önerilir.

Sofosbuvir ile OLYSIO kombinasyonu

Sofosbuvir ile OLYSIO kombinasyonu için geçerli olan hiçbir virolojik tedavi durdurma kuralı yoktur.

Dozun ayarlanması veya OLYSIO tedavisine ara verilmesi

Tedavi başarısızlığını önlemek için OLYSIO dozu azaltılmamalı veya kesilmemelidir. OLYSIO ile tedavi advers reaksiyonlar ya da gözlemlenmiş virolojik yanıtın yetersiz olması nedeniyle sonlandırıldığında, OLYSIO tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

KHC tedavisi için OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin dozunun ayarlanması veya bu ürünlere ara verilmesi

KHC tedavisi için OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerle potansiyel olarak ilişkili advers reaksiyonlar dozajın ayarlanmasını veya tıbbi ürün(ler)e ara verilmesini gerektiriyorsa, bu tıbbi ürünlere yönelik ilgili Kısa Ürün Bilgisi'nde verilen talimatlara bakınız.

KHC tedavisi için OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan diğer tıbbi ürünler herhangi bir nedenle kalıcı olarak sonlandırılırsa, OLYSIO da sonlandırılmalıdır. OLYSIO ve sofosbuvir kombinasyonuna ribavirin eklenirse ve ribavirinin kesilmesi gerekiyorsa, OLYSIO tedavisine ribavirinsiz sofosbuvir ile devam edilebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Unutulan doz

Eğer bir OLYSIO dozu unutulursa ve hasta olağan dozlama süresinin 12 saati içerisinde bunu fark ederse, hasta unutulan OLYSIO dozunu mümkün olan en kısa zamanda yiyeceklerle almalı ve bir sonraki OLYSIO dozunu planlanan normal zamanda almalıdır.

Eğer bir OLYSIO dozu olağan dozlama zamanından itibaren 12 saatten fazla süreyle unutulursa, hasta unutulan OLYSIO dozunu almamalı ve OLYSIO dozunu yiyeceklerle birlikte planlanan normal zamanda almaya devam etmelidir.

Uygulama Yolu:

OLYSIO günde bir kez yiyeceklerle oral olarak alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Kapsül bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda OLYSIO için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan bireylerde simeprevire maruziyet derecesinde artış gözlenmiştir. OLYSIO, hemodiyaliz gerektiren hastalar dahil olmak üzere şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30 ml/dk altında) veya son dönem böbrek hastalığı olan HCV ile enfekte hastalarda çalışılmamıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan ve HCV ile enfekte hastalarda maruziyet derecesi artabileceğinden, bu hastalara OLYSIO verirken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 5.2). OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin böbrek yetmezliği olan hastalarda nasıl kullanılmaları gerektiği konusunda ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurunuz.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda OLYSIO için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

OLYSIO orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki çocuklarda OLYSIO'nun güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstündeki hastalarda OLYSIO'nun güvenliliği ve etkililiği ile ilgili veriler sınırlıdır. 75 yaş üstündeki hastalarda OLYSIO ile ilgili hiçbir güvenlik ve etkililik verisi yoktur. Yaşlı hastalarda OLYSIO için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

İrk:

İrka göre doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.

HCV/İnsan immünyetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) ko-enfeksiyonu

HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalarda OLYSIO için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

OLYSIO'nun sofosbuvir ile kombinasyonu: HCV/HIV-1 ile koenfekte olan hastalar HCV mono enfekte hastalar ile aynı süre boyunca tedavi edilmelidir.

OLYSIO'nun peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyonu: HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalar, OLYSIO, peginterferon alfa ve ribavirin ile 12 haftalık tedaviyi tamamladıktan sonra peginterferon alfa ve ribavirin ile 36 haftalık tedavi alması gereken (toplam tedavi süresi 48 hafta) ko-enfekte siroz hastaları hariç, HCV mono-enfekte hastalarla aynı sürede tedavi edilmelidir.

Antiretroviral ajanlarla ilgili etkileşimler için Bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

OLYSIO'nun etkililiği HCV genotip 2, 3, 5 veya 6 ile enfekte hastalarda araştırılmamıştır; bu nedenle, OLYSIO bu hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

OLYSIO monoterapi olarak uygulanmamalı, KHC tedavisine yönelik diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde verilmelidir.

OLYSIO ile tedaviye başlamadan önce, birlikte verilen tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız. Bu tıbbi ürünlerle ilgili uyarılar ve önlemler OLYSIO kombinasyon tedavisindeki kullanımları için de geçerlidir.

HCV NS3-4A proteaz inhibitörü bazlı bir tedavide başarı elde edilememiş ve yeniden tedavi görecektir hastalarda OLYSIO kullanımıyla ilgili hiçbir klinik veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.3).

Karaciğer dekompanzasyonu ve karaciğer yetmezliği

Pazarlama sonrası çalışmalarda, OLYSIO'nun sofosbuvir ve peginterferon alfa /ribavirinkombine kullanımını sonucu, ölümcül vakalar dâhil olmak üzere, karaciğer dekompanzasyonu ve karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. Neden sonuç ilişkisi oluşturmak arka planda bulunan ileri karaciğer yetmezliği nedeniyle zor olsa da, potansiyel bir risk hariç tutulamamaktadır.

Bu yüzden OLYSIO ile kombine tedavi alan, karaciğer dekompanzasyonu ve yetmezliği riski yüksek olan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri tedavi öncesinde ve tedavi sırasında izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği

OLYSIO orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Ciddi bradikardi ve kalp durması

OLYSIO nun sofosbuvir ve amidaron ile birlikte kullanımında bradikardinin gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bunun mekanizması saptanamamıştır.

Vakalar hayati tehlike içerdiğinden, amidaron sofosbuvir ile kombine OLYSIO kullanan hastalarda, yalnızca alternatif antiaritmik tedaviler tolere edilmediğinde ya da kontraendike olduğunda kullanılmalıdır.

Birlikte amiodaron kullanılması gerekli görüldüğünde, OLYSIO ile sofosbuvir kombinasyon tedavisi başlanırken hastaların yakından takibi önerilmektedir. Yüksek bradikardi riski taşıdığı belirlenen hastalar uygun klinik şartlarda 48 saat boyunca sürekli kontrol edilmelidir.

Amidaronun eliminasyon yarı ömrünün uzun olmasından dolayı, son bir kaç ay içerisinde amidaron kullanıp bırakan ve OLYSIO'nun sofosbuvir ile kombine tedavisine başlayacak olan hastalar için de uygun takip işlemleri yürütülmelidir.

OLYSIO sofosbuvir kombinasyon tedavisi ile birlikte amidaron kullanan tüm hastalar, kalp ritmini azaltan herhangi başka bir ilaç olsa da almasa da, bradikardi ve kalp druması semptomlarına karşı uyarılmalı ve bu etkiler görüldüğünde derhal medikal bir tavsiye alması önerilmelidir.

HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda NS3 Q80K polimorfizmi için tedavi öncesi testler

OLYSIO'nun sofosbuvir ile kombinasyonu

HCV genotipi 1a ile enfekte olan sirozlu hastalarda, OLYSIO ile sofosbuvir tedavisine başlanmadan önce NS3 Q80K polimorfizminin varlığına yönelik testler düşünülebilir (bkz. bölüm 5.1).

HCV genotipi 1a ile enfekte olan sirozu olmayan hastalarda, tavsiye edilen 12 haftalık tedavi süresinde sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevirin etkinliği NS3 Q80K polimorfizmi varlığından etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

OLYSIO'nun peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyonu

Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılan OLYSIO'nun etkililiği, Q80K polimorfizmi olmaksızın hepatit C genotip 1a ile enfekte hastalara kıyasla başlangıçta NS3 Q80K polimorfizmi ile birlikte hepatit C genotip 1a ile enfekte hastalarda önemli ölçüde azalır (bkz. Bölüm 5.1). Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde OLYSIO tedavisi düşünüldüğünde, HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda Q80K polimorfizminin saptanmasına yönelik test yapılması şiddetle önerilir. Q80K polimorfizmi olup HCV genotip 1a ile enfekte hastalar için, ya da test yapılması mümkün olmayan durumlarda, alternatif tedavi düşünülmelidir.

HCV'ye karşı doğrudan etki eden diğer antiviral ajanlarla birlikte uygulama

OLYSIO'nun diğer doğrudan etki eden antiviral tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, ancak mevcut verilere göre faydalar risklerden fazlaysa yapılmalıdır. OLYSIO'nun telaprevir ya da boseprevirin birlikte uygulanmasını destekleyen hiçbir veri mevcut değildir. Bu HCV proteaz inhibitörlerinin çapraz-dirençli olması beklenir ve birlikte uygulanmaları önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

OLYSIO'nun peginterferon alfa-2b ile kombine kullanımı

Klinik çalışmalarda, peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir almak üzere randomize edilen hastalar, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevirle tedavi edilen hastalara kıyasla sayısal olarak daha düşük SVR12 oranları elde etmiş ve daha fazla sıklıkla viral alevlenme ve viral nüks yaşamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Gebelik ve doğum kontrolü gereksinimleri

OLYSIO gebelikte veya çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda, ancak elde edilecek fayda risk'ten fazlaysa kullanılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Birlikte uygulanan tıbbi ürünler için geçerli gebelik ve doğum kontrol gerekliliklerine ilişkin kontrendikasyonlar ve uyarılar, bu ürünlerin OLYSIO kombinasyon tedavisinde kullanılmaları halinde de geçerlidir.

Ribavirin maruz kalan fetusta doğum defektlerine ve/veya ölüme neden olabilir. Bu nedenle, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi için büyük itina gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Fotosensitivite

OLYSIO kombinasyon tedavisiyle fotosensitivite reaksiyonları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar OLYSIO tedavisi sırasında fotosensitivite riski ve uygun güneşten korunma önlemleri uygulamanın önemi hakkında bilgilendirilmelidir. OLYSIO tedavisi sırasında güneşe aşırı maruz kalmaktan ve bronzlaştırıcı aygıtlar kullanmaktan kaçınılmalıdır. Eğer fotosensitivite reaksiyonları meydana gelirse, OLYSIO'nun sonlandırılması düşünülmeli ve hastalar reaksiyon düzelene kadar izlenmelidir.

Döküntü

OLYSIO kombinasyon tedavisiyle döküntü gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hafif veya orta şiddette döküntüleri olan hastalar, mukozal belirtiler veya sistemik semptomların gelişmesi dahil olmak üzere olası döküntüler için izlenmelidir. Şiddetli döküntü meydana gelmesi halinde, OLYSIO ve KHC tedavisine yönelik diğer birlikte uygulanan tıbbi ürünler kesilmeli ve hastalar semptomlar düzelineye kadar izlenmelidir.

OLYSIO, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi sırasında laboratuvar testi

HCV RNA seviyeleri 4. ve 12. haftalarda ve klinik endikasyon olduğunda izlenmelidir (ayrıca, tedavi süresi ve durdurma kurallarına yönelik kılavuzlara; Bölüm 4.2'ye bakınız). Tedavi sırasında HCV RNA seviyelerinin izlenmesi için duyarlı kantitatif HCV RNA analizi kullanılması önerilir.

Hematoloji, biyokimya (hepatik enzimler ve bilirubin dahil) ve gebelik testi gereklilikleri dahil olmak üzere tedavi öncesi, tedavi ve tedavi sonrası laboratuvar testleri için peginterferon alfa ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurunuz.

İlaç etkileşimleri

OLYSIO'nun sitokrom P450 3A'yı (CYP3A4) orta güçte veya güçlü şekilde indükleyen ya da inhibe eden maddelerle birlikte uygulanması, simeprevire sırasıyla anlamlı oranda daha düşük veya daha yüksek maruziyete yol açabileceğinden, önerilmez.

Lütfen tıbbi ürünlerle etkileşimle ilgili bilgi için Bölüm 4.5'e bakınız.

HBV (hepatit B virüsü) ko-enfeksiyonu

HBV ile ko-enfekte hastalarda HCV enfeksiyonu tedavisi için OLYSIO'nun güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Organ transplant hastaları

Anlamlı derecede daha yüksek simeprevir maruziyetine neden olduğu için, OLYSIO'nun siklosporin ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

OLYSIO'nun bazı yardımcı maddeleri hakkında önemli bilgiler

OLYSIO kapsülleri laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürünün her bir tableti 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Simeprevir maruziyet derecesini etkileyen tıbbi ürünler

Simeprevirin biyotransformasyonunda rol oynayan birincil enzim CYP3A4'tür (bkz. Bölüm 5.2) ve diğer tıbbi ürünlerin CYP3A4 aracılığıyla simeprevir farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkiler meydana gelebilir. OLYSIO'nun orta güçte veya güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulanması simeprevir plazma maruziyeti derecesini anlamlı ölçüde

artırabilirken, orta güçte veya güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte uygulanması simeprevir plazma maruziyeti derecesini anlamlı ölçüde azaltabilir ve etkililik kaybına yol açabilir (bkz. Tablo 4). Bu nedenle, OLYSIO'nun CYP3A4'yi orta güçte veya güçlü şekilde inhibe eden veya indükleyen maddelerle birlikte uygulanması önerilmez.

Simeprevirin hepatik alımına OATP1B1/3 aracılık eder. Eltrombopag ya da gemfibrozil gibi OATP1B1/3 inhibitörleri, simeprevir plazma konsantrasyonlarında hafif artışlara neden olabilir.

Simeprevir kullanımından etkilenen tıbbi ürünler

Simeprevir, CYP1A2 aktivitesini ve intestinal CYP3A4 aktivitesini hafifçe inhibe ederken, hepatik CYP3A4 aktivitesini etkilemez. OLYSIO'nun birincil olarak CYP3A4 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu tür tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir (bkz. Tablo 4). Simeprevir CYP2C9, CYP2C19 ya da CYP2D6'yı *in vivo* olarak etkilemez. Simeprevir OATP1B1/3,P-gp ve BCRP taşıyıcılarını inhibe eder. OLYSIO'nun OATP1B1/3P-gp ve BCRP taşıyıcılarına yönelik substratlar olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu tür tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir (bkz. Tablo 4).

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar:

OLYSIO ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu değişebileceğinden, Uluslararası Normalize Oran (INR) değerlerinin yakın takibi önerilir.

