

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OLYSIO 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera symeprewir sodu, co odpowiada 150 mg symeprewiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 78,4 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde (kapsułki).

Biała żelatynowa kapsułka o długości około 22 mm, z nadrukiem czarnym tuszem „TMC435 150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

OLYSIO w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Specyficzny wpływ na genotypy wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem OLYSIO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego WZW C.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu OLYSIO to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, przyjmowana z jedzeniem.

Produktu OLYSIO nie wolno podawać w monoterapii. OLYSIO należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C (patrz punkt 5.1).

Rozważając zastosowanie skojarzonej terapii produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV, należy przed rozpoczęciem leczenia zbadać pacjentów na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K (patrz punkt 4.4).

Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO.

W tabeli 1 przedstawiono zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii OLYSIO.

Tabela 1: Zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii produktem OLYSIO

Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania
Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z genotypem 1 lub 4 HCV ¹	OLYSIO + peginterferon alfa + rybawiryne ²	24 tygodnie ³ Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryne i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawiryne.
Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV ¹	OLYSIO + peginterferon alfa + rybawiryne ²	48 tygodni Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryne i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawiryne.
Pacjenci z genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii ⁴	OLYSIO + sofosbuwir (+/- rybawiryne) ⁵	12 tygodni (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1)

¹ Obejmuje pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby oraz z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjenci z nawrotem lub bez odpowiedzi po wcześniejszej terapii interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryne lub bez rybawiryne (patrz punkt 5.1).

² Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryne u pacjentów z genotypem 1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K (patrz punkt 4.4).

³ Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z marskością wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV powinni być leczeni przez 48 tygodni. Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryne i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawiryne. Patrz szczegółowe grupy pacjentów - Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1.

⁴ Obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryne z marskością wątroby lub bez marskości wątroby.

⁵ OLYSIO z sofosbuwirem należy stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Rybawiryne można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryne) można rozważyć indywidualnie (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

W Tabeli 2 przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia na podstawie miana RNA HCV w tygodniach 4., 12. i 24. dla pacjentów otrzymujących OLYSIO, peginterferon alfa i rybawiryne.

Przerywanie leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryne

Jest mało prawdopodobne, by pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), dlatego zaleca się przerwanie leczenia u tych pacjentów. W Tabeli 2 przedstawiono progi wirerii RNA HCV, powyżej których należy przerwać leczenie (tj. wytyczne dotyczące przerywania leczenia).

Tabela 2. Wytyczne dotyczące przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryne z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia

RNA HCV	Postępowanie
Tydzień leczenia 4: ≥ 25 j.m./ml	odstawić OLYSIO, peginterferon alfa i rybawiryne
Tydzień leczenia 12: wykrywalne ¹	odstawić peginterferon alfa i rybawiryne (leczenie produktem OLYSIO kończy się w tygodniu 12.)
Tydzień leczenia 24: wykrywalne ¹	odstawić peginterferon alfa i rybawiryne

¹ Zaleca się powtórny ocenę RNA HCV w razie wykrywalności RNA HCV po wcześniejszej niewykrywalności RNA HCV, by potwierdzić miana RNA HCV przed przerwaniem leczenia HCV.

Brak wirusologicznych wytycznych dotyczących przerwania terapii skojarzonej produktem OLYSIO z sofosbuwirem.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktu OLYSIO

By zapobiegać niepowodzeniu leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia produktem OLYSIO. Jeśli leczenie produktem OLYSIO zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznawiać podawania produktu OLYSIO.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C

W razie wystąpienia działań niepożądanych, prawdopodobnie związanych z produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C, wymagających dostosowania dawki lub odstawienia któregośkolwiek z produktów leczniczych, należy zapoznać się z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Jeśli leczenie innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C zostanie trwale przerwane z jakiegokolwiek przyczyny, należy przerwać również stosowanie produktu OLYSIO.

Pominięcie dawki

Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło nie więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę produktu Olysio z pokarmem tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjąć kolejną dawkę według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki produktu OLYSIO i kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu OLYSIO u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stwierdzano zwiększoną ekspozycję na symeprewir. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, w tym pacjentów wymagających hemodializy. U pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na lek może się zwiększyć, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO tym pacjentom (patrz punkt 5.2).

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO odnośnie odpowiedniego zastosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg skali Child-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) stwierdzano znacznie zwiększoną ekspozycję na symeprewir i nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania dla tych

pacjentów (patrz punkt 5.2). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh); dlatego zaleca się szczególną ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO pacjentom z zakażeniem HCV i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO odnośnie odpowiedniego zastosowania u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh).

Rasa

Na podstawie ograniczonych danych należy ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania produktu OLYSIO w dawce 150 mg przed zastosowaniem u pacjentów z Azji wschodniej (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego OLYSIO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1 (ludzki wirus niedoboru odporności)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania produktu OLYSIO u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1, niezależnie od wcześniejszego leczenia HCV, należy leczyć w taki sam sposób jak pacjentów jedynie z zakażeniem HCV, z wyjątkiem pacjentów z jednoczesnym zakażeniem i marskością wątroby, którzy powinni być leczeni przez 36 tygodni peginterferonem alfa i rybawiryną po ukończeniu 12-tygodniowego leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną (całkowity czas leczenia - 48 tygodni).

Patrz punkty 4.4 i 4.5 w celu zapoznania się z odpowiednimi interakcjami leków przeciwretrowirusowych.

Sposób podawania

Produkt OLYSIO należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem (patrz punkt 5.2). Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie badano skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z genotypami 2, 3, 5 lub 6 HCV. Dlatego nie należy stosować produktu OLYSIO u tych pacjentów (patrz punkt 5.1)

Produktu OLYSIO nie wolno podawać w monoterapii i musi być zalecany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C.

Jeśli leczenie innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C zostanie trwale przerwane, należy przerwać również stosowanie produktu OLYSIO (patrz punkt 4.2). Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych jednocześnie przed rozpoczęciem leczenia produktem OLYSIO. Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych również mają zastosowanie do terapii skojarzonej produktem OLYSIO.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu OLYSIO u pacjentów powtórnie leczonych, którzy mieli niepowodzenie podczas leczenia z zastosowaniem inhibitora proteazy HCV NS3-4A (patrz punkty 5.1 i 5.3).

Zastosowanie symeprewiru u pacjentów z genotypem 1a HCV

Skuteczność symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną była znacząco mniejsza u pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K w porównaniu z pacjentami bez polimorfizmu Q80K (patrz punkt 5.1). Stanowczo zaleca się badanie obecności polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV, rozważając terapię skojarzoną OLYSIO peginterferonem alfa i rybawiryną. Należy rozważyć alternatywne leczenie u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K lub gdy badanie jest niedostępne.