Etkileşim tablosu

Simeprevir ile bazı tıbbi ürünler arasındaki kanıtlanmış ve teorik etkileşimler Tablo 3'te listelenmektedir (%90 güven aralıklarıyla (%90 CI) en küçük kareler ortalama oranları sunulmuştur; artış “↑”, azalma “↓”, değişiklik olmaması “↔” olarak belirtilmiştir). Aksi belirtilmediği takdirde günde bir kere 150 mg olarak önerilen simeprevir dozu ile sağlıklı yetişkinlerde etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4: Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve doz önerileri

Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	İlaç düzeyleri üzerindeki etkiler En Küçük Kareler Ortalama Oran (%90 CI)	Bir arada uygulamayla ilgili öneriler
ANALEPTİK		
Kafein 150 mg	kafein EAA 1.26 (1.21-1.32) ↑ kafein C _{maks} 1.12 (1.06-1.19) ↔ kafein C _{min} araştırılmamıştır	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
ANTIARİTMİKLER		
Digoksin 0.25 mg	digoksin EAA 1.39 (1.16-1.67) ↑ digoksin C _{maks} 1.31 (1.14-1.51) ↑ digoksin C _{min} araştırılmamıştır (P-gp taşıyıcısı inhibisyonu)	Digoksin konsantrasyonları izlenmeli ve istenen klinik etkiyi elde etmek amacıyla digoksin dozu titrasyonu için kullanılmalıdır.
Amiodaron	Araştırılmamıştır. Amiodaron oral yolla uygulandığında, amiodaronun konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir. (intestinal CYP3A4 enzimi inhibisyonu) CYP3A4'ün amiodaron tarafından inhibisyonu nedeniyle, simeprevir konsantrasyonlarında hafif artışlar meydana gelebilir.	<u>Sofosbuvir içermeyen tedavi rejimi</u> Dikkat edilmesi gereklidir ve oral yolla uygulandığında amiodaron için terapötik ilaç izlemesi ve/veya klinik izleme (EKG, vb.) önerilir. <u>Sofosbuvir içeren tedavi rejimi</u> Sadece başka bir alternatif olmadığında kullanınız. Bu tıbbi ürün sofosbuvir ile kombine OLYSIO ile kullanıldığında yakından izleme önerilir (bkz: Bölüm 4.4).
Disopramid Flekainid Meksiletin Propafenon Kinidin	Araştırılmamıştır. Bu tıbbi ürünler oral yolla uygulandığında, bu antiaritmiklerin konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir. (intestinal CYP3A4 enzimi inhibisyonu)	Dikkat edilmesi gereklidir ve oral yolla uygulandığında bu antiaritmikler için terapötik ilaç izlemesi ve/veya klinik izleme (EKG, vb.) önerilir.
ANTIKOAGÜLANLAR		
Varfarin ve diğer K vitamini antagonistleri	S-varfarin EAA 1.04 (1.00-1.07) ↔ S-varfarin C _{maks} 1.00 (0.94-1.06) ↔ S-varfarin C _{min} araştırılmamıştır	Varfarinin farmakokinetiğinde bir değişiklik beklenmemekle birlikte, tüm K vitamini antagonistleriyle INR'nin yakın takibi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni,

		OLYSIO ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişikliklerin meydana gelmesidir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalma beklenir. (güçlü CYP3A4 indüksiyonu)	OLYSIO'nun bu antikonvülsanlarla birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına yol açabilir.
ANTİDEPRESANLAR		
Essitalopram Günde bir kere 10 mg	essitalopram EAA 1.00 (0.97-1.03) ↔ essitalopram C _{maks} 1.03 (0.99-1.07) ↔ essitalopram C _{min} 1.00 (0.95-1.05) ↔ simeprevir EAA 0.75 (0.68-0.83) ↓ simeprevir C _{maks} 0.80 (0.71-0.89) ↓ simeprevir C _{min} 0.68 (0.59-0.79) ↓	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
ANTİHİSTAMİNLER		
Astemizol Terfenadin	Araştırılmamıştır. Astemizol ve terfenadin, kardiyak aritmi potansiyeline sahiptir. Bu antihistaminlerin konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir. (intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO'nun astemizol veya terfenadin ile birlikte uygulanması önerilmez.
ANTİ-İNFEKTİFLER		
Antibiyotikler - makrolidler (sistemik uygulama)		
Azitromisin	Araştırılmamıştır. Azitromisinin eliminasyon yolağı esas alındığında, azitromisin ile simeprevir arasında hiçbir ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Eritromisin Günde üç kere 500 mg	eritromisin EAA 1.90 (1.53-2.36) ↑ eritromisin C _{maks} 1.59 (1.23-2.05) ↑ eritromisin C _{min} 3.08 (2.54-3.73) ↑ simeprevir EAA 7.47 (6.41-8.70) ↑ simeprevir C _{maks} 4.53 (3.91-5.25) ↑ simeprevir C _{min} 12.74 (10.19-15.93) ↑	OLYSIO ile sistemik eritromisinin birlikte uygulanması önerilmez.

	(CYP3A4 enzimleri ve P-gp taşıyıcısının eritromisin ve simeprevir tarafından inhibisyonu)	
Klaritromisin Telitromisin	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir. (güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile klaritromisin veya telitromisinin birlikte uygulanması önerilmez.
Antifungaller (sistemik uygulama)		
İtrakonazol Ketokonazol* Posakonazol	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışlar beklenir. (güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile sistemik itrakonazol, ketokonazol veya posakonazolün birlikte uygulanması önerilmez.
Flukonazol Vorikonazol	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışlar beklenir. (hafif ila orta güçte CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile sistemik flukonazol veya vorikonazolün birlikte uygulanması önerilmez.
Antimikobakteriyeller		
Bedakuilin	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Rifampisin ¹ Günde bir kere 600 mg	rifampisin EAA 1.00 (0.93-1.08) ↔ rifampisin C _{maks} 0.92 (0.80-1.07) ↔ rifampisin C _{min} araştırılmamıştır 25-desasetil-rifampisin EAA 1.24 (1.13-1.36) ↑ 25- desasetil -rifampisin C _{maks} 1.08 (0.98-1.19) ↔ 25- desasetil -rifampisin C _{min} araştırılmamıştır simeprevir EAA 0.52 (0.41-0.67) ↓ simeprevir C _{maks} 1.31 (1.03-1.66) ↑ simeprevir C _{min} 0.08 (0.06-0.11) ↓ (CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile rifampisinin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.
Rifabutin Rifapentin	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile rifabutin veya rifapentinin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.

ANTİTUSSİF		
Dekstrometorfan (DXM) 30 mg	DXM EAA 1.08 (0.87-1.35) ↑ DXM C _{maks} 1.21 (0.93-1.57) ↑ DXM C _{min} araştırılmamıştır. dekstrorfan EAA 1.09 (1.03-1.15) ↔ dekstrorfan C _{maks} 1.03 (0.93-1.15) ↔ dekstrorfan C _{min} araştırılmamıştır.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ (oral yolla uygulama)		
Amlodipin Bepridil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Araştırılmamıştır. Oral yolla uygulanan kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir. (intestinal CYP3A4 enzimi ve P-gp taşıyıcı inhibisyonu) CYP3A4'ün amlodipin tarafından hafif inhibisyonu ve CYP3A4'ün diltiazem ve verapamil tarafından orta güçte inhibisyonu nedeniyle simeprevir konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir.	Bu kalsiyum kanal blokerleri oral yolla verildiğinde dikkat edilmesi gereklidir ve hastaların klinik olarak izlenmesi önerilir.
GLUKOKORTİKÖİDLER		
Deksametazon(sistemik)	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında azalma beklenir. (orta güçte CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile sistemik deksametazonun birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.
Budesonid Flutikason Metilprednisolon Prednison	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
GASTROİNTESTİNAL ÜRÜNLER		
Antasit		
Örneğin, Alüminyum veya Magnezyum hidroksit, Kalsiyum karbonat	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
H2-reseptör antagonistleri		
Örneğin, Simetidin, Nizatidin, Ranitidin	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

Propulsif		
Sisaprid	Araştırılmamıştır. Sisaprid kardiyak aritmilere neden olma potansiyeline sahiptir. Sisaprid konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir. (intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile sisapridin birlikte uygulanması önerilmez.
Proton pompası inhibitörleri		
Omeprazol 40 mg	omeprazol EAA 1.21 (1.00-1.46) ↑ omeprazol C _{maks} 1.14 (0.93-1.39) ↑ omeprazol C _{min} araştırılmamıştır	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Deksiansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
HCV ÜRÜNLERİ		
Antiviral		
Daklatasvir Günde bir kere 60 mg	daclatasvir EAA 1.96 (1.84-2.10) ↑ daclatasvir C _{maks} 1.50 (1.39-1.62) ↑ daclatasvir C _{min} 2.68 (2.42-2.98) ↑ simeprevir EAA 1.44 (1.32-1.56) ↑ simeprevir C _{maks} 1.39 (1.27-1.52) ↑ simeprevir C _{min} 1.49 (1.33-1.67) ↑	Daklatasvir veya OLYSIO için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Ledipasvir ² Günde bir kere 90 mg	ledipasvir EAA 1.75 (1.56-1.96) ↑ ledipasvir C _{maks} 1.64 (1.45-1.86) ↑ ledipasvir C _{min} 1.74 (1.55-1.97) ↑ simeprevir EAA 3.05 (2.43-3.84) ↑ simeprevir C _{maks} 2.34 (1.95-2.81) ↑ simeprevir C _{min} 4.69 (3.40-6.47) ↑	OLYSIO'nun ledipasvir içeren tıbbi bir ürüne uygulanması önerilmez.
Sofosbuvir ² Günde bir kere 400 mg	sofosbuvir EAA 3.16 (2.25-4.44) ↑ sofosbuvir C _{maks} 1.91 (1.26-2.90) ↑ sofosbuvir C _{min} araştırılmamıştır GS-331007 EAA 1.09 (0.87-1.37) ↔ GS-331007 C _{maks} 0.69 (0.52-0.93) ↓ GS-331007 C _{min} araştırılmamıştır simeprevir EAA 0.94 (0.67-1.33) ↔ simeprevir C _{maks} 0.96 (0.71-1.30) ↔ simeprevir C _{min} araştırılmamıştır.	Farmakokinetik alt çalışmasında gözlenen sofosbuvir maruziyet seviyesindeki artış klinik olarak anlamlı değildir.

BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Meryem ana diki (Silybum marianum)	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir. (CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile meryem ana dikeninin birlikte uygulanması önerilmez.
Sarı kantaron (Hypericum perforatum)	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalma beklenir. (CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile sarı kantaron içeren ürünlerin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.
HIV ÜRÜNLERİ		
Antiretroviral – CCR5 antagonisti		
Maravirok	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	OLYSIO maravirok ile birlikte uygulandığında iki ilaç için de hiçbir doz ayarlanması gerekli değildir.
Antiretroviral – integraz inhibitörü		
Raltegravir Günde iki kere 400 mg	raltegravir EAA 1.08 (0.85-1.38) ↑ raltegravir C _{maks} 1.03 (0.78-1.36) ↔ raltegravir C _{min} 1.14 (0.97-1.36) ↑ simeprevir EAA 0.89 (0.81-0.98) ↔ simeprevir C _{maks} 0.93 (0.85-1.02) ↔ simeprevir C _{min} 0.86 (0.75-0.98) ↓	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Dolutegravir	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Antiretroviral – non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs)		
Efavirenz Günde bir kere 600 mg	efavirenz EAA 0.90 (0.85-0.95) ↔ efavirenz C _{maks} 0.97 (0.89-1.06) ↔ efavirenz C _{min} 0.87 (0.81-0.93) ↔ simeprevir EAA 0.29 (0.26-0.33) ↓ simeprevir C _{maks} 0.49 (0.44-0.54) ↓ simeprevir C _{min} 0.09 (0.08-0.12) ↓ (CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile efavirenzin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.
Rilpivirin Günde bir kere 25 mg	rilpivirin EAA 1.12 (1.05-1.19) ↔ rilpivirin C _{maks} 1.04 (0.95-1.13) ↔	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

	<p>rilpivirin C_{min} 1.25 (1.16-1.35) ↑ simeprevir EAA 1.06 (0.94-1.19) ↔</p> <p>simeprevir C_{maks} 1.10 (0.97-1.26) ↑ simeprevir C_{min} 0.96 (0.83-1.11) ↔</p>	
Diğer NNRTI'ler (Delavirdin, Etravirin, Nevirapin)	<p>Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarının değişmesi beklenir.</p> <p>(CYP3A4 enzim indüksiyonu [etravirin veya nevirapin] veya inhibisyonu [delavirdin])</p>	OLYSIO ile delavirdin, etravirin veya nevirapinin birlikte uygulanması önerilmez.
Antiretroviral – nükleosit veya nükleotit revers transkriptaz inhibitörleri (N(t)RTI'ler)		
Tenofovir disoproksil fumarat Günde bir kere 300 mg	<p>tenofovir EAA 1.18 (1.13-1.24) ↔ tenofovir C_{maks} 1.19 (1.10-1.30) ↑ tenofovir C_{min} 1.24 (1.15-1.33) ↑ simeprevir EAA 0.86 (0.76-0.98) ↓ simeprevir C_{maks} 0.85 (0.73-0.99) ↓ simeprevir C_{min} 0.93 (0.78-1.11) ↓</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Diğer NRTI'ler (Abasavir, Didanosin, Emtrisitabin, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin)	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Antiretroviral – proteaz inhibitörleri (PI'ler)		
Darunavir/ritonavir ³ Günde bir kere 800/ 100 mg	<p>darunavir EAA 1.18 (1.11-1.25) ↑ darunavir C_{maks} 1.04 (0.99-1.10) ↔ darunavir C_{min} 1.31 (1.13-1.52) ↑ ritonavir EAA 1.32 (1.25-1.40) ↑ ritonavir C_{maks} 1.23 (1.14-1.32) ↑ ritonavir C_{min} 1.44 (1.30-1.61) ↑ simeprevir EAA 2.59 (2.15-3.11) ↑* simeprevir C_{maks} 1.79 (1.55-2.06) ↑* simeprevir C_{min} 4.58 (3.54-5.92) ↑*</p> <p>* Tek başına 150 mg simeprevire kıyasla darunavir/ ritonavir + 50 mg simeprevir. (güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)</p>	OLYSIO ile darunavir/ ritonavirin birlikte uygulanması önerilmez.
Ritonavir ¹ Günde iki kere 100 mg	<p>simeprevir EAA 7.18 (5.63-9.15) ↑ simeprevir C_{maks} 4.70 (3.84-5.76) ↑ simeprevir C_{min} 14.35 (10.29-20.01) ↑</p>	OLYSIO ile ritonavirin birlikte uygulanması önerilmez.