Jest za mało danych, by ocenić czy obecność polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV zmniejsza skuteczność symeprewiru, gdy produkt OLYSIO stosuje się w skojarzeniu z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciw wirusowi HCV (patrz punkt 5.1). Do czasu dostępności danych, należy rozważyć badanie obecności polimorfizmu Q80K przed rozpoczęciem stosowania produktu OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV.

Terapia bez interferonu

W badaniach 3 fazy nie badano schematów stosowania produktu OLYSIO bez interferonu (patrz punkt 5.1). Nie ustalono optymalnego schematu ani czasu terapii. Terapię bez interferonu można stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia.

Jednoczesne stosowanie z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi HCV

OLYSIO można podawać z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi tylko, jeśli na podstawie dostępnych danych korzyści przeważają nad ryzykiem. Nie ma danych uzasadniających jednoczesne stosowanie produktu OLYSIO i telaprewiru lub boceprewiru. Przypuszcza się, że może wystąpić oporność krzyżowa na te inhibitory proteazy HCV i nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania (patrz także punkt 4.5).

OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

W badaniach klinicznych pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną uzyskali liczbowo mniejsze odsetki SVR12, jak również częściej występowały u nich przełomy i nawroty wirusologiczne niż u osób stosujących symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną (patrz punkt 5.1).

Ciąża i antykoncepcja

Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko, jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące ciąży i antykoncepcji odnoszące się do jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO.

Rybawiryna może powodować wady rozwojowe i (lub) zgony narażonych płodów. Dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów (patrz punkt 4.6).

Nadwrażliwość na światło

Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o ryzyku reakcji nadwrażliwości i znaczeniu stosowania odpowiednich środków ochrony przed światłem słonecznym podczas leczenia produktem OLYSIO. Należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i nie korzystać z solariów podczas leczenia produktem OLYSIO. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości, należy rozważyć odstawienie produktu OLYSIO i obserwować pacjentów do czasu ustąpienia objawów.

Wysypka

Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano wysypkę (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów z łagodną lub umiarkowaną wysypką czy nie następuje pogorszenie, w tym wystąpienie objawów na błonach śluzowych i objawów ogólnoustrojowych. W razie ciężkiej wysypki należy odstawić produkt OLYSIO i inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze przeciw WZW C, a pacjentów należy obserwować do czasu ustąpienia objawów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) stwierdzano znacznie zwiększoną ekspozycję na symeprewir w osoczu. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh) ani z niewyrównaną czynnością wątroby; dlatego zaleca się szczególną ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Badania laboratoryjne podczas leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną

Należy oznaczać miano RNA HCV w tygodniach 4 i 12 oraz jeśli jest to wskazane klinicznie (patrz również wytyczne dotyczące czasu trwania i przerywania leczenia; punkt 4.2). Zaleca się zastosowanie wrażliwego ilościowego testu RNA HCV do monitorowania miana RNA HCV podczas leczenia.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wymagania dotyczące badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie oraz po jego zakończeniu obejmujące hematologię, biochemię (w tym enzymy wątrobowe i bilirubina), oraz wymagania dotyczące testów ciążowych.

Interakcje z produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie indukują lub hamują działanie cytochromu P450 3A (CYP3A4), gdyż może to prowadzić do odpowiednio znaczącego zmniejszenia lub zwiększenia ekspozycji na symeprewir.

Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi interakcji lekowych zawartymi w punkcie 4.5.

Jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów zakażonych jednocześnie HBV.

Pacjenci po przeszczepieniu narządów

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu OLYSIO z cyklosporyną, gdyż prowadzi to do znaczącego zwiększenia ekspozycji na symeprewir, na podstawie wstępnych danych z trwającego badania fazy 2 u pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby (patrz punkt 4.5).

Substancja pomocnicza produktu OLYSIO kapsułki

Produkt OLYSIO w postaci kapsułek zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na symeprewir

Głównym enzymem wpływającym na biotransformację symeprewiru jest CYP3A4 (patrz punkt 5.2) i mogą wystąpić istotne kliniczne działania innych produktów leczniczych wynikające z wpływu na farmakokinetykę symeprewiru zależną od CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do istotnego zwiększenia w osoczu ekspozycji na symeprewir, podczas gdy jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A4 może istotnie zmniejszać w osoczu ekspozycję na symeprewir i prowadzić do utraty skuteczności (patrz tabela 3). Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie hamują lub indukują CYP3A4.

W wychwycie symeprewiru przez wątrobę uczestniczy OATP1B1. Inhibitory OATP1B1, takie jak eltrombopag lub gemfibrozil, mogą powodować nieznaczne zwiększenie stężenia symeprewiru w osoczu.

Produkty lecznicze, na które wpływa stosowanie symeprewiru

Symprewir słabo hamuje aktywność CYP1A2 oraz aktywność jelitową CYP3A4, ale nie wpływa na aktywność wątrobowego CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu (patrz tabela 3). Symprewir nie wpływa w warunkach *in vivo* na CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

Symprewir hamuje transportery OATP1B1 i P-gp. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami leczniczymi transportowanymi przez OATP1B1 i P-gp może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu (patrz tabela 3).

Tabela interakcji

Tabela 3 przedstawia zbadane i teoretyczne interakcje pomiędzy symeprewirem i wybranymi produktami leczniczymi (przedstawiono wskaźniki [średnie najmniejszych kwadratów] z 90% przedziałami ufności [90% CI], “↑” oznacza zwiększenie, “↓” oznacza zmniejszenie, “↔” oznacza brak zmiany). Badania interakcji przeprowadzono u zdrowych, dorosłych osób stosujących zalecaną dawkę 150 mg symeprewiru raz na dobę, chyba że podano inaczej.

Tabela 3: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenia Wskaźnik (średnia najmniejszych kwadratów; 90%CI)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI ANALEPTYCZNE		
Kofeina 150 mg	kofeina AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeina C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeina C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna 0,25 mg	digoksyna AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksyna C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksyna C _{min} nie badano (hamowanie transportera P-gp)	Należy kontrolować stężenie digoksyny i brać je pod uwagę w celu uzyskania odpowiedniego działania klinicznego.
Amiodaron Dyzopiramid Flekainid Meksyletyna Propafenon Chinidyna	Nie badano. Można oczekiwać nieznacznego zwiększenia stężeń tych leków przeciwaritmicznych, gdy są podawane doustnie. (hamowanie jelitowego CYP3A4) Może wystąpić niewielkie zwiększenie stężeń symeprewiru z powodu hamowania CYP3A4 przez amiodaron.	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwację kliniczną działania tych leków przeciwaritmicznych (np. EKG), gdy są podawane doustnie.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna 10 mg	S-warfaryna AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfaryna C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfaryna C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednakże zaleca się kontrolowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR).

LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silna indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z tymi lekami przeciwpadaczkowymi, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Escytopram 10 mg raz na dobę	escytopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escytopram C _{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escytopram C _{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ symeprewir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ symeprewir C _{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ symeprewir C _{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
Astemizol Terfenadyna	Nie badano. Astemizol i terfenadyna mogą powodować zaburzenia rytmu serca. Można spodziewać się nieznacznego zwiększenia stężeń tych leków przeciwhistaminowych. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z astemizolem lub terfenadyną.
LEKI PRZECIWZAKAZNE		
Antybiotyki (podanie ogólnoustrojowe)		
Azytromycyna	Nie badano. Na podstawie szlaków eliminacji azytromycyny, nie oczekuje się interakcji między azytromycyną a symeprewirem.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Erytromycyna 500 mg trzy razy na dobę	erytromycyna AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromycyna C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromycyna C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ symeprewir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ symeprewir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ symeprewir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (hamowanie CYP3A4 i transportera P-gp przez erytromycynę i symeprewir)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z erytromycyną podawaną ogólnoustrojowo.
Klarytromycyna Telitromycyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z klarytromycyną lub telitromycyną.
Leki przeciwgrzybicze (podanie ogólnoustrojowe)		
Itrakonazol Ketokonazol* Pozakonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo itrakonazolem, ketokonazolem lub pozakonazolem.
Flukonazol Worykonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (łagodne do umiarkowanego hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z flukonazolem lub worykonazolem podawanym ogólnoustrojowo.
Leki przeciwgruźlicze		
Bedakilina	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ryfampicyna ¹ 600 mg raz na dobę	ryfampicyna AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ ryfampicyna C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ ryfampicyna C _{min} nie badano 25-dezacylo-ryfampicyna AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacylo-ryfampicyna C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacylo-ryfampicyna C _{min} nie badano symeprewir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ symeprewir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ symeprewir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfampicyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Ryfabutyna Ryfapentyna	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfabutyną lub ryfapentyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
LEKI PRZECIWKASZLOWE		
Dekstrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nie badano dekstrosorfan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstrosorfan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstrosorfan C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO (podanie doustne)		
Amlodypina Beprydyl Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Nizoldypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń podawanych doustnie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie jelitowego CYP3A4 i hamowanie transportera P-gp). Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu słabego hamowania CYP3A4 przez amlodypinę i umiarkowanego hamowania CYP3A4 przez diltiazem i werapamil.	Należy zachować ostrożność i zaleca się kliniczną obserwację pacjentów, gdy antagoniści kanałów wapniowych są podawane doustnie.
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon (podawany ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (umiarkowana indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo deksametazonem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Budezonid Flutykazon Metyloprednizolon Prednizon	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
PRODUKTY ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE		
Leki zobojętniające kwas solny w żołądku		
np. wodorotlenek glinu lub magnezu, węglan wapnia	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Antagoniści receptora H₂		
np. cymetydyna, nizatydyna, ranitydyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Leki prokinetyczne		
Cyzapryd	Nie badano. Cyzapryd może powodować zaburzenia rytmu serca. Może dojść do zwiększonego stężenia cyzaprydu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z cyzaprydem.
Inhibitory pompy protonowej		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Dekslanzoprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIWI WIRUSOWI HCV		
Przeciwwirusowe		
Daklataswir 60 mg raz na dobę	daklataswir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklataswir C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklataswir C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ symeprewir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ symeprewir C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ symeprewir C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Nie jest konieczna modyfikacja dawki daklataswiru lub produktu OLYSIO.
Sofosbuwir ² 400 mg raz na dobę	sofosbuwir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuwir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuwir C _{min} nie badano GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} nie badano symeprewir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ symeprewir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ symeprewir C _{min} nie badano	Zwiększenie ekspozycji na sofosbuwir obserwowane we wczesnym badaniu farmakokinetycznym nie jest istotne klinicznie.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele Ostropestu plamistego (<i>Silybum marianum</i>)	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ziołem Ostropestu plamistego.
Ziele Dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ziołem Dziurawca zwyczajnego, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
LEKI PRZECIWI WIRUSOWI HIV		
Leki przeciwretrowirusowe: inhibitory – CCR5		
Marawirok	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki żadnego z leków, gdy produkt OLYSIO podawany jest jednocześnie z marawirokiem.
Leki przeciwretrowirusowe: inhibitory integrazy		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	raltegrawir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegrawir C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegrawir C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ symeprewir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ symeprewir C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ symeprewir C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Leki przeciwretrowirusowe: nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efawirenz C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efawirenz C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ symeprewir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ symeprewir C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ symeprewir C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z efawirenzem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Rylpiwiryna 25 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rylpiwiryna C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rylpiwiryna C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ symeprewir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ symeprewir C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ symeprewir C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NNRTI (Delawirdyna, Etrawiryna, Newirapina)	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4 [etrawiryna lub newirapina] lub hamowanie [delawirdyna])	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z delawirdyną, etrawiryną lub newirapiną.
Leki przeciwretrowirusowe: nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (N(t)RTI)		
Fumaran tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę	tenofowir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofowir C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofowir C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ symeprewir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ symeprewir C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ symeprewir C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NRTI (Abakawir, Dydanozyna, Emtrycytabina, Lamiwudyna, Stawudyna, Zydowudyna)	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwretrowirusowe: inhibitory proteazy HIV (PI)		
Darunawir/rytonawir ³ 800/100 mg raz na dobę	darunawir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunawir C _{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunawir C _{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ rytonawir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ rytonawir C _{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ rytonawir C _{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ symeprewir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* symeprewir C _{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* symeprewir C _{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunawir/rytonawir + 50 mg symeprewiru w porównaniu z 150 mg symeprewiru w monoterapii. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z darunawirem/rytonawirem.
Rytonawir ¹ 100 mg dwa razy na dobę	symeprewir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ symeprewir C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ symeprewir C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z rytonawirem.