	(güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	
Ritonavirle güçlendirilmiş veya güçlendirilmemiş diğer HIV PI'ler (Örneğin, Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, İndinavir, Nelfinavir, Sakuinavir, Tipranavir)	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarının değişmesi beklenir. (CYP3A4 enzim indüksiyonu veya inhibisyonu)	OLYSIO ile herhangi bir HIV PI'nin, ritonavirle veya ritonavirsiz, birlikte uygulanması önerilmez.
Kobisistat içeren tıbbi ürünler	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artış beklenir. (güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile kobisistat içeren tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması önerilmez.
HMG CO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin EAA 2.81 (2.34-3.37) ↑ rosuvastatin C _{maks} 3.17 (2.57-3.91) ↑ rosuvastatin C _{min} araştırılmamıştır (OATP1B1/3, BCRP taşıyıcısı inhibisyonu)	OLYSIO ile birlikte uygulandığında rosuvastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenilirlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.
Pitavastatin Pravastatin	Araştırılmamıştır. Pitavastatin ve pravastatin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir. (OATP1B1/3 taşıyıcısı inhibisyonu)	OLYSIO ile birlikte uygulandığında pitavastatin ve pravastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenilirlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.
Atorvastatin 40 mg	atorvastatin EAA 2.12 (1.72-2.62) ↑ atorvastatin C _{maks} 1.70 (1.42-2.04) ↑ atorvastatin C _{min} araştırılmamıştır 2-OH-atorvastatin EAA 2.29 (2.08-2.52) ↑ 2-OH-atorvastatin C _{maks} 1.98 (1.70-2.31) ↑ 2-OH-atorvastatin C _{min} araştırılmamıştır (OATP1B1/3 taşıyıcısı ve/veya CYP3A4 enzimi inhibisyonu) OATP1B1'in atorvastatin tarafından inhibisyonu nedeniyle simeprevir konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir.	OLYSIO ile birlikte uygulandığında atorvastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenilirlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.

Simvastatin 40 mg	<p>simvastatin EAA 1.51 (1.32-1.73) ↑ simvastatin C_{maks} 1.46 (1.17-1.82) ↑ simvastatin C_{min} araştırılmamıştır</p> <p>simvastatin asit EAA 1.88 (1.63-2.17) ↑ simvastatin asit C_{maks} 3.03 (2.49-3.69) ↑ simvastatin asit C_{min} araştırılmamıştır</p> <p>(OATP1B1 taşıyıcısı ve/veya CYP3A4 enzimi inhibisyonu)</p>	OLYSIO ile birlikte uygulandığında simvastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenilirlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.
Lovastatin	<p>Araştırılmamıştır. Lovastatin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.</p> <p>(OATP1B1 taşıyıcısı ve/veya CYP3A4 enzimi inhibisyonu)</p>	OLYSIO ile birlikte uygulandığında lovastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenilirlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.
Fluvastatin	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
HORMONAL KONTRASEPTİFLER		
<p>Etinilöstradiol ve noretindron günde bir kere 0.035 mg / günde bir kere 1 mg</p>	<p>etinilöstradiol EAA 1.12 (1.05-1.20) ↔ etinilöstradiol C_{maks} 1.18 (1.09-1.27) ↑ etinilöstradiol C_{min} 1.00 (0.89-1.13) ↔</p> <p>noretindron EAA 1.15 (1.08-1.22) ↔ noretindron C_{maks} 1.06 (0.99-1.14) ↔ noretindron C_{min} 1.24 (1.13-1.35) ↑</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
İMMÜNOSUPRESANLAR		

Siklosporin 100 mg bireyselleştirilmiş doz ⁴⁵	siklosporin EAA 1.19 (1.13-1.26) ↑ siklosporin C _{maks} 1.16 (1.07-1.26) ↑ siklosporin C _{min} araştırılmamıştır simeprevir EAA 5.68 (3.58-9.00) ↑ ⁶ simeprevir C _{maks} 4.53 (3.05-6.74) ↑ ⁶ simeprevir C _{min} araştırılmamıştır ⁶ (siklosporin tarafından OATP1B1/3, P-gp ve CYP3A inhibisyonu)	OLYSIO'nun siklosporinin ile birlikte uygulanması önerilmez.
Takrolimus 2 mg bireyselleştirilmiş doz ⁴⁵	takrolimus EAA 0.83 (0.59-1.16) ↓ takrolimus C _{maks} 0.76 (0.65-0.90) ↓ takrolimus C _{min} araştırılmamıştır simeprevir EAA 1.90 (1.37-2.63) ↑ ⁷ simeprevir C _{maks} 1.85 (1.40-2.46) ↑ ⁷ simeprevir C _{min} araştırılmamıştır ⁷ (takrolimus tarafından OATP1B1 inhibisyonu)	OLYSIO ile birlikte uygulandığında bu ilaçlardan herhangi biri için doz ayarlaması gerekli değildir. Takrolimusun kan konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.
Sirolimus	Araştırılmamıştır. Sirolimus plazma konsantrasyonlarında hafif artış veya azalma meydana gelebilir.	Sirolimusun kan konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon ⁷⁸ Günde bir kere 30-150 mg, bireyselleştirilmiş doz	R(-) metadon EAA 0.99 (0.91-1.09) ↔ R(-) metadon C _{maks} 1.03 (0.97-1.09) ↔ R(-) metadon C _{min} 1.02 (0.93-1.12) ↔	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Buprenorfin Nalokson	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
FOSFODİESTERAZ TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Araştırılmamıştır. PDE-5 inhibitörleri konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir. (intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu) OATP1B1'in sildenafil tarafından hafif inhibisyonu nedeniyle simeprevir konsantrasyonlarında hafif artışlar meydana gelebilir.	OLYSIO, erektil disfonksiyon tedavisi için endike olan sildenafil, vardenafil, ya da tadalafil ile birlikte uygulandığında hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir. OLYSIO, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için kullanılan dozlarda kronik olarak uygulanan sildenafil veya tadalafil ile birlikte uygulandığında PDE-5 inhibitörü için doz ayarlaması gerekli olabilir. En düşük dozda PDE-5 inhibitörü ile başlamayı düşünün ve uygun

		olduğu şekilde izleyerek gerektiği şekilde artırın.
SEDATİFLER/ANKSİYOLİTİKLER		
Midazolam <i>Oral:</i> 0.075 mg/kg <i>İntravenöz:</i> 0.025 mg/kg	<i>Oral:</i> midazolam EAA 1.45 (1.35-1.57) ↑ midazolam C _{maks} 1.31 (1.19-1.45) ↑ midazolam C _{min} araştırılmamıştır <i>İntravenöz:</i> midazolamEAA 1.10 (0.95-1.26) ↑ midazolam C _{maks} 0.78 (0.52-1.17) ↓ midazolam C _{min} araştırılmamıştır (hafif intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)	Midazolamın plazma konsantrasyonları intravenöz olarak uygulandığında etkilenmedi, çünkü simeprevir hepatik CYP3A4'ü inhibe etmez. Dar terapötik indekse sahip bu tıbbi ürün oral yolla OLYSIO ile birlikte uygulandığında dikkat edilmelidir.
Triazolam (oral)	Araştırılmamıştır. Triazolam konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir. (intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)	Dar terapötik indekse sahip bu tıbbi ürün oral yolla OLYSIO ile birlikte uygulandığında dikkat edilmelidir.
STİMÜLANLAR		
Metilfenidat	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

Her bir farmakokinetik parametre için okun yönü (↑=artış, ↓=azalma, ↔=değişiklik yok), 0.80 – 1.25 aralığı dâhilinde (↔), altında (↓) ya da üstünde (↑) olmak üzere geometrik ortalama oranın %90 güven aralığına dayanır.

- 1 Bu etkileşim çalışması, birlikte uygulanan ilaç üzerindeki maksimal etkiyi değerlendirerek, simeprevir için önerilen dozdan daha yüksek bir dozla gerçekleştirilmiştir. Dozaj önerisi, günde bir kere uygulanan simeprevir 150 mg doz için geçerlidir.
 - 2 Simeprevir ve tıbbi ürün arasındaki etkileşim çalışması 20 HCV ile enfekte hastada faz 2 farmakokinetik çalışmasında değerlendirilmiştir.
 - 3 Historik kontrollere dayanan karşılaştırma. Simeprevir ile tıbbi ürün arasındaki etkileşim, HCV ile enfekte 22 hastada bir faz 2 çalışması kapsamındaki bir farmakokinetik alt çalışmasında değerlendirilmiştir.
 - 4 Bu etkileşim çalışmasında simeprevir dozu, tek başına simeprevir tedavi grubundaki 150 mg'ye kıyasla darunavir/ritonavir ile kombinasyon halinde uygulandığında 50 mg'ydı.
 - 5 Yerel klinik uygulamaya göre hekim kararıyla hasta bazında bireyselleştirilmiş doz.
 - 6 Historik kontrollere dayanan karşılaştırma. Veriler HCV ile enfekte karaciğer nakli yapılmış 9 hastanın yer aldığı bir faz 2 çalışmasına aittir.
 - 7 Geçmiş dönemdeki kontrollere dayanan karşılaştırma. Veriler HCV ile enfekte karaciğer nakli yapılmış 11 hastanın yer aldığı bir faz 2 çalışmasına aittir.
 - 8 Simeprevir ile tıbbi ürün arasındaki etkileşim, stabil metadon idame tedavisi alan opioid-bağımlı yetişkinlerde yürütülen bir farmakokinetik çalışmada değerlendirildi.
- * Ketokonazol: ATC sınıflandırması için bekliyor.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi;

Simeprevir: C

Simeprevir'in, ribavirin ile kombine tedavisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

OLYSIO diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmak zorunda olduğundan, KHC tedavisi için, bu tıbbi ürünler için geçerli olan kontraendikasyonlar ve uyarılar OLYSIO ile kombinasyon tedavisinde bu ürünlerin kullanımını için de geçerlidir (bkz. Bölüm 4.3).

Ribavirine maruz kalan tüm hayvan türlerinde anlamlı teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler ortaya konmuştur. Kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi için büyük itina gösterilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın partnerleri olan erkek hastalar, ribavirinle tedavi sırasında ve ribavirin tedavisi tamamlandıktan sonra ribavirine yönelik Kısa Ürün Bilgisi'nde belirtilen süre boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda simeprevirle yürütülen yeterli ve iyi-kontrollü çalışmalar yoktur. OLYSIO gebelik sırasında ya da çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda ancak fayda riskinden yüksekse kullanılmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme yeteneğine olan etkilerini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Simeprevir ya da metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sığanlara uygulandığında, muhtemelen simeprevirin süte geçmesi nedeniyle süt emen sığanların plazmalarında simeprevir saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğan/bebek için var

olan risk göz ardı edilemez. Emzirmenin bebeğe faydası ve tedavinin anneye faydası göz önüne alınarak, emzirmeyi sonlandırma ya da OLYSIO tedavisini sonlandırma/tedaviden kaçınma kararı alınmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilité

Simeprevirin insan fertilitésini üzerindeki etkilerine ilişkin hiçbir veri yoktur. Hayvan çalışmalarında fertilité üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OLYSIO'nun araç ya da makine kullanma becerileri üzerine etkisi ya hiç bulunmaz ya da ihmal edilebilecek düzeydedir. OLYSIO ile KHC tedavisine yönelik diğer tıbbi ürünlerin kombinasyon tedavisi, hastanın araç ya da makine kullanma becerilerini etkileyebilir. Araç ya da makine kullanma becerileri üzerindeki potansiyel etkilere ilişkin olarak, bir arada uygulanan bu tıbbi ürünler için Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Simeprevirin genel güvenlilik profili; ribavirinle veya ribavirinsiz sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevir verilen HCV genotip 1 ile enfekte olan 580 hastadan (klinik faz 2 HPC2002 çalışması ve klinik faz 3 HPC3017 ve HPC3018 çalışmalarından toplanan veriler) ve peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir (veya plasebo) verilen HCV genotip 1 ile enfekte olan 1486 hastadan (klinik faz 2 C205 ve C206 çalışmaları ve klinik faz 3 C208, C216 ve HPC3007 çalışmaları) elde edilen verilere dayanmaktadır.

Simeprevirin güvenlilik profili, sofosbuvir ile veya peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde verildiğinde HCV genotip 4 ve HCV genotip 1 enfeksiyonlu hastalarda benzerlik göstermektedir.

Simeprevirin sofosbuvir ile kombinasyonu

HCV genotipi 1 ile enfekte olan sirozlu veya sirozu olmayan hastalarda simeprevir ile sofosbuvir kombinasyonunun güvenlilik profili, ribavirin olmadan sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevir verilen 472 hastanın (155, 286 ve 31 hasta sırasıyla 8, 12 veya 24 haftalık tedavi verilmiştir) ve simeprevir ile birlikte sofosbuvir ve ribavirin verilen 108 hastanın (her biri 12 veya 24 haftalık tedavi alan 54 hasta) yer aldığı faz 2 HPC2002

çalışması ve faz 3 HPC3017 ve HPC3018 çalışmalarında elde edilen birleştirilmiş verilere dayanmaktadır.

Advers olayların çoğunluğu evre 1 şiddetinde rapor edilmiştir. Evre 2 ve 3 advers reaksiyonlar, 12 haftalık simeprevir ile sofosbuvir tedavisi alan hastaların sırasıyla %3,5'inde (n=10) ve %0,3'ünde (n=1) rapor edilmiş; evre 4 advers reaksiyonlar rapor edilmemiştir. Simeprevir ve sofosbuvir ile 24 haftalık tedavi alan hastalarda, evre 2 veya 3 advers reaksiyonlar bildirilmemiş; bir hastada (%3,2) evre 4 advers reaksiyon ('kan bilirubin düzeyinde artış') meydana gelmiştir. Ciddi advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

En sık olarak rapor edilen advers reaksiyonlar (12 veya 24 haftalık tedaviden sonra insidans \geq %5) döküntü, prurit, konstipasyon ve ışık duyarlılığı reaksiyonu (bkz. bölüm 4.4) olmuştur.

On iki haftalık tedavi grubunda bir hastada (%0,3) advers reaksiyonlar nedeniyle tedavi sonlandırılırken; 24 haftalık tedavi grubunda hiçbir hastada advers reaksiyonlar nedeniyle tedavi sonlandırılmamıştır.

Peginterferon alfa ve ribavirin ile simeprevir kombinasyonu

HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalarda peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılan simeprevirin güvenlilik profili, faz 2 çalışmalar ve faz 3 çalışmalardan (C205, C206, C208, C216 ve HPC3007 çalışmaları) elde edilen bir araya getirilmiş verilere dayanmaktadır. Bu veriler, (bu hastalardan 12 hafta süreyle günde bir kere simeprevir 150 mg alan 924 hastayı ve peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte plasebo alan 540 hastayı kapsıyordu.

Bir araya getirilmiş faz 3 güvenlilik verilerinde, simeprevir ile 12 haftalık tedavi sırasında bildirilen advers reaksiyonların çoğunluğu evre 1 veya 2 şiddetindeydi. Evre 3 veya 4 advers reaksiyonlar, peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte simeprevir alan hastaların %3.1'inde ve peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte plasebo alan hastaların %0.5'inde bildirildi. Ciddi advers reaksiyonlar, simeprevirle tedavi edilen hastaların %0.3'ünde (hastaneye yatış gerektiren iki fotosensitivite olayı) bildirilirken, peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte plasebo alan hastaların hiçbirinde bildirilmemiştir.

Tedavinin ilk 12 haftası sırasında, en sıklıkla bildirilen advers reaksiyonlar (insidans \geq %5) mide bulantısı, döküntü, prürit, dispne, kan bilirubin düzeyinde artış ve fotosensitivite reaksiyonu idi (bkz. Bölüm 4.4).

Peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte simeprevir alan hastaların %0.9'unda advers reaksiyonlar nedeniyle simeprevir sonlandırıldı.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

HCV genotipi 1 ile enfekte olan yetişkin hastalarda sofosbuvir veya peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir ile rapor edilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 5'te listelenmektedir. Advers İlaç Reaksiyonları, sistem organ sınıfı ve sıklığına (SOC) göre listelenmektedir: Çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1,000 ila $<$ 1/100), seyrek (\geq 1/10,000 ila $<$ 1/1,000); çok seyrek ($<$ 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 5: Sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevir veya peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir ile tespit edilen advers reaksiyonlar¹

Sistem Organ Sınıfı Sıklık Kategorisi	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N=781
	12 hafta N=286	24 hafta N=31	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:			
çok yaygın			dispne*
Gastrointestinal hastalıklar:			
çok yaygın			bulantı
yaygın	Konstipasyon	konstipasyon	konstipasyon
Hepatobilyer hastalıklar:			
yaygın	kan bilirubin düzeyinde artış*	kan bilirubin düzeyinde artış*	kan bilirubin düzeyinde artış*
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:			
çok yaygın		döküntü*	döküntü*, prürit*
yaygın	döküntü*, prürit*, fotosensitivite*	prürit*, fotosensitivite	fotosensitivite*

¹ Simeprevir ile sofosbuvir kombinasyonu: bir araya getirilmiş HPC2002, HPC3017 ve HPC3018 çalışmaları (12 hafta) veya HPC2002 çalışması (24 hafta); simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu: bir araya getirilmiş faz 3 C208, C216 ve HPC3007 çalışmaları (tedavilerin ilk 12 haftası).

* Daha fazla bilgi için aşağıdaki bölüme bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Deri döküntüsü ve prurit

Simeprevir tedavisi alan hastalarda görülen deri döküntüsü ve prurit olaylarının çoğu hafif veya orta şiddetteydi (evre 1 veya 2).

Simeprevir ile sofosbuvir kombinasyonu: Deri döküntüsü ve prurit, 24 haftalık tedavi alan hastaların sırasıyla %12,9 ve %3,2'sine kıyasla 12 haftalık tedavi alan hastaların sırasıyla %8,0 ve %8,4'ünde bildirildi (tüm evreler). Bir hastada (%0,3; 12 haftalık tedavi grubu) Evre 3 deri döküntüsü bildirildi ve tedavinin sonlandırılmasına yol açtı; hiçbir hastada Evre 4 döküntü bildirilmedi. Hiçbir hastada Evre 3 veya 4 prurit bildirilmedi; hiçbir hastada prurit nedeniyle tedavi sonlandırılmadı.

HPC2002 Çalışmasında, deri döküntüsü (gruplandırılmış terim) ribavirinle 12 haftalık simeprevir ve sofosbuvir tedavisi alan hastaların %20,4'üne kıyasla ribavirinsiz 12 haftalık simeprevir ve sofosbuvir tedavisi alan hastaların %10,7'sinde bildirildi.

Simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu: Simeprevir ile 12 haftalık tedavi sırasında, plasebo tedavisi alan hastaların sırasıyla %16.6 ve %14.6'sına kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastaların sırasıyla %21.8 ve %21.9'unda döküntü ve prurit bildirildi (tüm evreler; bir araya getirilmiş faz 3). Evre 3 döküntü ya da prurit, simeprevirle tedavi edilen hastaların sırasıyla %0.5 ve %0.1'inde meydana geldi. Döküntü ya da prurit nedeniyle simeprevirin sonlandırılması, simeprevirle tedavi edilen hastaların sırasıyla %0.8 ve %0.1'inde meydana gelirken, plasebo tedavisi alan hastaların sırasıyla %0.3 ve %0'ında meydana geldi.

Kan bilirubin düzeyinde artış

Simeprevirle tedavi edilen hastalarda doğrudan ve dolaylı bilirubin yükselmeleri bildirildi ve çoğu hafif veya orta şiddetliydi. Bilirubin yükselmeleri, genellikle karaciğer transaminazlarında yükselmeler ile ilişkili değildi ve tedavi sonunu takiben normale döndü.

Simeprevir ile sofosbuvir kombinasyonu: 'Kan bilirubin düzeyinde artış' 24 haftalık tedavi alan hastaların %3,2'sine kıyasla 12 haftalık tedavi alan hastaların %1,0'ında bildirildi (tüm evreler). Evre 2 'kan bilirubin düzeyinde artış' 12 haftalık tedavi alan bir hastada (%0,3) bildirildi. Evre 3 olaylar bildirilmedi. Yirmi dört haftalık tedavi alan bir hasta (%3,2%) evre 4

'kan bilirubin düzeyinde artış' olayı yaşadı. Hiçbir hastada 'kan bilirubin düzeyinde artış' nedeniyle tedavi sonlandırılmadı.

HPC2002 çalışmasında, ribavirinle 12 haftalık simeprevir ve sofosbuvir tedavisi alan hastaların %9,3'üne kıyasla ribavirinsiz 12 haftalık simeprevir ve sofosbuvir tedavisi alan hastaların %0'ında bilirubin düzeyinde artış bildirildi.

Simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu: Simeprevirle 12 haftalık tedavi sırasında, plasebo, tedavisi alan hastaların %2.8'ine kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastaların %7.4'ünde 'kan bilirubin düzeyinde artış' bildirildi (tüm evreler; bir araya getirilmiş faz 3). Simeprevirle tedavi edilen hastaların %2 ve %0.3'ünde sırasıyla evre 2 veya 4 'kan bilirubin düzeyinde artış' bildirildi (bir araya getirilmiş faz 3 çalışmaları). 'Kan bilirubin düzeyinde artış' nedeniyle simeprevirin sonlandırılması nadirdi (%0.1; n=1).

Fotosensitivite reaksiyonları

Simeprevir ile sofosbuvir kombinasyonu: Fotosensitivite reaksiyonlar, 24 haftalık tedavi alan hastaların %6.5'ine kıyasla 12 haftalık tedavi alan hastaların %3.1'inde bildirildi (tüm evreler). Fotosensitivite reaksiyonları hafif şiddetteydi (evre 1); 12 haftalık tedavi alan iki hastada (%0.7) evre 2 fotosensitivite reaksiyonları bildirildi. Evre 3 veya 4 fotosensitivite reaksiyonları bildirilmedi ve hiçbir hastada fotosensitivite reaksiyonları nedeniyle tedavi sonlandırılmadı.

HPC2002 Çalışmasında, fotosensitivite reaksiyonları (gruplandırılmış terim), ribavirinle 12 haftalık simeprevir ve sofosbuvir tedavisi alan hastaların %5.6'sına kıyasla ribavirinsiz 12 haftalık simeprevir ve sofosbuvir tedavisi alan hastaların %7.1'inde bildirildi.

Simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu: Simeprevirle 12 haftalık tedavi sırasında, plasebo tedavisi alan hastaların %0.8'ine kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastaların %4.7'sinde fotosensitivite reaksiyonları bildirildi (tüm evreler; bir araya getirilmiş faz 3). Simeprevirle tedavi edilen hastalarda gözlenen fotosensitivite reaksiyonlarının çoğu hafif veya orta şiddetteydi (evre 1 ya da evre 2); simeprevirle tedavi edilen hastaların %0.3'ü hastaneye yatışa yol açan ciddi reaksiyonlar yaşadı (bkz. Bölüm 4.4).

Dispne

Simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu: Simeprevirle 12 haftalık tedavi sırasında, plasebo tedavisi alan hastaların %7.6'sına kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastaların %11.8'inde dispne bildirildi (tüm evreler; bir araya getirilmiş faz 3). Sadece evre 1 ve 2 olayları bildirildi ve çalışma ilaçlarından herhangi birinin sonlandırılmasına yol açan hiçbir olay yoktu. 45 yaş üstündeki hastalarda, plasebo tedavisi alan hastaların %9.1'ine kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastaların %16.4'ünde dispne bildirildi (tüm evreler; bir araya getirilmiş faz 3).

Kardiyak aritmiler

OLYSIO sofosbuvir ile kombine olarak amiodaron ile birlikte kullanıldığında bradikardi vakaları gözlemlenmiştir (bkz: Bölüm 4.4 ve 4.5).

Laboratuvar bulgularında anormallikler

Simeprevir ile sofosbuvir kombinasyonu

Sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevirle tedavi edilen hastalarda, amilaz ve lipaz değerlerinde tedaviye bağlı laboratuvar anormallikleri gözlemlendi (tablo 6). Amilaz ve lipaz yükselmeleri geçici ve çoğunlukla hafif veya orta şiddetteydi. Amilaz ve lipaz yükselmeleri pankreatit ile ilişkilendirilmedi.

Tablo 6: 12 veya 24 hafta süreyle sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevir tedavisi alan hastalarda amilaz ve lipaz değerlerinde tedaviye bağlı laboratuvar anormallikleri (12 hafta: bir araya getirilen HPC2002, HPC3017 ve HPC3018 çalışmaları; 24 hafta: HPC2002 çalışması)

Laboratuvar parametresi	WHO toksisite aralığı ¹	12 haftalık simeprevir + sofosbuvir N=286 n (%)	24 haftalık simeprevir + sofosbuvir N=31 n (%)
Kimya			
Amilaz			
Evre 1	≥ 1.1 - ≤ 1.5xULN	34 (%11.9)	8 (%25.8)
Evre 2	> 1.5 - ≤ 2.0xULN	15 (%5.2)	2 (%6.5)
Evre 3	> 2.0 - ≤ 5.0xULN	13 (%4.5)	3 (%9.7)
Lipaz			
Evre 1	≥ 1.1 - ≤ 1.5xULN	13 (%4.5)	1 (%3.2)
Evre 2	> 1.5 - ≤ 3.0xULN	22 (%7.7)	3 (%9.7)
Evre 3	> 3.0 - ≤ 5.0xULN	1 (%0.3)	1 (%3.2)
Evre 4	> 5.0 x ULN	1 (%0.3)	1 (%3.2)

¹ WHO en kötü toksisite evreleri 1 ila 4.
ULN= Üst Normal Limit.

Simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu:

Hemoglobin, nötrofiller veya trombositler açısından her iki tedavi grubu arasında hiçbir fark yoktur. Plasebo, peginterferon alfa ve ribavirinle tedavi edilen hastalara kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidansla gözlenen tedaviyle ilişkili laboratuvar anormallikleri Tablo 7’de verilmektedir.

Tablo 7: Peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir alan hastalarda daha yüksek insidansla gözlenen tedaviyle ilişkili laboratuvar anormallikleri (biraraya getirilmiş faz3 çalışmaları C208, C216 ve HPC3007; tedavilerin ilk 12 haftası;)

Laboratuvar parametresi	WHO toksisite aralığı	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N=781 n(%)
Kimya		
Alkalın fosfataz		
Evre1	≥ 1.25 ila ≤ 2.50 x ULN	26 (%3.3)
Evre2	> 2.50 ila ≤ 5.00 x ULN	1 (%0.1)
Hiperbilirubinemi		
Evre1	≥ 1.1 ila ≤ 1.5 xULN	208 (%26.7)
Evre2	> 1.5 ila ≤ 2.5 x ULN	143 (%18.3)
Evre3	> 2.5 ila ≤ 5.0 x ULN	32 (%4.1)
Evre4	> 5.0 x ULN	3 (%0.4)

¹ WHO en kötü toksisite evreleri 1 ila 4.

ULN = Üst Normal Limit

Diğer özel popülasyonlar

HIV-1 ile ko-enfekte hastalar

Peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde uygulanan simeprevirin güvenlilik profili, HIV-1 ko-enfeksiyonu olan ve olmayan HCV genotip 1 ile enfekte hastalar arasında benzerdir.

Asyalı hastalar

Çin ve Güney Kore’de Asyalı hastalarda yürütülen bir faz 3 çalışmasında, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine kullanılan OLYSIO 150 mg’ın güvenlik profili, ‘artmış kan bilirubini’ olaylarının daha sık olması haricinde, global çalışmalardan toplanan asyalı olmayan bir faz 3 popülasyonu ile karşılaştırılabilirdi. Kandaki bilirubin seviyesinin arttığı durumlar dahil edilmeyen (bkz tablo 8) ve asyalı olmayan hastalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılabilirdi.

Tablo 8: Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine olarak simeprevir ya da plasebo alan (tedavinin ilk 12 haftası) asyalı hastalarda artmış kan bilirubini olayların HPC3005 faz 3 çalışması ile C208, C216 ve HPC3007 faz 3 havuz çalışmalarında karşılaştırılması

Artmış kan bilirubin	Asyalı hastalardaki faz 3 çalışması		faz 3 havuz çalışmaları	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N=152 n (%)	plasebo + peginterferon alfa + ribavirin N=152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N=781 n (%)	plasebo + peginterferon alfa + ribavirin N=397 n (%)
Tüm seviyeler	67 (44.1%)	28 (18.4%)	58 (7.4%)	11 (2.8%)
Seviye 3	10 (6.6%)	2 (1.3%)	16 (2.0%)	2 (0.5%)
Seviye 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.3%)	0 (0%)
İlgili ilaç bırakmalar	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)

Simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin uygulaması sırasında, direkt ve direkt olmayan bilirubin seviyelerindeki artışlar genellikle karaciğer transaminazların yükselmesiyle ilişkili değildir ve tedavi bitiminden sonra normale döner.

Karaciğer yetmezliği

Simeprevir maruziyet derecesi şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı oranda artmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Simeprevir plazma maruziyet derecesindeki artışla birlikte bilirubin düzeylerinde daha yüksek bir artış insidansı eğilimi gözlenmiştir. Bilirubin düzeylerindeki bu artışlar, herhangi bir karaciğer güvenlilik bulgusuyla ilişkili değildi. Bununla beraber piyasaya çıkış sonrası OLYSIO kombinasyon tedavileri süresince karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir alan ileri aşamada fibrozu olan hastalarda daha yüksek anemi insidansı bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Simeprevir doz aşımıyla ilgili insan deneyimi sınırlıdır. 600 mg'ye kadar tek dozlar olan ya da 5 gün süreyle günde bir kere 400 mg'ye kadar dozlar alan sağlıklı yetişkin bireylerde ve 4 hafta süreyle günde bir kere 200 mg alan HCV ile enfekte yetişkin hastalarda, advers reaksiyonlar önerilen dozla yürütülen klinik çalışmalarda gözlenenlerle tutarlıydı (bkz. Bölüm 4.8).

OLYSIO doz aşımı için hiçbir spesifik antidot yoktur. OLYSIO ile doz aşımı meydana gelmesi halinde, genel destekleyici önlemlerin uygulanması ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi önerilir.