Inne wzmocnione rytonawirem i niewzmocnione inhibitory proteazy HIV (np. atazanawir, (fos)amprenawir, lopinawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, typranawir)	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie lub indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z jakimkolwiek inhibitorem proteazy HIV z rytonawirem lub bez rytonawiru.
Produkty lecznicze zawierające kobicystat	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat
INHIBITORY REDUKTAZY HMG Co-A		
Rozuwastatyna 10 mg	rozuwastatyna AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rozuwastatyna C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rozuwastatyna C _{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie rozuwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Pitawastatyna Prawastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń pitawastatyny i prawastatyny w osoczu. (hamowanie transportera OATP1B1)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie pitawastatyny i prawastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy są one podawane jednocześnie z produktem OLYSIO.
Atorwastatyna 40 mg	atorwastatyna AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorwastatyna C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorwastatyna C _{min} nie badano 2-OH-atorwastatyna AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorwastatyna C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorwastatyna C _{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4) Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu hamowania OATP1B1 przez atorwastatynę.	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie atorwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Symwastatyna 40 mg	symwastatyna AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ symwastatyna C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ symwastatyna C _{min} nie badano kwas symwastatyny AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ kwas symwastatyny C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ kwas symwastatyny C _{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie symwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta pod kątem bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.

Lowastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia lowastatyny w osoczu. (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie lowastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Fluwastatyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol i noretyndron 0,035 mg raz na dobę i 1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etynyloestradiol C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etynyloestradiol C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretyndron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretyndron C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretyndron C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna 100 mg zindywidualizowana dawka ⁴	cyklosporyna AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ cyklosporyna C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ cyklosporyna C _{min} nie badano symeprewir AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑ ⁵ symeprewir C _{max} 4,74 (3,12-7,18) ↑ ⁵ symeprewir C _{min} nie badano ⁵ (hamowanie OATP1B1, P-gp i CYP3A przez cyklosporynę)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z cyklosporyną.
Takrolimus 2 mg zindywidualizowana dawka ⁴	takrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimus C _{min} nie badano symeprewir AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ ⁶ symeprewir C _{max} 1,79 (1,22-2,62) ↑ ⁶ symeprewir C _{min} nie badano ⁶ (hamowanie OATP1B1 przez takrolimus)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki żadnego z leków podczas jednoczesnego podawania z produktem OLYSIO. Zaleca się kontrolowanie stężenia takrolimusu we krwi.
Syrolimus	Nie badano. Stężenie syrolimusu może się nieznacznie zwiększyć lub zmniejszyć.	Zaleca się kontrolowanie stężenia syrolimusu we krwi.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon ⁷ 30-150 mg raz na dobę, zindywidualizowana dawka	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadon C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadon C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Buprenorfina Nalokson	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie badano. Oczekuje się nieznacznego zwiększenia stężenia inhibitorów PDE-5. (hamowanie jelitowego CYP3A4) Stężenie symeprewiru może się nieznacznie zwiększyć z powodu słabego hamowania OATP1B1 przez sildenafil.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy produkt OLYSIO jest jednocześnie podawany z dawkami sildenafilu, wardenafilu lub tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora PDE-5, gdy produkt OLYSIO jest podawany jednocześnie z sildenafilem lub tadalafilami stosowanymi długotrwale w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Należy rozważyć rozpoczęcie od najmniejszej dawki inhibitora PDE-5 i zwiększać ją w razie potrzeby, prowadząc odpowiednią obserwację stanu klinicznego.
LEKI USPOKAJAJĄCE I PRZECIWLĘKOWE		
Midazolam <i>Doustnie:</i> 0,075 mg/kg mc. <i>Dożylnie:</i> 0,025 mg/kg mc.	<i>Doustnie:</i> midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C _{min} nie badano <i>Dożylnie:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C _{min} nie badano (słabe hamowanie jelitowego CYP3A4)	Stężenie midazolamu w osoczu nie zmieniało się, gdy był podawany dożylnie, gdyż symeprewir nie hamuje wątrobowego CYP3A4. Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczniczy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO drogą doustną.
Triazolam (doustnie)	Nie badano. Spodziewane jest nieznaczne zwiększenie stężenia triazolamu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczniczy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO doustnie.
LEKI PSYCHOSTYMULUJĄCE		
Metylofenidat	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Kierunek strzałki (↑=zwiększenie, ↓=zmniejszenie, ↔=bez zmian) dla każdego parametru farmakokinetycznego ustalono na podstawie 90% przedziału ufności średniej geometrycznej wskaźnika mieszczącego się w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 0,80 1,25.

- ¹ To badanie interakcji wykonano dla symeprewiru w dawkach większych niż zalecane oceniając maksymalny wpływ na podawany jednocześnie lek. Zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki symeprewiru wynoszącej 150 mg raz na dobę.
 - ² Porównanie oparte na wcześniejszych danych. Interakcje pomiędzy symeprewirem i produktem leczniczym oceniano we wstępnej fazie podbadania dotyczącego farmakokinetyki w badaniu fazy 2 u 22 pacjentów z zakażeniem HCV. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w badaniu 3 fazy.
 - ³ Dawka symeprewiru w tym badaniu interakcji wynosiła 50 mg w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, w porównaniu z grupą otrzymującą w monoterapii 150 mg symeprewiru.
 - ⁴ Zindywidualizowana dawka, ustalona przez lekarza zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.
 - ⁵ Porównanie na podstawie danych historycznych. Wstępne dane z badania fazy 2 u 9 pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby.
 - ⁶ Porównanie na podstawie danych historycznych. Wstępne dane z badania fazy 2 u 11 pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby.
 - ⁷ Tą interakcję pomiędzy symeprewirem i produktem leczniczym oceniano w badaniu farmakokinetyki u dorosłych uzależnionych od opioidów w stanie stabilnym otrzymujących terapię podtrzymującą metadonem.
- * Ketokonazol: dalsza klasyfikacja ATC w toku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających i dobrze kontrolowanych badań symeprewiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Ponieważ produkt OLYSIO musi być podawany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C, przeciwwskazania i ostrzeżenia odnoszące się do tych produktów leczniczych dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO (patrz punkt 4.3).