Simeprevir proteinlere yüksek oranda bağlanır; bu nedenle, diyalizin simepreviri önemli ölçüde uzaklaştırması olası değildir (bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviral

ATC Kodu: J05AE14

Etki mekanizması

Simeprevir, viral kopyalama için esas olan HCVNS3/4A serin proteazın spesifik bir inhibitörüdür. Bir biyokimyasal analizde, simeprevir, sırasıyla 0.5nM ve 1.4 nM ortalama K_i değerleriyle, rekombinant genotip 1a ve 1b HCVNS3/4A proteazlarının proteolitik aktivitesini inhibe etmiştir.

Antiviral aktivite (*in vitro*)

Bir HCV genotip 1b replikonuna karşı ortalama simeprevir EC_{50} ve EC_{90} değerleri, sırasıyla 9.4nM (7.05 ng/ml) ve 19 nM (14.25 ng/ml) idi. HCV PI tedavisi görmemiş genotip 1a ve genotip 1b hastalarından alınan NS3 dizgeleri taşıyan kimerik replikonlar, referans genotip 1b replikonuna kıyasla sırasıyla 1.4 (N=78) ve 0.4 (N=59) simeprevir EC_{50} değerlerinde medyan kat değişim (FC) göstermiştir. Başlangıç Q80K polimorfizmine sahip genotip 1a ve 1b izolatları, sırasıyla 11 (N=33) ve 8.4 (N=2) simeprevir EC_{50} değerlerinde medyan FC ile sonuçlanmıştır. Test edilen genotip 2 ve genotip 3 başlangıç izolatlarına karşı medyan simeprevir FC değerleri sırasıyla 25 (N=4) ve 1,014 (N=2) idi. Genotip 4a, genotip 4d ve

genotip 4 diğer başlangıç izolatlarına karşı medyan simeprevir değerleri sırasıyla 0.5 (N=38), 0.4 (N=24) ve 0.8 (N=29) idi. %50 insan serumu varlığı, simeprevir replikon aktivitesini 2.4 kat azaltmıştır. Simeprevir ile interferon, ribavirin, NS5A veya NS5B inhibitörlerinin *in vitro* kombinasyonu aditif veya sinerjik etkilerle sonuçlanmıştır.

Antiviral aktivite (*in vivo*)

7 gün süreyle günde bir kere 200 mg simeprevir alan hastalarda yürütülen C201 (genotip 1) ve C202 (genotip 2,3, 4, 5 ve 6) çalışmalarından elde edilen kısa süreli monoterapi verileri tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 9: Simeprevir 200 mg monoterapinin antiviral aktivitesi (C201 ve C202 çalışmaları)

Genotip	7/8. Günlerde HCV RNA'daki ortalama (SE) değişiklik (\log_{10} IU/mL)
Genotip 1 (N=9)	-4.18 (0.158)
Genotip 2(N=6)	-2.73 (0.71)
Genotip 3(N=8)	-0.04 (0.23)
Genotip 4(N=8)	-3.52 (0.43)
Genotip 5(N=7)	-2.19 (0.39)
Genotip 6(N=8)	-4.35 (0.29)

Direnç

Hücre kültüründeki direnç

Simeprevire direnç, HCV genotip 1a ve 1b replikon içeren hücrelerde karakterize edilmiştir. Simeprevir tarafından seçilen genotip 1 replikonlarının %96'sı, en sıklıkla gözlenen (%78) NS3 pozisyonu D168'deki yer değiştirmelerle, NS3 proteaz pozisyonları 43, 80, 155, 156 ve/veya 168'de bir veya birden çok aminoasit yer değiştirmeleri gerçekleştirmiştir. Ayrıca, simeprevire direnç, klinik izolatlardan alınan NS3 dizgeleri taşıyan bölge-yönelimli mutantlar ve kimerik replikonlar kullanılarak HCV genotip 1a ve 1b'de değerlendirilmiştir. NS3 pozisyonları 43, 80, 122, 155, 156 ve 168'deki amino asit yer değiştirmeleri, *in vitro* simeprevir aktivitesini azaltmıştır. D168V ya da A ve R155K gibi yer değiştirmeler, genellikle *in vitro* simeprevire duyarlılıkta büyük düşüşlerle ilişkilendirilirken (FC, $EC_{50} > 50$), Q80K ya da R, S122R ve D168E gibi diğer yer değiştirmeler *in vitro* düşük seviyede direnç sergilemiştir (FC, 2 ve 50 arasında EC_{50}). Q80G ya da L, S122G, N ya da T gibi diğer yer değiştirmeler, simeprevir aktivitesini azaltmamıştır (FC, $EC_{50} \leq 2$). Tek başına meydana geldiğinde *in vitro* düşük

seviyede simeprevir direnciyle ilişkilendirilirken, NS3 pozisyonları 80, 122, 155 ve/veya 168'deki aminoasit yer değiştirmeleri, kombinasyon halindeyken simeprevir aktivitesini 50 kattan fazla oranda düşürmüştür.

Klinik çalışmalardaki direnç

Peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde 150mgsimeprevir ile tedavi edilen, kontrollü faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarda SVR elde etmemiş hastaların bir araya getirilmiş analizinde, 197 hastanın 180'inde (%91) NS3 pozisyonları 80, 122, 155 ve/veya 168'de yeni aminoasit yer değiştirmeleri gözlenmiştir. Bu pozisyonlarda tek başına veya diğer mutasyonlarla kombinasyonlar halinde en sıklıkla ortaya çıkan yer değiştirmeler D168V ve R155K idi (Tablo 8). Ortaya çıkan bu yer değiştirmelerin çoğunun, hücre kültürü replikon analizlerinde simeprevir anti-HCV aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir.

SVR elde etmemiş hastalarda simeprevir tedavisiyle ilişkili aminoasit yer değiştirmelerin HCV genotip 1 alt tipine özgü örüntüler gözlenmiştir. HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda ağırlıklı olarak, tek başına ya da NS3 pozisyonları 80, 122 ve/veya 168'de aminoasit yer değiştirmeleriyle kombinasyon halinde ortaya çıkan R155K gözlenirken, HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda çoğunlukla ortaya çıkan D168V yer değiştirmesi gözlenmiştir (Tablo 10). Başlangıç Q80K aminoasit yer değiştirmesiyle HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda, başarısızlıkta en sıklıkla gözlenen R155K yer değiştirmesiydi.

Tablo 10: Biraraya getirilmiş faz 2 ve faz 3 çalışmalarında tedaviyle ilişkili aminoasit yer değiştirmeleri: peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde 150 mgsimeprevir uygulamasıyla SVR elde etmeyen hastalar

NS3'te ortaya çıkan aminoasit yer değiştirmeleri	Tüm HCV genotipleri N=197 %(n)	Genotip1a ¹ N=116 %(n)	Genotip1b N=81 %(n)
NS3 pozisyonu 43, 80, 122, 155, 156 ya da 168'deki yer değiştirmeler ²	%91.4 (180)	%94.8 (110)	%86.4 (70)
D168E	%15.7 (31)	%14.7 (17)	%17.3 (14)
D168V	%31.0 (61)	%10.3 (12)	%60.5 (49)

Q80R ³	%7.6 (15)	%4.3 (5)	%12.3 (10)
R155K	%45.2 (89)	%76.7 (89)	%0 (0)
Q80X+D168X ⁴	%8.1(16)	%4.3(5)	%13.6 (11)
R155X+D168X ⁴	%9.1 (18)	%12.9(15)	%3.7 (3)
Q80K ³ ,S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ ,D168H, D168T, I170T ⁵	%10'dan az	%10'dan az	%10'dan az

¹ HCV non-genotip 1a/1b ile enfekte birkaç hastayı içerebilir.

² Tek başına veya diğer yer değiştirmelerle kombinasyon halinde (karışımları içerir).

³ Sadece NS3 pozisyonları 80, 122, 155 ve/veya 168'in biri veya birden fazlasında diğer ortaya çıkan yer değiştirmelerle kombinasyon halinde gözlenen yer değiştirmeler.

⁴ Bu kombinasyonlara sahip hastalar, bireysel yer değiştirmeleri tanımlayan diğer satırlarda da yer alırlar. X, çoklu amino asitleri temsil eder. Diğer ikili veya üçlü mutasyonlar düşük sıklıklarla gözlenmiştir.

⁵ İki hastada, ortaya çıkan tek I170T yer değiştirmesi gözlemlendi.

Not: Simeprevir in vitro aktivitesinde azalmayla ilişkilendirilen NS3 pozisyonu 43 ve 156'daki yer değiştirmeler, başarısızlık sırasında gözlenmemiştir.

HCV genotip 4 ile enfekte hastalarda yürütülen HPC3011 çalışmasında, SVR elde etmeyen 32 hastanın 28'i (%88), genotip 1 ile enfekte hastalarda gözlenen yeni aminoasit yer değiştirmelerine benzer şekilde, NS3 pozisyonları 80, 122, 155, 156 ve/veya 168'de (daha çok 168 pozisyonundaki yer değiştirmeler; 32 hastanın 24'ü [%75]) yeni aminoasit yer değiştirmelerine sahipti.

12 veya 24 hafta süreyle sofosbuvir (ribavirinle veya ribavirinsiz) ile kombinasyon halinde simeprevir tedavisi alan, virolojik nedenlerle SVR elde etmeyen ve sekanslama verileri mevcut olan HCV genotip 1 ile enfekte hastaların çoğunluğunda pozisyon 168'de yeni NS3 aminoasit yer değiştirmesi ve/veya yeni R155K meydana geldi: HPC2002 çalışmasında 6 hastadan 5'i, HPC3017 çalışmasında 3 hastadan 1'i ve HPC3018 çalışmasında 13 hastadan 11'i. Yeni NS3 aminoasit yer değiştirmeleri peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir tedavisini takiben SVR elde etmeyen hastalarda gözlenenlere benzerdi. 12 veya 24 hafta süreyle sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevir tedavisinden sonra SVR

elde etmeyen hastalarda sofosbuvir direnciyle ilişkili hiçbir yeni NS5B aminoasit yer değiştirmesi gözlenmedi.

Dirençle ilişkilendirilen yer değiştirmelerin persistansı

Simeprevir dirençli NS3 aminoasit yer değiştirmelerinin persistansı, tedavi başarısızlığını takiben değerlendirilmiştir.

Kontrollü faz 2 ve faz 3 çalışmalarında peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde 150 mg simeprevir alan hastaların biraraya getirilmiş analizinde, 28 haftalık medyan takip sonrasında (aralık 0-70 hafta) çalışmaların sonunda 180 hastanın 90'ında (%50) tedaviyle ilişkili simeprevir dirençli varyantlar artık saptanabilir değildi. Yeni tek D168V'si olan 48 hastanın 32'sinde (%67) ve yeni tek R155K'si olan 66 hastanın 34'ünde (%52), çalışmaların sonunda ilgili yeni varyantlar artık saptanabilir değildi.

Daha önceki bir faz 2 çalışmasında simeprevir bazlı bir rejimle SVR elde etmeyen hastalarda sürmekte olan, uzun süreli takip çalışmasından (HPC3002 çalışması) elde edilen veriler, bu hastaların %70'inde (16/73) medyan 88 haftalık takip sonrasında (aralık 47-147 hafta) yeni mutasyonların artık saptanabilir olmadığını göstermiştir.

Simeprevir direnciyle ilişkili yer değiştirmelerin ortaya çıkışının ya da persistansının uzun süreli klinik etkisi bilinmemektedir.

Başlangıç HCV polimorfizmlerinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi

Doğal olarak meydana gelen başlangıç NS3/4A aminoasit yer değiştirmeleri (polimorfizmler) ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla analizler yürütülmüştür.

Simeprevir *in vitro* aktivitesinin azalmasıyla ilişkilendirilen NS3 pozisyonları 43, 80, 122, 155, 156 ve/veya168'deki başlangıç polimorfizmleri, HCV genotip1a hastalarındaki Q80K yer değiştirmesi haricinde, (n=2,007; peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevirin değerlendirildiği bir araya getirilen faz 2 ve faz 3 çalışmalar) HCV genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda genelde yaygın değildi (%1.3). Bu yer değiştirme, HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %30'unda ve HCV genotip 1b ile enfekte hastaların %0.5'indeydi.

Avrupa’da, prevalans HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda %19 (73/377) ve HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda %0.3-(3/877) ile daha düşüktü.

Genotip 4 ile enfekte hastalarda Q80K polimorfizmi gözlenmemiştir.

Başlangıçtaki Q80K varlığı, Q80K olmaksızın peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a hastalarında daha düşük SVR oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (Tablo 19, 21, 22).

Çapraz direnç

Klinik çalışmalarda (örneğin, R155K) SVR elde etmeyen, simeprevir ile tedavi edilen hastalarda saptanan tedaviyle ilişkili bazı NS3 aminoasit yer değiştirmelerinin, telaprevir, boseprevir ve diğer NS3/4A PI’lerin anti-HCV aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. SVR elde etmeyen hastalarda daha önce simeprevire maruz kalmanın sonraki HCVNS3/4A PI-bazlı tedavi rejimleri üzerindeki etkisi ortaya konmamıştır. NS3/4A PI’lar telaprevir ya da boseprevire maruz kalma geçmişi olan hastalarda simeprevirin etkililiğiyle ilgili hiçbir klinik veri mevcut değildir.

Farklı etki mekanizmalarına sahip doğrudan etkili antiviral ajanlar arasında çapraz direnç beklenmemektedir. İncelenen simeprevir dirençli varyantlar, temsili HCV nükleozit ve non-nükleozit polimeraz inhibitörlerine ve NS5A inhibitörlerine duyarlı kalmıştır. NS5A inhibitörleri (L31F/V,Y93C/H), nükleozit polimeraz inhibitörleri (S282T) ve non-nükleozit polimeraz inhibitörlerine (C316N, M414I/L, P495A) duyarlılığı azalan aminoasit yer değiştirmeleri taşıyan varyantlar, simeprevir *in vitro*’ya duyarlı kalmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Sürekli virolojik yanıt (SVR) tüm çalışmalarda birincil sonlanım noktasıydı ve tedavinin planlanan sonundan (C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 ve HPC3011 çalışmaları) veya tedavinin gerçek sonundan (HPC2014, HPC3017, HPC3018 ve HPC3021çalışmaları) 12 hafta (SVR12) veya 24 hafta (SVR24) sonra saptanabilen veya saptanamayan alt nicelik sınırından (LLOQ) daha düşük HCV RNA olarak tanımlandı (çalışma HPC2014 ve çalışma HPC3021’de LLOQ ve belirleme sınırı 15 IU/ml; diğer çalışmalarda LLOQ 25 IU/ml ve belirleme sınırı 15 IU/ml).

Hastalarda kompanse karaciğer hastalığı (siroz dahil), en az 10,000 IU/mL HCV RNA, ve KHC (mevcut ise) ile tutarlı karaciğer histopatolojisi vardı.

Simeprevir ile sofosbuvir kombinasyonu

İnterferonsuz rejimin (günde bir kez 400 mg sofosbuvir) bir parçası olarak simeprevirin etkinliği (günde bir kez 150 mg), daha önce hiç tedavi görmemiş veya tedavi deneyimi olan (interferon bazlı önceki tedaviyi takiben) ve HCV genotip 1 veya 4 enfeksiyonu olan hastalarda değerlendirildi (tablo 11).