U wszystkich gatunków zwierząt narażonych na działanie rybawiryny stwierdzano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne. Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów. Pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia rybawiryną i po jego zakończeniu przez czas określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy symeprewir i (lub) metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Gdy był podawany karmiącym samicom szczurów, był wykrywany w osoczu osesków prawdopodobnie z powodu przenikania symeprewiru do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu OLYSIO biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu symeprewiru na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

OLYSIO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Skojarzona terapia produktem OLYSIO z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C peginterferonem alfa i rybawiryną może wpływać na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego tych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w

celu uzyskania informacji dotyczących ich możliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie z peginterferonem alfa i rybawiryną

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, którzy byli nie byli wcześniej leczeni lub którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem z lub bez rybawiryny oparto na zbiorczych danych z 2 badań klinicznych fazy 2b (badania C205 i C206) oraz 3 badaniach klinicznych fazy 3 (badania C208, C216 i HPC3007). Zbiorcze dane z badań fazy 2b i 3 obejmowały 1486 pacjentów, którzy otrzymywali symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (z których 924 otrzymywało symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni), i 540 pacjentów, którzy otrzymywali placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z badań fazy 3, większość działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia symeprewirem było stopnia 1. do 2. Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. zgłoszono u 3,1% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do 0,5% pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną. Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem (2 zdarzenia nadwrażliwości na światło wymagające hospitalizacji) i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Podczas pierwszych 12 tygodni terapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 5\%$) były: nudności, wysypka, świąd, duszność, zwiększenie stężenia bilirubiny i reakcja nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 0,9% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Profil bezpieczeństwa symeprewiru jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 4 i genotypu 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono w tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4: Działania niepożądane symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszane u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; analiza ITT (ang. Intent-To-Treat))

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna n=781
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	duszność*
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często często	nudności zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększone stężenie bilirubiny*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często często	wysypka*, świąd* reakcja nadwrażliwości na światło*

* więcej informacji patrz poniższy punkt.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka i świąd

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, wysypkę i świąd stwierdzano odpowiednio u 21,8% i 21,9% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 16,6% i 14,6% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawiryne (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Większość przypadków wysypki i świądu u pacjentów leczonych symeprewirem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2). Wysypka lub świąd stopnia 3 wystąpiły u odpowiednio 0,5% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem. Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu wysypki lub świądu wystąpiło u odpowiednio 0,8% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,3% i 0 pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawiryne.

Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stwierdzano u 7,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 2,8% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawiryne (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). U odpowiednio 2% i 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stopnia 3. lub 4. (zbiorcze dane z badań fazy 3). Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi było rzadkie (0,1%; n=1). Podczas podawania symeprewiru z peginterferonem alfa i rybawiryne, zwiększenia stężeń bilirubiny bezpośredniej i pośredniej zasadniczo nie były związane ze zwiększeniem aktywności wątrobowych aminotransferaz i wracały do normy po zakończeniu leczenia.

Reakcje nadwrażliwości na światło

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, reakcje nadwrażliwości na światło stwierdzano u 4,7% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawiryne (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Większość reakcji nadwrażliwości na światło u pacjentów leczonych symeprewirem miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2); u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem wystąpiły ciężkie reakcje prowadzące do hospitalizacji (patrz punkt 4.4).

Duszność

Podczas pierwszych 12 tygodni leczenia symeprewirem, duszność stwierdzano u 11,8% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 7,6% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawiryne (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Stwierdzono tylko zdarzenia stopnia 1. i 2. i nie było zdarzeń prowadzących do odstawienia któregośkolwiek z badanych leków. U pacjentów w wieku >45 lat, duszność stwierdzano u 16,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 9,1% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawiryne (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Nie było różnic w stężeniu hemoglobiny, liczbie neutrofilów i płytek krwi pomiędzy obiema grupami. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem, które stwierdzono częściej u pacjentów leczonych symeprewirem niż u pacjentów stosujących placebo, peginterferon alfa i rybawiryne, podano w tabeli 5.

Tabela 5: Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem (nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO), które stwierdzono częściej podczas stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiornicze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; zestaw analiz ITT)

Parametr laboratoryjny	Zakres toksyczności WHO	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N=781 n (%)
Badania biochemiczne		
Fosfataza alkaliczna		
stopień 1.	$\geq 1,25$ do $\leq 2,50$ x GGN	26 (3,3%)
stopień 2.	$> 2,50$ do $\leq 5,00$ x GGN	1 (0,1%)
Hiperbilirubinemia		
stopień 1.	$\geq 1,1$ do $\leq 1,5$ x GGN	208 (26,7%)
stopień 2.	$> 1,5$ do $\leq 2,5$ x GGN	143 (18,3%)
stopień 3.	$> 2,5$ do $\leq 5,0$ x GGN	32 (4,1%)
stopień 4.	$> 5,0$ x GGN	3 (0,4%)

GGN = Górna granica normy

Stosowanie z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny

W badaniu HPC2002, oceniając symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, nie stwierdzono nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa poza obserwowanymi podczas terapii symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną; najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($> 10\%$) podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem były: zmęczenie (25%), ból głowy (21%), nudności (17%), bezsenność (14%) i świąd (11%). Pacjenci, którzy otrzymywali rybawirynę w skojarzeniu z symeprewirem i sofosbuwirem mieli większą częstość występowania ($> 10\%$) wysypki (15%) i niedokrwistości (11%) w porównaniu z osobami, które nie otrzymywały rybawiryny (odpowiednio 4% i 0%). Inne zgłaszane działania niepożądane to reakcje nadwrażliwości na światło (7% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem w porównaniu z 6% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (odpowiednio 0% w porównaniu z 9%).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV-1

Profil bezpieczeństwa symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 i bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na symeprewir jest znacząco większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stwierdzono tendencję do częstszego występowania zwiększonego stężenia bilirubiny ze zwiększeniem ekspozycji na symeprewir w osoczu. Te zwiększone stężenia bilirubiny w osoczu nie wiązały się z żadnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby. Stwierdzono większą częstość występowania niedokrwistości u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jest niewiele danych dotyczących przedawkowania symeprewiru u ludzi. Działania niepożądane, które wystąpiły u zdrowych dorosłych, którzy otrzymali pojedynczą dawkę do 600 mg lub otrzymywali dawki do 400 mg raz na dobę przez 5 dni, oraz u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV otrzymujących dawkę 200 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, były spójne z działaniami stwierdzanymi w trakcie badań klinicznych zalecanej dawki (patrz punkt 4.8).

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu OLYSIO. W razie przedawkowania produktu OLYSIO, zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące, np. obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Symeprewir wiąże się w znacznym stopniu z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne, aby w znaczącym stopniu był usuwany za pomocą dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AE14.

Mechanizm działania

Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b, z medianami wartości K_i wynoszącymi odpowiednio 0,5 nM i 1,4 nM.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Mediany wartości EC_{50} i EC_{90} symeprewiru przeciw replikonom genotypu 1b HCV wynosiły odpowiednio 9,4 nM (7,05 ng/ml) i 19 nM (14,25 ng/ml). Replikony chimeryczne mające sekwencje NS3 pochodzące od nieleczonych wcześniej inhibitorami proteazy HCV pacjentów z genotypami 1a i 1b wykazywały średnie zmiany (FC) wartości EC_{50} symeprewiru wynoszące odpowiednio 1,4 (N=78) i 0,4 (N=59) w porównaniu do wzorcowych replikonów genotypu 1b. Izolaty genotypów 1a i 1b z początkowym polimorfizmem Q80K skutkowały średnimi FC EC_{50} symeprewiru wynoszącymi odpowiednio 11 (N=33) i 8,4 (N=2). Mediany wartości FC dla symeprewiru przeciw początkowym badanym izolatom genotypów 2, 3 i 4 wynosiły odpowiednio 25 (N=4), 1014 (N=2) i 0,3 (N=8). Obecność 50% ludzkiego osocza zmniejszała aktywność symeprewiru na replikony o 2,4 razy. W warunkach *In vitro* skojarzenie symeprewiru z interferonem, rybawiryną, inhibitorami NS5A lub NS5B powodowało działania addytywne lub synergistyczne.

Działanie przeciwwirusowe *in vivo*

W tabeli 6 przedstawiono dane krótkoterminowe monoterapii symeprewirem z badań C201 (genotyp 1) i C202 (genotyp 2, 3, 4, 5 i 6) u pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg symeprewiru raz na dobę przez 7 dni.

Tabela 6: Działanie przeciwwirusowe symeprewiru w dawce 200 mg w monoterapii (badania C201 i C202)

Genotyp	Średnia zmiana (SE) RNA HCV w dniu 7./8. (\log_{10} j.m./ml)
Genotyp 1 (N=9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N=6)	-2,73 (0,71)
Genotyp 3 (N=8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N=8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N=7)	-2,19 (0,39)

Genotyp 6 (N=8)	-4,35 (0,29)
-----------------	--------------

Oporność

Oporność w hodowlach komórkowych

Oporność na symeprewir określono w komórkach zawierających replikony HCV genotypu 1a i 1b. 96% replikonów genotypu 1 wyselekcjonowanych przez symeprewir miało jedną lub wiele substytucji aminokwasów w proteazie NS3 w pozycjach 43, 80, 155, 156 i (lub) 168, a substytucja NS3 w pozycji D168 występowała najczęściej (78%). Ponadto oporność na symeprewir oceniano w testach replikonów HCV genotypu 1a i 1b z zastosowaniem mutacji celowanych oraz replikonów chimerycznych z sekwencjami NS3 pochodzącymi od klinicznych izolatów.

Substytucje aminokwasów w NS3 pozycjach 43, 80, 122, 155, 156 i 168 zmniejszyły w warunkach *in vitro* aktywność symeprewiru. Substytucje, takie jak D168V lub A i R155K wiązały się zwykle ze znacznym zmniejszeniem wrażliwości na symeprewir w warunkach *in vitro* (FC w EC₅₀ > 50), podczas gdy inne substytucje, takie jak Q80K lub R, S122R i D168E, wykazywały w warunkach *in vitro* małą oporność (FC w EC₅₀ od 2 do 50). Inne substytucje, takie jak Q80G lub L, S122G, N lub T, nie zmniejszały aktywności symeprewiru (FC w EC₅₀ ≤ 2). Substytucje aminokwasów w pozycjach 80, 122, 155 i (lub) 168 NS3 wiązały się w warunkach *in vitro* z małą opornością na symeprewir, gdy występowały same oraz zmniejszoną aktywnością symeprewiru o więcej niż 50-razy, gdy występowały w skojarzeniu.

Oporność w badaniach klinicznych

W zbiorczej analizie dotyczącej pacjentów leczonych symeprewirem w dawce 150 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, którzy nie osiągnęli SVR w fazach 2b i 3 kontrolowanych badań klinicznych, pojawienie się substytucji aminokwasów w pozycjach 80, 122, 155 i (lub) 168 NS3 stwierdzono u 180 z 197 (91%) pacjentów. Substytucje D168V i R155K, same lub w skojarzeniu z innymi mutacjami w tych pozycjach występowały najczęściej (tabela 7). Większość tych substytucji wykazywało zmniejszenie aktywności symeprewiru przeciw wirusowi HCV w testach replikonów w hodowlach komórkowych.

U pacjentów, którzy nie uzyskali SVR stwierdzano specyficzne wzorce substytucji aminokwasów dla podtypu genotypu 1 HCV związane z leczeniem symeprewirem. Pacjenci z genotypem 1a HCV mieli głównie substytucje R155K same lub w skojarzeniu z substytucjami aminokwasów NS3 w pozycjach 80, 122 i (lub) 168, podczas gdy pacjenci z genotypem 1b HCV mieli najczęściej substytucje D168V (tabela 7). U pacjentów z genotypem 1a HCV z początkową substytucją aminokwasów Q80K podczas niepowodzenia leczenia stwierdzano częściej substytucję R155K.

Tabela 7: Związane z leczeniem substytucje aminokwasów w zbiorczych danych z badań fazy 2b i 3: pacjenci, którzy nie osiągnęli SVR podczas stosowaniu symeprewiru w dawce 150 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zestaw analiz ITT)

Występujące substytucje aminokwasów w NS3	Wszystkie genotypy HCV N=197 % (n)	Genotyp 1a ¹ N=116 % (n)	Genotyp 1b N=81 % (n)
Każda substytucja w NS3 w pozycji 43, 80, 122, 155, 156 lub 168 ²	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R ³	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X ⁴	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)

Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q, D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Mniej niż 10%	Mniej niż 10%	Mniej niż 10%
--	---------------	---------------	---------------

¹ Może obejmować kilku pacjentów z genotypem nie- 1a/1b HCV.

² Same lub w skojarzeniu z innymi substytucjami (w tym złożone).

³ Substytucje stwierdzone tylko w skojarzeniu z innymi substytucjami w co najmniej jednej z pozycji NS3 80, 122, 155 i (lub) 168.

⁴ Pacjenci z tymi skojarzeniami zostali również włączeni w innych wierszach opisujących indywidualne substytucje. X odpowiada wielu aminokwasom. Inne podwójne lub potrójne mutacje stwierdzano z mniejszymi częstościami.

⁵ U dwóch pacjentów wystąpiła pojedyncza substytucja I170T.

Uwaga: substytucji NS3 w pozycji 43 i 156 związanych ze zmniejszeniem aktywności symeprewiru *in vitro* nie stwierdzano podczas niepowodzenia leczenia.