Tablo 11: Simeprevir artı sofosbuvir ile yürütülen çalışmalar: popülasyon ve çalışma tasarımı özeti

Çalışma ¹	Popülasyon	Kayıtlı hasta sayısı	Çalışma tasarımı özeti
HPC3017 (OPTIMIST-1; Faz 3)	Genotip 1, hiç tedavi almamış veya tedavi deneyimli ² , sirozsuz	310	8 veya 12 haftalık SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Faz 3)	Genotip 1, hiç tedavi almamış veya tedavi deneyimli ² , kompanse sirozlu	103	12 haftalık SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Faz 2)	Genotip 1, hiç tedavi almamış veya hiç yanıt vermemiş ³ , kompanse sirozlu veya sirozsuz	167	ribavirinle veya ribavirinsiz 12 veya 24 haftalık SMV + sofosbuvir ⁴
HPC2014 (OSIRIS; Faz 2)	Genotip 4, hiç tedavi almamış veya tedavi deneyimli ² , kompanse sirozlu veya sirozsuz	63	sirozsuz hastalar: 8 veya 12 haftalık SMV + sofosbuvir; sirozlu hastalar: 12 haftalık SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Faz 3)	Genotip 4, hiç tedavi almamış veya tedavi deneyimli ² , kompanse sirozlu veya sirozsuz	40	12 haftalık SMV + sofosbuvir

SMV=simeprevir.

- 1 Tek kollu çalışmalar HPC3018 ve HPC3021 ile kısmen randomize çalışma HPC2014 haricinde açık etiketli, randomize.
- 2 Nüks yaşayanları, daha önce ribavirinle veya ribavirinsiz interferon (pegile veya pegile olmayan) tedavisine kısmen yanıt verenler veya hiç vermeyenleri içerir.
- 3 Daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine.
- 4 Ribavirinin Kısa Ürün Bilgisine göre vücut ağırlığına göre günde iki kez ribavirin dozlaması.

HCV genotipi 1 olan hastalarda etkililik

OPTIMIST-1 ve OPTIMIST-2

Çalışma HPC3017 (OPTIMIST-1) ve çalışma HPC3018'de (OPTIMIST-2), hastalar 8 hafta (yalnızca HPC3017) veya 12 hafta (HPC3017 ve HPC3018) süreyle simeprevir + sofosbuvir aldı (tablo 11'e bakınız). Çalışma HPC3017'de sirozsuz hastalar; çalışma HPC3018'de sirozlu hastalar kayıtlıydı (tablo 12).

Tablo 12: Demografi ve başlangıç karakteristikleri (çalışma HPC3017 ve çalışma HPC3018)

	HPC3017 N=310	HPC3018 N=103
Yaş (yıl)		
medyan (aralık)	56 (19-70)	58 (29-69)
% 65 yaş üzeri	%6	%6
Erkek	%55	%81
Irk		
Beyaz	%80	%81
Siyahi/Afrika kökenli Amerikalı	%18	%19
Hispanik	%16	%16
VKİ $\geq 30 \text{kg/m}^2$	%34	%40
Medyan başlangıç HCV RNA düzeyleri (log ₁₀ IU/ml)	6,8	6,8
Siroz varlığı		
sirozsuz	%100	%0
sirozlu	%0	%100
Önceki tedavi geçmişi		
hiç tedavi almamış	%70	%49
tedavi deneyimli ¹	%30	%51
<i>IL28B</i> genotipi		
CC	%27	%28
non-CC	%73	%72
HCV geno/alt tipi ve HCV genotip 1a'da başlangıçta Q80K polimorfizmi varlığı		
HCV genotip 1a	%75	%70
Q80K ile	%41	%47
HCV genotip 1b	%25	%30

¹ Nüks yaşayanları, daha önce ribavirinle veya ribavirinsiz interferon (pegile veya pegile olmayan) tedavisine kısmen yanıt verenler veya hiç vermeyenleri ve interferon intoleransı olan hastaları içerir.

Simeprevir + sofosbuvir ile 8 haftalık tedavi alan sirozsuz hastalarda genel SVR12 oranı %83'tü (128/155); SVR12 elde etmeyen tüm hastalar viral nüks yaşadı (%17; 27/155). Simeprevir + sofosbuvir ile 12 haftalık tedavi alan sirozlu veya sirozsuz hastalardaki yanıt oranları tablo 13'te gösterilmektedir.

Tablo 13: Simeprevir + sofosbuvir ile 12 haftalık tedavi alan HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC3017 ve çalışma HPC3018)

Tedavi sonucu	Sirozsuz hastalar N=155 % (n/N)	Sirozlu hastalar N=103 % (n/N)
SVR12	%97 (150/155) ¹	%83 (86/103) ¹
SVR12'siz hastalarda sonuç		
Tedavi sırasında başarısızlık ²	%0 (0/155)	%3 (3/103)
Viral nüks ³	%3 (4/154)	%13 (13/99)

Seçilen alt gruplardaki SVR12 oranları		
Önceki tedavi geçmişi		
hiç tedavi almamış	%97 (112/115)	%88 (44/50)
tedavi deneyimli ⁴	%95 (38/40)	%79 (42/53)
HCV geno/alt tipi ve HCV genotip 1a'da başlangıçta Q80K polimorfizmi varlığı		
Genotip 1a	%97 (112/116)	%83 (60/72)
Q80K ile	%96 (44/46)	%74 (25/34)
Q80K'siz	%97 (68/70)	%92 (35/38)
Genotip 1b	%97 (38/39)	%84 (26/31)

1 Geçmişteki kontrol oranından üstün (peginterferon alfa ve ribavirin ile doğrudan etkili antivirallerin onaylanması kombinasyon tedavilerindeki geçmiş SVR oranları).

2 Tedavi sırasında başarısızlık yaşayan 3 hastanın 2'si viral alevlenme yaşadı ve bir hasta advers olay nedeniyle tedaviyi erken sonlandırdı.

3 Viral nüks, EOT'de saptanamayan (veya doğrulanmamış saptanabilir) HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla hesaplanır.

4 Nüks yaşayanları, daha önce ribavirinle veya ribavirinsiz interferon (pegile veya pegile olmayan) tedavisine kısmen yanıt verenler veya hiç vermeyenleri içerir.

COSMOS

Çalışma HPC2002'de (COSMOS), F0-F2 METAVIR fibroz skorlu daha önce hiç yanıt vermemiş veya F3-F4 METAVIR fibroz skorlu daha önce hiç yanıt vermemiş veya daha önce tedavi almamış ve kompanse karaciğer hastalığı olan hastalar 12 veya 24 hafta süreyle ribavirinle veya ribavirinsiz simeprevir + sofosbuvir aldı (tablo 11'e bakınız). Çalışmaya kayıtlı 167 hastanın medyan yaşı 57 (aralık: 27 ila 70 yaş; %5'i 65 yaş üstü); %64'ü erkek; %81'i Beyaz, %19'u Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı, ve %21'i Hispanik; %37'sinin VKİ değeri ≥ 30 kg/m²; medyan başlangıç HCV RNA seviyesi 6.7 log₁₀ IU/ml; %75'i sirozsuz (METAVIR fibroz skoru F0-3) ve %25'i sirozlu (METAVIR fibroz skoru F4); %78'i HCV genotip 1a ile enfekte, bunların %45'i başlangıçta Q80K polimorfizmi taşımakta ve %22'si genotip 1b ile enfekte; %86'sı non-CC *IL28B* alellerine (CT veya TT) sahipti; %76'sı peginterferon alfa ve ribavirine daha önce hiç yanıt vermemiş ve %24'ü daha önce tedavi almamıştı.

Ribavirinle veya ribavirinsiz 12 hafta süreyle simeprevir + sofosbuvir alan sirozsuz (METAVIR skorları F0-3) hastalardaki yanıt oranları Tablo 14'te gösterilmektedir; tedavinin 24 haftaya uzatılması, 12 haftalık tedaviye kıyasla yanıt oranlarını artırmadı. Ribavirin kullanımı ve önceki tedavi durumu (hiç tedavi almamış ve daha önce yanıt vermemiş olma) tedavi sonucunu etkilemedi. Ribavirinle veya ribavirinsiz simeprevir + sofosbuvir tedavisi alan hastalarda genel SVR12 oranı benzerdi. Simeprevir + sofosbuvir ile 12 ve 24 haftalık tedavi alan sirozlu (METAVIR skoru F4) hastalardaki yanıt oranları tablo 15'te gösterilmektedir.

Tablo 14: Ribavirinle veya ribavirinsiz 12 haftalık simeprevir + sofosbuvir alan HCV genotip 1 ile enfekte sirozsuz hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC2002)

Tedavi sonucu	simeprevir + sofosbuvir N=21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N=43 % (n/N)
SVR12	%95 (20/21)	%95 (41/43)
SVR12'siz hastalarda sonuç		
Tedavi sırasında başarısızlık	%0 (0/21)	%0 (0/43)
Viral nüks ¹	%5 (1/21)	%5 (2/43)

¹ Viral nüks oranları EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır.

Tablo 15: Ribavirinle veya ribavirinsiz 12 veya 24 haftalık simeprevir + sofosbuvir alan HCV genotip 1 ile enfekte sirozlu hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC2002)

Tedavi sonucu	12 hafta		24 hafta	
	simeprevir + sofosbuvir N=7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N=11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N=10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N=13 % (n/N)
SVR12	%86 (6/7)	%91 (10/11)	%100 (10/10)	%92 (12/13)
SVR12'siz hastalarda sonuç				
Tedavi sırasında başarısızlık ¹	%0 (0/7)	%0 (0/11)	%0 (0/10)	%8 (1/13)
Viral nüks ²	%14 (1/7)	%9 (1/11)	%0 (0/10)	%0 (0/12)

¹ Tedavi sırasında başarısızlık yaşayan hasta, advers olay nedeniyle tedaviyi erken sonlandırdı.

² Viral nüks oranları EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır.

HCV genotipi 4 olan yetişkinlerde etkililik

Çalışma HPC2014'te (OSIRIS), hastalar 8 hafta (sirozsuz hastalar) veya 12 hafta (sirozlu veya sirozsuz hastalar) süreyle simeprevir + sofosbuvir aldı (tablo 11'e bakınız). Çalışmaya kayıtlı 63 hastanın medyan yaşı 51 (aralık: 24 ila 68 yaş; %2'si 65 yaş üstü); %54'ü erkek; %43'ünün VKİ değeri ≥ 30 kg/m²; medyan başlangıç HCV RNA seviyesi 6.01 log₁₀ IU/ml; %37'si sirozlu; %30'u HCV genotip 4a ve %56'sı HCV genotip 4c veya 4d ile enfekte; %79'u non-CC *IL28B* alellerine (CT veya TT) sahipti; %52'si daha önce tedavi almamış ve %48'i tedavi deneyimliydi.

Çalışma HPC3021'de (PLUTO), hastalar 12 hafta süreyle simeprevir + sofosbuvir aldı (tablo 11'e bakınız). Çalışmaya kayıtlı 40 hastanın medyan yaşı 51 (aralık: 29 ila 69 yaş; %5'i 65

yaş üstü); %73'ü erkek; %18'inin VKİ değeri ≥ 30 kg/m²; medyan başlangıç HCV RNA seviyesi 6.35 log₁₀ IU/ml; %18'i sirozlu; %25'i HCV genotip 4a ve %73'ü HCV genotip 4d ile enfekte; %85'i non-CC IL28B alellerine (CT veya TT) sahipti; %33'ü daha önce tedavi almamış ve %68'i tedavi deneyimliydi.

Simeprevir + sofosbuvir ile 8 haftalık tedavi alan sirozsuz hastalarda genel SVR12 oranı %75'ti (15/20); SVR12 elde etmeyen tüm hastalar viral nüks yaşadı (%25; 5/20). Simeprevir + sofosbuvir ile 12 haftalık tedavi alan sirozlu veya sirozsuz tüm hastalar SVR12 elde etti (tablo 16).

Tablo 16: Simeprevir + sofosbuvir ile 12 haftalık tedavi alan HCV genotip 4 ile enfekte hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC2014 ve çalışma HPC3021)

Tedavi sonucu	Çalışma HPC2014 N=43 % (n/N)	Çalışma HPC3021 N=40 % (n/N)
SVR12	%100 (43/43)	%100 (40/40)
sirozsuz	%100 (20/20)	%100 (33/33)
sirozlu	%100 (23/23)	%100 (7/7)

Simeprevir ile peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu

Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevirin etkililiği, daha önce hiç tedavi almamış veya tedavi deneyimi (interferon bazlı önceki tedaviyi takiben) olan HCV genotip 1 veya 4 ile enfekte hastalarda değerlendirildi (tablo 17 ve 18'e bakınız).

Tablo 17: Simeprevir + peginterferon alfa ve ribavirin ile yürütülen çalışmalar: popülasyon ve çalışma tasarımı özeti

Çalışma ¹	Popülasyon	Kayıtlı hasta sayısı	Çalışma tasarımı özeti
C208 - C216 (QUEST-1 ve QUEST-2; Faz 3)	Genotip 1, hiç tedavi almamış, kompanse sirozlu veya sirozsuz hastalar	785	12 hafta süreyle SMV + peg-IFN-alfa + RBV, ardından 12 veya 36 hafta süreyle peg-IFN-alfa + RBV ³ ; kontrol grubu: 48 hafta süreyle plasebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; Phase 3)	Genotip 1, daha önce nüks yaşamış ² , kompanse sirozlu veya sirozsuz	393	
C206 (ASPIRE; Faz 2)	Genotip 1, tedavi deneyimli ⁴ , kompanse sirozlu veya sirozsuz hastalar	462	12, 24 veya 48 hafta süreyle SMV ile 48 hafta süreyle peg-IFN-alfa + RBV kombinasyonu; kontrol grubu: 48 hafta süreyle plasebo + peg-IFN-alfa + RBV

C212 (Faz 3)	Genotip 1, hiç tedavi almamış veya tedavi deneyimli ⁴ , HCV/HIV-1 ko-enfeksiyonlu ve kompanse sirozlu veya sirozsuz hastalar	106	hiç tedavi almamış veya daha önce nüks yaşamış sirozsuz hastalar: 12 hafta süreyle SMV + peg-IFN-alfa + RBV, ardından 12 veya 36 hafta süreyle peg-IFN-alfa + RBV ³ ; daha önce yanıt vermeyen (kısmi veya hiç) sirozsuz hastalar ve hiç tedavi almamış ve tedavi deneyimli sirozlu tüm hastalar: 12 hafta süreyle SMV + peg-IFN-alfa + RBV, ardından 36 hafta süreyle peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Faz 3)	Genotip 4, hiç tedavi almamış veya tedavi deneyimli ⁴ , kompanse sirozlu veya sirozsuz hastalar	107	hiç tedavi almamış veya daha önce nüks yaşamış hastalar: 12 hafta süreyle SMV + peg-IFN-alfa + RBV, ardından 12 veya 36 hafta süreyle peg-IFN-alfa + RBV ³ ; daha önce yanıt vermeyen hastalar (kısmi veya hiç): 12 hafta süreyle SMV + peg-IFN-alfa + RBV, ardından 36 hafta süreyle peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa=peginterferon alfa; RBV=ribavirin (ribavirinin Kısa Ürün Bilgisine göre vücut ağırlığına göre günde iki kez ribavirin dozlaması); SMV=simeprevir.