W badaniu HPC3011 u pacjentów zakażonych genotypem 4, 20 z 22 (91%) pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR, miało substytucje aminokwasów NS3 w pozycjach 80, 122, 155 i (lub) 168 (głównie D168V), podobnie do substytucji aminokwasów stwierdzanych u pacjentów zakażonych genotypem 1.

W badaniu HPC2002 u pacjentów zakażonych genotypem 1 leczonych symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, 4 z 5 pacjentów (80%) z nawrotem miało substytucje aminokwasów R155K lub D168E. Nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanych z opornością na sofosbuwir.

Utrzymywanie się substytucji związanych z opornością

Utrzymywanie się związanych z opornością na symeprewir substytucji aminokwasów NS3 oceniano po niepowodzeniu leczenia.

W zbiorczej analizie danych pochodzących od pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną uczestniczących w badaniach klinicznych fazy 2b i 3, związane z leczeniem odporne na symeprewir warianty nie były wykrywane u 90 ze 180 pacjentów (50%) na końcu badań po średnim okresie obserwacji 28 tygodni (zakres 0-70 tygodni). U 32 z 48 pacjentów (67%) z pojedynczą mutacją D168V i u 34 z 66 (52%) pacjentów z pojedynczą mutacją R155K, nie wykrywano tych wariantów na końcu badań.

Dane z trwającego, długoterminowego badania obserwacyjnego (badanie HPC3002) u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR podczas stosowania schematu opartego na symeprewirze we wcześniejszej fazie badania 2b wykazały, że u 70% (16/23) pacjentów nie były już wykrywane mutacje po okresie obserwacji trwającym średnio 88 tygodni (zakres 47-147 tygodni).

Nie jest znany długoterminowy wpływ kliniczny występowania lub utrzymywania się substytucji związanych z opornością na symeprewir.

Wpływ początkowego polimorfizmu HCV na odpowiedź na leczenie

Dokonano analiz związku pomiędzy naturalnie występującymi początkowymi substytucjami aminokwasów NS3/4A (polimorfizm) a wynikami leczenia.

Początkowy polimorfizm NS3 w pozycjach 43, 80, 122, 155, 156 i (lub) 168, związany ze zmniejszeniem aktywności symeprewiru *in vitro*, występował zwykle niezbyt często (1,3%) u pacjentów z zakażeniami HCV genotypu 1 w badaniach fazy 2b i 3 (n=2007; badania C208, C216, HPC3007, C206), z wyjątkiem substytucji Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV. Stwierdzona częstość występowania polimorfizmu Q80K w punkcie początkowym w całej populacji badań fazy 2b i 3 wyniosła 14%, 30% u pacjentów z genotypem 1a HCV i 0,5% u pacjentów z genotypem 1b HCV. W Europie, całkowita stwierdzona częstość występowania polimorfizmu Q80K genotypu 1 wyniosła 6% (76/1 254), 19% (73/377) u pacjentów z genotypem 1a HCV i 0,3% (3/877) genotypu 1b.

U pacjentów z genotypem 4 nie stwierdzono polimorfizmu Q80K (badanie HPC3011).

W zbiorczej analizie badań fazy 3 C208 i C216 oraz w badaniu HPC3007, obecność Q80K w punkcie początkowym wiązała się z mniejszymi odsetkami SVR u pacjentów z genotypem 1a HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu z pacjentami z genotypem 1a HCV leczonymi symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną bez Q80K (tabela 8).

Tabela 8: odsetki SVR12¹ wg genotypu/podtypu HCV i obecności lub nieobecności w punkcie początkowym polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1 HCV leczonych symeprewirem lub placebo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zestaw analiz ITT)

	Wszyscy pacjenci z genotypem 1a HCV ²	Pacjenci z genotypem 1a HCV ² – obecność/brak polimorfizmu Q80K w punkcie początkowym ³		Wszyscy pacjenci z genotypem 1b HCV
		Obecność	Brak	
Pacjenci tylko z zakażeniem HCV (badania C208, C216, HPC3007 i C206)				
Pacjenci wcześniej nieleczeni (zbiorczo badania C208 i C216)				
symeprewir	75% (191/254)	58% (49/84)	84% (138/165)	85% (228/267)
Placebo	47% (62/131)	52% (23/44)	43% (36/83)	53% (70/133)
Pacjenci z wcześniejszym nawrotem (badanie HPC3007)				
symeprewir	70% (78/111)	47% (14/30)	79% (62/79)	86% (128/149)
Placebo	28% (15/54)	30% (6/20)	27% (9/34)	43% (34/79)
Pacjenci z wcześniejszą częściową odpowiedzią (badanie C206)				
symeprewir ⁴	56% (14/25)	38% (3/8)	65% (11/17)	88% (38/43)
Placebo	13% (1/8)	0% (0/2)	17% (1/6)	7% (1/15)
Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi (badanie C206)				
symeprewir ⁴	42% (11/26)	75% (3/4)	38% (8/21)	58% (14/24)
Placebo	0% (0/7)	0% (0/0)	0% (0/7)	33% (3/9)
Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 (badanie C212)				
Pacjenci wcześniej nieleczeni				
symeprewir	77% (33/43)	86% (12/14)	72% (21/29)	90% (9/10)
Pacjenci z wcześniejszym nawrotem				
symeprewir	83% (10/12)	33% (1/3)	100% (9/9)	100% (3/3)
Pacjenci z wcześniejszą częściową odpowiedzią				
symeprewir	67% (6/9)	100% (1/1)	62% (5/8)	100% (1/1)
Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi				
symeprewir	54% (13/24)	50% (6/12)	58% (7/12)	75% (3/4)

¹ SVR24 dla badania C206.

² Może zawierać kilku pacjentów z genotypem HCV nie- 1a/1b.

³ Liczba pacjentów w grupie leczonej symeprewirem: tylko pacjenci z dostępną sekwencją danych.

⁴ Zbiorczo grupa otrzymująca 150 mg symeprewiru.

Uwaga: W badaniach C208, C216, HPC3007 i C206, trzech pacjentów z genotypem HCV 1b miało na początku polimorfizm Q80K. Wszyscy trzej pacjenci mieli SVR12.

SVR12/24: trwała odpowiedź wirusologiczna 12/24 tygodni po planowym zakończeniu terapii (EOT).

W zbiorczej analizie badań C208 i C216, 69% (58/84) pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną spełniało w punkcie początkowym kryteria RGT określone w protokole badania (RNA HCV < 25 j.m./ml wykrywalne lub nie w tygodniu 4 oraz niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 12.), by otrzymać leczenie o całkowitym czasie trwania 24 tygodnie; u tych pacjentów odsetek SVR12 wyniósł 78%. 63% (53/84) leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4. (szybka odpowiedź wirusologiczna, ang. *Rapid Virologic Response*; *RVR*); u tych pacjentów odsetek SVR12 wyniósł 79%. 20% (17/84) leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K miało RNA HCV ≥ 25 j.m./ml w tygodniu 4.; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 12%.