- 1 Açık etiketli, tek kollu olan çalışma C212 ve çalışma HPC3011 haricinde çift kör, randomize, plasebo kontrollü.
- 2 İnterferon bazlı önceki tedaviden sonra nüks yaşayanlar.
- 3 Peg-IFN-alfa ve RBV ile genel tedavi süresi yanıt güdümlüydü. Aşağıdaki tedavi sırasında protokolde tanımlanan yanıt güdümlü tedavi kriterlerinin karşılanması durumunda, HCV tedavisinin planlanan toplam süresi 24 haftaydı: 4. haftada saptanabilir veya saptanamayan HCV RNA < 25 IU/ml VE 12. haftada saptanamayan HCV RNA. Tedavi sırasındaki virolojik yanıtı yetersiz olan hastaların tedaviyi zamanında sonlandırmasını sağlamak için HCV tedavisine yönelik tedavi durdurma kuralları kullanılmıştır.
- 4 Nüks yaşayan, peginterferon ve ribavirin ile daha önceki tedaviye kısmi veya hiç yanıt vermeyenleri içerir.

Tablo 18: Simeprevir + peginterferon alfa ve ribavirin ile yürütülen çalışmalar: demografi ve başlangıç karakteristikleri

	Bir araya getirilmiş C208 ve C216 N=785	HPC3007 N=393	C206 N=462	C212¹ N=106	HPC3011 N=107
Yaş (yıl)					
medyan (aralık)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% 65 yaş üzeri	%2	%3	%3	%2	%5
Erkek	%56	%66	%67	%85	%79
İrk					
Beyaz	%91	%94	%93	%82	%72
Siyahi/Afrika kökenli Amerikalı	%7	%3	%5	%14	%28
Asyalı	%1	%2	%2	%1	-

Hispanik	%17	%7	-	%6	%7
VKİ $\geq 30 \text{kg/m}^2$	%23	%26	%25	%12	%14
Başlangıç HCV RNA düzeyleri $> 800,000 \text{ IU/ml}$	%78	%84	%86	%86	%60
METAVİR fibroz skoru					
F0-2	%74	%69	%63	%67	%57
F3	%16	%15	%19	%19	%14
F4	%10	%15	%18	%13	%29
IL28B genotipi					
CC	%29	%24	%18	%27	%8
CT	%56	%64	%65	%56	%58
TT	%15	%12	%18	%17	%35
HCV geno/alt tipi ve HCV genotip 1a'da başlangıçta Q80K polimorfizmi varlığı					
HCV genotip 1a	%48	%42	%41	%82	-
Q80K ile	%34	%31	%27	%34	-
HCV genotip 1b	%51	%58	%58	%17	-
HCV genotip 4a - 4d	-	-	-	-	%42 - %24
Önceki tedavi geçmişi					
hiç tedavi almamış	%100	-	-	%50	%33
tedavi deneyimli ²	-				
daha önce nüks yaşayan		%100	%40	%14	%21
daha önce kısmi yanıt veren		-	%35	%9	%9
daha önce hiç yanıt vermeyen		-	%25	%26	%37

1 HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalar.

2 Daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisi ile tedavi deneyimli.

HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve hiç tedavi görmemiş hastalarda etkililik

Çalışma C208 (QUEST-1) ve çalışma C216'da (QUEST-2), hiç tedavi görmemiş hastalar 12 hafta süreyle simeprevir (günde bir kez 150 mg) + peginterferon alfa ve ribavirin, bunu takiben peginterferon alfa ve ribavirin ile 12 veya 36 haftalık ek tedavi aldılar (tablo 17 ve 18'e bakınız). Çalışma C208'de, tüm hastalar peginterferon alfa-2a; çalışma C216'da, hastaların %69'u peginterferon alfa-2a ve %31'i peginterferon alfa-2b aldılar.

HCV genotip 1 ile enfekte olan ve daha önce hiç tedavi görmemiş hastalardaki yanıt oranları Tablo 19'da gösterilmektedir.

Tablo 19: HCV genotip 1 ile enfekte olan ve daha önce hiç tedavi görmemiş hastalardaki tedavi sonucu (C208 ve C216 çalışmalarının bir araya getirilmiş verileri)

Tedavi Sonucu	simeprevir + peginterferon + ribavirin N=521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin N=264 % (n/N)
Genel SVR12	%80 (419/521) ¹	%50 (132/264)
SVR12'siz hastalar için sonuç		
Tedavide başarısızlık	%8 (42/521)	%33 (87/264)
Viral nüks ²	%11 (51/470)	%23 (39/172)
Seçilen alt gruplardaki SVR12 oranları		
METAVİR FİBROZ SKORU		
F0-2	%84 (317/378)	%55 (106/192)
F3-4	%68 (89/130)	%36 (26/72)
F4	%60 (29/48)	%34 (11/32)
IL28B genotipi		
CC	%95 (144/152)	%80 (63/79)
CT	%78 (228/292)	%41 (61/147)
TT	%61 (47/77)	21 (8/38)
HCV geno/alt tipi ve HCV genotip 1a'da Q80K polimorfizmi varlığı		
Genotip 1a	%75 (191/254)	%47 (62/131)
Q80K ile	%58 (49/84)	%52 (23/44)
Q80K'siz	%84 (138/165)	%43 (36/83)
Genotip 1b	%85 (228/267)	%53 (70/133)

¹ p< 0.001

² Viral nüks oranları, gerçek EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla hesaplanır. SVR12 sonrasında nüks yaşamış, simeprevirle tedavi edilen 4 hastayı içerir.

Simeprevirle tedavi edilen hastaların %88'i (459/521) 24 haftalık toplam tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %88'di.

Simeprevirle tedavi edilen hastaların %79'u (404/509) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %90'dı. Simeprevirle tedavi edilen ve 4. haftada saptanabilen HCVRNA<25 IU/mL değerlerine sahip hastaların oranı %14'tü (70/509); %67'si SVR12 elde etti.

Çalışma C208 ve çalışma C216'nın bir araya getirilmiş analizinde, başlangıçta Q80K polimorfizmi olan ve simeprevirle tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %69'u (58/84), toplam 24 haftalık tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %78'di. Q80K polimorfizmi olan ve simeprevirle tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %65'i (53/81) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %79'du.

SVR12 oranları, peginterferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2b ve ribavirinle birlikte plasebo alan hastalara (sırasıyla %62 ve %42) kıyasla peginterferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2b ve ribavirinle birlikte simeprevir alan hastalarda (sırasıyla %88 ve %78) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (çalışma C216).

HCV genotip 1 enfeksiyonu olup tedavi deneyimi olan hastalarda etkililik

Çalışma HPC3007'de (PROMISE), daha önce IFN bazlı tedaviden sonra nüks yaşayan hastalar 12 hafta süreyle simeprevir (günde bir kez 150 mg) + peginterferon alfa-2a ve ribavirin, bunun ardından 12 veya 36 hafta süreyle peginterferon alfa-2a + ribavirin aldılar (tablo 17 ve 18'e bakınız).

Çalışma C206'da (ASPIRE), daha önceki peg-IFN/RBV tedavisi başarısız olan hastalar 48 haftalık peginterferon alfa-2a + ribavirin ile kombinasyon halinde 12, 24 veya 48 hafta süreyle simeprevir (günde bir kez 100 mg veya 150 mg) aldılar (tablo 17 ve 18'e bakınız).

HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve tedavi deneyimine sahip hastalardaki yanıt oranları Tablo 20'de gösterilmektedir. HPC3007 çalışmasında seçilen alt gruplardaki SVR oranları Tablo 21'de gösterilmektedir.

Tablo 20: HCV genotip 1 ile enfekte olan tedavi deneyimine¹ sahip hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC3007 ve çalışma C206)

Tedavi sonucu	Çalışma HPC3007		Çalışma C206	
	simeprevir % (n/N)	plasebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 hafta % (n/N)	plasebo % (n/N)
SVR²				
Daha önce nüks yaşayanlar	% 79 (206/260) ³	% 37 (49/133)	% 77 (20/26)	% 37 (10/27)
Daha önce kısmi yanıt verenler	-	-	% 65 (15/23)	% 9 (2/23)
Daha önce hiç yanıt vermeyenler	-	-	% 53 (9/17)	% 19 (3/16)
SVR'siz hastalarda sonuçlar				
Tedavi sırasında başarısızlık				
Daha önce nüks yaşayanlar	% 3 (8/260)	% 27 (36/133)	% 8 (2/26)	% 22 (6/27)
Daha önce kısmi yanıt verenler	-	-	% 22 (5/23)	% 78 (18/23)
Daha önce hiç yanıt vermeyenler	-	-	% 35 (6/17)	% 75 (12/16)
Viral nüks⁴				
Daha önce nüks yaşayanlar	% 19 (46/249)	% 48 (45/93)	% 13 (3/23)	% 47 (9/19)
Daha önce kısmi yanıt	-	-	% 6 (1/17)	% 50 (2/4)

verenler				
Daha önce hiç yanıt vermeyenler	-	-	%18 (2/11)	%25 (1/4)

- 1 Daha önce peginterferon ve ribavirin tedavisi ile tedavi deneyimi olan.
- 2 SVR: çalışma HPC3007 için SVR12 ve çalışma C206 için SVR24.
- 3 $p < 0.001$.
- 4 Viral nüks oranları EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır. Çalışma HPC3007 SVR12 sonrasında nüks yaşamış, simeprevirle tedavi edilen 5 hastayı içerir.

Tablo 21: Seçilen alt gruplarda SVR12 oranları (çalışma HPC3007)

Alt grup	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	plasebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
METAVIR fibroz skoru		
F0-2	%82 (137/167)	%41 (40/98)
F3-4	%73 (61/83)	%24 (8/34)
F4	%74 (29/39)	%26 (5/19)
IL28B genotipi		
CC	%89 (55/62)	%53 (18/34)
CT	%78 (131/167)	%34 (28/83)
TT	%65 (20/31)	%19 (3/16)
HCV geno/alt tipi ve HCV genotip 1a'da Q80K polimorfizmi varlığı		
Genotip 1a	%70 (78/111)	%28 (15/54)
Q80K ile	%47 (14/30)	%30 (6/20)
Q80K'siz	%79 (62/79)	%26 (9/34)
Genotip 1b	%86 (128/149)	%43 (34/79)

Çalışma HPC3007'de, simeprevirle tedavi edilen hastaların %93'ü (241/260) 24 haftalık toplam tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %83'tü.

Simeprevirle tedavi edilen hastaların %77'si (200/259) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %87'ydi. Simeprevirle tedavi edilen ve 4. haftada saptanabilen HCVRNA <25 IU/mLdeğerlerine sahip hastaların oranı %18'di (47/259); %60'ı SVR12 elde etti.

Çalışma HPC3007'de, başlangıçta Q80K polimorfizmi olan ve simeprevirle tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %80'i (24/30), toplam 24 haftalık tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %58'di. Q80K polimorfizmi olan ve simeprevirle tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %45'i (13/29) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %77'ydi.

HCV genotip 1 ve HIV-1 ko-enfeksiyonu olan hastalarda etkililik

Çalışma C212’de, daha önce hiç tedavi almamış veya daha önceki peg-IFN/RBV tedavisi başarısız olan hastalar, 12 hafta süreyle simeprevir (günde bir kez 150 mg) + peginterferon alfa-2a ve ribavirin, bunun ardından 12 veya 36 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin aldılar (tablo 17 ve 18’e bakınız).

Hastaların %88’i (n=93), en yaygın olarak 2 NRTI ve raltegravir ile HIV tedavisi aldı. Oldukça aktif antiretroviral tedavi (HAART) alan hastalarda medyan başlangıç CD4+ hücre sayımı 561 x 10⁶ hücre/ml (aralık: 275-1,407 x 10⁶ hücre/ml) idi.

HCV genotip 1 ile enfekte ve HIV ko-enfeksiyonu olan hastaların yanıt oranları Tablo 22’de gösterilmektedir.

Tablo 22: HCV genotip 1 ile enfekte ve HIV-1 ko-enfeksiyonu olan hastalarda tedavi sonucu (çalışma C212)

Tedavi sonucu	Tedavi görmemiş hastalar N=53 % (n/N)	Daha önce nüks yaşamış olanlar N=15 % (n/N)	Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar N=10 % (n/N)	Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar N=28 % (n/N)
SVR12	%79 (42/53) ¹	%87 (13/15)	%70 (7/10)	%57 (16/28) ⁻¹
SVR12’siz hastalar için sonuç				
Tedavi sırasındabaşarısızlık	%9 (5/53)	%0 (0/15)	%20 (2/10)	%39 (11/28)
Viral nüks ²	%10 (5/48)	%13 (2/15)	%0(0/7)	%12 (2/17)
Seçilen alt gruplardaki SVR12 oranları				
METAVIR fibroz skoru				
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)
IL28B genotipi				
CC	%100 (15/15)	%100 (7/7)	%100 (1/1)	%80 (4/5)
CT	%70 (19/27)	%100 (6/6)	%71 (5/7)	%53 (10/19)
TT	%80 (8/10)	%0 (0/2)	%50 (1/2)	%50 (2/4)
HCV geno/alt tipi HCV genotip 1a’da Q80K polimorfizmi varlığı				
Genotip 1a	%77 (33/43)	%83 (10/12)	%67 (6/9)	%54 (13/24)
Q80K ile	%86 (12/14)	%33 (1/3)	%100 (1/1)	%50 (6/12)
Q80K’siz	%72 (21/29)	%100 (9/9)	%63 (5/8)	%58 (7/12)
Genotip 1b	%90 (9/10)	%100 (3/3)	%100 (1/1)	%75 (3/4)

¹ Peginterferon alfa ve ribavirinin historik kontrolüne kıyasla p<0.001.

- 2 Viral nüks oranları, EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır. SVR12 sonrası nüks yaşayan ve filogenetik analizlere göre HCV enfeksiyonu tekrarladığı düşünülen daha önce hiç yanıt vermemiş bir hastayı içerir.

Simeprevirle tedavi edilen, daha önce tedavi görmemiş ve daha önce nüks yaşamış sirozsuz hastaların %89'u (54/61) 24 haftalık tedavi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %87'yd.

Simeprevirle tedavi edilen daha önce tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastaların sırasıyla %71'i (37/52), %93'ü (14/15), %80'i (8/10)ve %36'sı (10/28) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti. Bu hastalarda SVR12 oranları sırasıyla %89, %93, %75 ve %90'dı.

İki hastada, önceki <50 kopya/ml sonrasında doğrulanmış HIV-1 RNA \geq 200 kopya/ml olarak tanımlanan HIV virolojik başarısızlık gözlemlendi; bu başarısızlıklar simeprevir tedavisi sonundan 36 ve 48 hafta sonra meydana geldi.

HCV genotip 4 enfeksiyonu olan hastalarda etkililik

Çalışma HPC3011'de (RESTORE), daha önce hiç tedavi almamış ya da daha önce peg-IFN/RBV tedavi başarısız olmuş hastalar simeprevir (günde 1 defa 150 mg) + peginterferon alfa-2a ve ribavirinle 12 hafta süreyle tedavi, bunu takiben 36 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin aldı (tablo 17 ve 18'e bakınız).

HCV genotip 4 ile enfekte olan hastaların yanıt oranları Tablo 23'te gösterilmektedir.

Tablo 23: HCV genotip 4 ile enfekte olan hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC3011)

Tedavi sonucu	Tedavi görmemiş hastalar	Daha önce nüks yaşamış olanlar N=22 % (n/N)	Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar N=10 % (n/N)	Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar N=40 % (n/N)
SVR12	%83	%86 (19/22)	%60 (6/10)	%40 (16/40)
SVR12'siz hastalar için sonuç				
Tedavi sırasında başarısızlık	%9 (3/35)	%9 (2/22)	%20 (2/10)	%45 (18/40)
Viral nüks ¹	%9 (3/35)	%5 (1/22)	%20 (2/10)	%15 (6/40)
Seçilen alt gruptaki SVR12 oranları				
METAVIR fibroz skoru				
F0-2	%85 (22/26)	%91 (10/11)	%100 (5/5)	%47 (8/17)
F3-4	%78 (7/9)	%82 (9/11)	%20 (1/5)	%35 (7/20)

F4	%50 (1/2)	%78 (7/9)	%20 (1/5)	%36 (5/14)
<i>IL28B</i> genotipi				
CC	%100 (7/7)	%100 (1/1)	-	-
CT	%82 (14/17)	%82 (14/17)	%60 (3/5)	%41 (9/22)
TT	%80 (8/10)	%100 (4/4)	%60 (3/5)	%39 (7/18)

¹ Viral nüks oranları, EOT'de saptanamayan (veya saptanabildiği doğrulanmış) HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla hesaplanır.

Simeprevir tedavisi alan tedavi görmemiş ve daha önce nüks yaşamış hastaların %89'u (51/57) toplam 24 haftalık tedavi süresi için uygun bulunmuştur; bu hastalarda SVR12 oranı %94'tü.

Simeprevir ile tedavi edilen tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastaların sırasıyla %80'i (28/35), %90'ı (18/20), %40'ı (4/10) ve %49'u (19/39) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti. Bu hastalarda SVR12 oranları sırasıyla %96, %94, %100 ve %68'di.

Hastalığı genotip 4a, 4d ve 4/diğer olan hastalarda viral alevlenme oranları sırasıyla %24 (11/45), %20 (5/25) ve %11 (4/36) idi. Viral alevlenme oranlarına ilişkin bu farkın klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

QT aralığını inceleyen klinik çalışma

Yedi gün süreyle günde bir kere 150 mg ve günde bir kere 350 mg simeprevirin QT aralığı üzerindeki etkisi, 60 sağlıklı denekte yürütülen randomize, çift-kör, plasebo- ve pozitif-kontrollü (günde bir kere 400 mg moksifloksasin), 4-yönlü, çapraz-geçişli çalışmada değerlendirilmiştir. Önerilen günde bir kere 150 mg dozla veya günde bir kere 350 mg supratherapötik dozla QTc aralığında hiçbir anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, kronik viral hepatit C tedavisinde 3 yaş ile <18 yaş arasındaki pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde simeprevir ile yürütülen çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Simeprevirin farmakokinetik özellikleri sağlıklı yetişkin deneklerde ve HCV ile enfekte yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. Simeprevirin plazma maruziyet derecesi (EAA) HCV ile enfekte hastalarda, sağlıklı deneklerde gözleneneye kıyasla yaklaşık 2 ila 3 kat daha yüksekti. Simeprevirin plazma C_{maks} ve EAA değeri, tek başına simeprevir uygulaması ile karşılaştırıldığında, simeprevirin peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte uygulanması ile benzerdi.

Emilim:

Tok koşullarda simeprevir 150 mg tek oral doz sonrasında simeprevirin ortalama mutlak biyoyararlanımı %62'dir. Maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) tipik olarak dozdan sonra 4 ila 6 saat arasında elde edilmiştir.

İnsan Caco-2 hücreleri ile yapılan *in vitro* deneyler, simeprevirin P-gp substratı olduğunu göstermiştir.

Yiyeceklerin ilacın emilimi üzerindeki etkisi

Yiyeceksiz alıma kıyasla, simeprevirin sağlıklı deneklerde yiyecekle uygulanması, yüksek yağ ve yüksek kalorili (928 kcal) yiyecek alımı sonrasında EAA değerini %61 oranında ve normal kalorili (533 kcal) kahvaltı sonrasında ise %69 oranında artırmış ve emilimi sırasıyla 1 saat ve 1.5 saat geciktirmiştir.

Simeprevir yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Yiyeceklerin tipi simeprevire maruziyet derecesini etkilemez.

Dağılım

Simeprevir plazma proteinlerine, birincil olarak albumine ve daha az oranda alfa-1-asit glikoproteine yüksek oranda bağlanır (>%99.9). Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma protein bağlanması anlamlı oranda etkilenmez.

Biyotransformasyon:

Simeprevir karaciğerde metabolize edilir. İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, simeprevirin hepatik CYP3A4 sistemiyle esas olarak oksidatif metabolizmaya

uğradığını göstermiştir. CYP2C8 ve CYP2C19 tutulumu göz ardı edilemez. Orta güçte veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri simeprevirin plazma maruziyet derecesini anlamlı oranda artırırken, orta güçte veya güçlü CYP3A4 indükleyicileri simeprevirin plazma maruziyet derecesini anlamlı oranda azaltır. Simeprevir CYP1A2 veya CYP3A4'yi *in vitro* olarak indüklemeyebilir. Simeprevir, katepsin A enzimi aktivitesinin klinik olarak anlamlı inhibitörü değildir.

İn vitro deneyler, simeprevirin P-glikoprotein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3, OATP2B1 ve ilaç taşıyıcıları için bir substrat olduğunu göstermektedir. Simeprevir, OATP1B1/3 ve NTCP alım taşıyıcılarını ve çıkış taşıyıcılarını P-gp/MDR1, MRP2, BCRP ve BSEP inhibe eder. OATP1B1/3 ve MRP2, bilirubinün hepatositlere ve hepatositlerden taşınmasında rol oynar. Simeprevir *in vitro* OCT2'yi inhibe etmez.

Sağlıklı deneklerde oral yolla tek doz 200mg¹⁴C-simeprevir uygulamasını takiben, plazmadaki radyoaktivitenin çoğunun (%98'e kadar) nedeni değişmemiş ilaçla açıklanırken, plazmadaki radyoaktivitenin küçük bir kısmı metabolitlerle ilgiliydi (hiçbiri majör metabolitler değildir). Feçeste belirlenen metabolitler, makro halkalı kısımlar veya aromatik kısımlardaki oksidasyon veya her ikisi aracılığıyla ve oksidasyonu takip eden O-demetilasyonla oluşmuştur.

Eliminasyon:

Simeprevirin eliminasyonu, biliyer atılımla gerçekleşir. Renal klirens simeprevirin eliminasyonunda önemli olmayan bir rol oynar. Sağlıklı deneklerde oral yolla tek doz 200mg¹⁴C-simeprevir uygulamasını takiben, feçeste ortalama toplam %91 radyoaktivite geri kazanılmıştır. Uygulanan dozun %1'inden azı idrarda geri kazanılmıştır. Feçesteki değişmemiş simeprevir, uygulanan dozun ortalama %31'ini oluşturur.

Simeprevirin terminal eliminasyon yarı ömrü sağlıklı deneklerde 10 ila 13 saat, 200 mg simeprevir alan HCV enfeksiyonlu hastalarda 41 saattir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Günde bir kere 75 mg ve 200 mg arasında çoklu dozlarla uygulama sonrasında plazma C_{maks} ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) doz orantısız orandan daha

fazla oranda artmış olup, tekrarlanan dozlardan sonra birikme meydana gelmiştir. Kararlı duruma, 7 gün süreyle günde bir kere doz uygulamasından sonra ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Simeprevirin renal eliminasyonu göz ardı edilebilir düzeydedir. Bu nedenle, böbrek yetmezliğinin simeprevir maruziyet derecesi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olması beklenmez.

Normal böbrek fonksiyonuna sahip (Renal Hastalıkta Diyet Modifikasyonu [MDRD] eGFR formülü kullanılarak sınıflandırılır; eGFR \geq 80 ml/dk) sağlıklı deneklerle kıyaslandığında, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR $<$ 30 ml/dk) simeprevirin ortalama kararlı durum EAA değeri 1.62 kat daha yüksekti (%90 güven aralığı: 0.73-3.6). HCV ile enfekte olup şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda maruziyet derecesi artabileceğinden, bu hastalara simeprevir verilirken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Simeprevir proteinlere yüksek oranda bağlandığından, diyalizin simepreviri önemli ölçüde uzaklaştırması olası değildir.

OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin böbrek yetmezliği olan hastalarda nasıl kullanılmaları gerektiği konusunda ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurunuz.

Karaciğer yetmezliği:

Simeprevir esas olarak karaciğerde metabolize edilir.

HCV ile enfekte hastalarda simeprevirin plazma maruziyet derecesi, sağlıklı deneklere kıyasla 2 ila 3 kat daha yüksekti.

Normal karaciğer fonksiyonuna sahip sağlıklı deneklere kıyasla, simeprevirin ortalama kararlı durum EAA değeri orta şiddette karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh B) non-HCV enfekte hastalarda 2.4 kat, şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh C) non-HCV enfekte hastalarda ise 5.2 kat daha yüksekti.

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda simeprevir için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir. Simeprevirin güvenliliği ve etkililiği, orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B veya C) belirlenmediğinden, OLYSIO orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin karaciğer yetmezliği olan hastalarda nasıl kullanılmalrı gerektiği konusunda ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurunuz.

Cinsiyet:

Cinsiyete göre doz ayarlaması yapılması gerekli değildir. Peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV enfeksiyonlu hastaların popülasyon farmakokinetiği analizine göre, cinsiyetin simeprevir farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkisi yoktur.

Kilo:

Kilo veya vücut kitle indeksine göre doz ayarlaması yapılması gerekli değildir. Peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV enfeksiyonlu hastaların popülasyon farmakokinetiği analizine göre, bu karakteristiklerin simeprevir farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkisi yoktur.

İrk:

İrka göre doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.

Simeprevir maruziyeti derecesinin popülasyon farmakokinetiği tahminleri, peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV ile enfekte Beyaz ve Siyahi/Afrika kökenli Amerikalı hastalar arasında benzerdi.

Çin'de ve Güney Kore'de yürütülen bir faz 3 çalışmasında, Asyalı HCV enfekte hastalarda simeprevir ortalama plazma maruziyeti, global bir toplama faz 3 çalışmasındaki Asyalı olmayan HCV enfekte hastalarla karşılaştırıldığında 2.1 kat daha fazla bulunmuştur.

Yaşlılık:

65 yaş üstündeki hastalarda simeprevir kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Simeprevirle tedavi edilen HCV ile enfekte hastaların popülasyon farmakokinetiği analizine göre (n=21, 65 yaş üstü), yaşın simeprevir farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkisi yoktu. Yaşlı hastalarda simeprevir için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

HIV-1 ile ko-enfekte hastalar:

Simeprevirin farmakokinetik parametreleri, HIV-1 ko-enfeksiyonu olan ve olmayan HCV genotip 1 ile enfekte hastalar arasında benzerdir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda simeprevirin farmakokinetiği araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kemirgenlerde, simeprevir karaciğerde, pankreasta ve gastrointestinal sistemde toksik etkiler ortaya koymuştur. Hayvanlarda doz uygulaması, önerilen günde bir kere 150 mg dozda insanlarda gözlenen değerlere kıyasla benzer (köpekler) veya daha düşük (sıçanlar) maruziyet dereceleriyle sonuçlanmıştır. Köpeklerde, simeprevir, ALT, AST, alkalik fosfataz ve/veya bilirubinde artışlarla birlikte tersine çevrilebilir multifokal hepatoselüler nekrozla ilişkilendirilmiştir. Bu etki, önerilen günde bir kere 150 mg dozda insanlarda gözlenen değerlere kıyasla daha yüksek sistemik maruziyet derecelerinde (11 kat) gözlenmiştir.

Simeprevir *in vitro* gözlerde çok hafif irritasyona neden olmuştur. *In vitro* olarak, simeprevir, protein takviyeleri yokluğunda ve varlığında, UVA maruziyeti sonrasında BALB/c 3T3 fibroblastlar üzerindeki fototoksik yanıtı indüklemiştir.

Hayvan çalışmalarında simeprevirin yaşamsal fonksiyonlar (kardiyak, solunum ve merkezi sinir sistemi) üzerinde hiçbir advers etkisi olmamıştır.

Karsinojenite ve mutajenite

Simeprevir bir dizi *in vitro* ve *in vivo* testlerde genotoksik etki göstermemiştir. Simeprevir ile karsinojenite çalışmaları yürütülmemiştir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda yürütülen çalışmalar, test edilen dozlardan herhangi birinde fertilité, embriyo-fetal gelişimi veya pre ve post-natal gelişim üzerinde anlamlı bulgular ortaya koymamıştır (sıçanlarda sistemik maruziyet derecesi, önerilen günde bir kere 150 mg dozda insanlarda gözlenen değerlerle benzerdi veya bu değerlerden daha düşüktür). Farelerde servikal kaburga ve kemikleşme gecikmesinin insanda önerilen 150 mg günlük dozun dört kat fazla maruziyeti sonucunda ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Gebe sıçanlarda, plasenta, fetal karaciğeri ve fetustaki simeprevir konsantrasyonları, kanda gözlenenden daha düşüktü. Emziren sıçanlara uygulandığında, muhtemelen simeprevirin sütte atılması nedeniyle süt emen sıçanların plazmasında simeprevir saptanmıştır.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

Simeprevir, bir PBT (kalıcı, toksik, biyobirikim yapabilen maddeler) maddesi olarak sınıflandırılır (bkz. Bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum stearat

Kolloidal susuz silika

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz monohidrat

Kapsül kabuğu

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

Siyah baskı mürekkebi

Şelak (E904)

Demir oksit siyah (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

7 kapsül içeren opak polivinilklorür/polietilen/polivinilidenklorür (PVC/PE/PVDC) alüminyum PRTP blister ambalaj.

28 kapsüllük ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün çevre için risk oluşturabilir (bkz. Bölüm 5.3). Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2015/596

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

10.08.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