W badaniu HPC3007, 80% (24/30) leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K w punkcie początkowym spełniało kryteria RGT określone w protokole badania (RNA HCV < 25 j.m./ml wykrywalne lub nie w tygodniu 4. oraz niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 12.), by otrzymać leczenie o całkowitym czasie trwania 24 tygodnie; u tych pacjentów odsetek SVR12 wyniósł 58%. 43% (13/30) leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K w punkcie początkowym miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4. (RVR); u tych pacjentów odsetek SVR12 wyniósł 77%. 13% (4/30) leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K miało RNA HCV \geq 25 j.m./ml w tygodniu 4.; żaden z pacjentów nie osiągnął SVR12.

Oporność krzyżowa

Niektóre związane z leczeniem substytucje aminokwasów NS3 wykryte u pacjentów leczonych symeprewirem, którzy nie osiągnęli SVR w badaniach klinicznych (np. R155K) okazały się zmniejszać aktywność przeciw HCV telaprewiru, boceprewiru i innych NS3/4A inhibitorów proteazy. Nie ustalono wpływu wcześniejszej ekspozycji na symeprewir u pacjentów nieosiągających SVR na skuteczność późniejszych schematów leczenia opierających się na inhibitorach proteazy HCV NS3/4A. Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności symeprewiru u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory proteazy NS3/4A: telaprewir lub boceprewir. Badane odporne na symeprewir warianty pozostawały wrażliwe na HCV nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory polimerazy oraz inhibitory NS5A. Warianty posiadające substytucje aminokwasów miały zmniejszoną wrażliwość na inhibitory NS5A (L31F/V, Y93C/H), nukleozydowe inhibitory (S96T, S282T) i nienukleozydowe inhibitory (C316N, M414I/L, P495A) i pozostawały wrażliwe na symeprewir *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV oceniano w dwóch badaniach fazy 3 u nieleczonych wcześniej pacjentów (badania C208 i C216), jednym badaniu fazy 3 u pacjentów z nawrotem po wcześniejszej terapii interferonem (badanie HPC3007), jednym badaniu fazy 2b u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peginterferonem i rybawiryną (w tym pacjenci z wcześniejszym nawrotem, oraz z częściową odpowiedzią lub jej brakiem) (badanie C206) oraz jednym badaniu fazy 3 u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem genotypem 1 HCV i HIV-1, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciw HCV lub mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii HCV (badanie C212). Ponadto, są dostępne dane dotyczące odpowiedzi w trakcie leczenia i wstępne dane SVR z badania fazy 3 u pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV, którzy nie byli wcześniej leczeni lub mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii (badanie HPC3011). Skuteczność symeprewiru jako części schematu leczenia bez interferonu z rybawiryną lub bez rybawiryny oceniano w badaniu fazy 2a u pacjentów z genotypem 1 HCV, którzy wcześniej nie reagowali na leczenie i mieli zwłóknienie wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR, lub nie byli wcześniej leczeni lub wcześniej nie reagowali na leczenie i mieli zwłóknienie wątroby stopnia F3-F4 w skali METAVIR i wyrównaną czynnością wątroby (badanie HPC2002).

Pacjenci z wcześniejszym nawrotem to pacjenci, którzy mieli niewykrywalne RNA HCV na końcu wcześniejszej terapii interferonem, a następnie wykrywalne RNA HCV podczas dalszej obserwacji; pacjenci z wcześniejszą częściową odpowiedzią to pacjenci z wcześniejszym w trakcie leczenia zmniejszeniem miana RNA HCV o $\geq 2 \log_{10}$ od punktu początkowego w tygodniu 12. i wykrywalnym RNA HCV na końcu wcześniejszej terapii peginterferonem i rybawiryną; a pacjenci z brakiem odpowiedzi to pacjenci z wcześniejszym, w trakcie leczenia, zmniejszeniem miana RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ od punktu początkowego w tygodniu 12. podczas wcześniejszej terapii peginterferonem i rybawiryną. Pacjenci w tych badaniach mieli wyrównaną czynność wątroby (w tym marskość), RNA HCV co najmniej 10 000 j.m./ml, a histopatologię wątroby spójną z CHC.

U wcześniej nieleczonych pacjentów i pacjentów z wcześniejszym nawrotem, całkowity czas leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną w badaniach fazy 3 był wyznaczany na podstawie odpowiedzi. U tych pacjentów planowany całkowity czas terapii HCV wynosił 24 tygodnie, jeśli w trakcie terapii były spełnione zdefiniowane w protokole kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. response-guided

therapy, RGT): RNA HCV < 25 j.m./ml wykrywalne lub niewykrywalne w tygodniu 4. i niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 12. Wiremia RNA HCV w osoczu była mierzona za pomocą testu COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0), stosowana z High Pure System (25 j.m./ml LLOQ i 15 j.m./ml granica wykrywalności). Zastosowano wytyczne dotyczące przerywania terapii HCV, by pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia przegrali terapię w odpowiednim czasie. W badaniu fazy 3 C212, całkowity czas terapii peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów i pacjentów z wcześniejszym nawrotem z marskością wątroby nie był uzależniony od odpowiedzi; ci pacjenci otrzymywali przez ustalony czas 48 tygodni peginterferon alfa i rybawiryną, a przez 12 tygodni symeprewir.

SVR (wyleczenie wirusologiczne) definiowano w badaniu fazy 2b jako niewykrywalność RNA HCV 24 tygodnie po planowym zakończeniu terapii, a w badaniu HPC2002 i badaniach fazy 3 jako wykrywalność lub niewykrywalność RNA HCV < 25 j.m./ml 12 tygodni po planowym zakończeniu terapii.

*Skuteczność w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV
Badanie C208 (QUEST 1) i badanie C216 (QUEST 2)*

Skuteczność symeprewiru w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV wykazano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, z kontrolą placebo, 2-ramiennych, wielośrodkowych badaniach fazy 3 (badanie C208 i badanie C216). Projekt obu badań był podobny. Pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni raz na dobę dawkę 150 mg symeprewiru lub placebo, plus peginterferon alfa-2a (badania C208 i C216) lub peginterferon alfa-2b (badanie C216) i rybawirynę, następnie przez 12 lub 36 tygodni terapię peginterferonem alfa i rybawiryną zgodnie ze zdefiniowanymi w protokole kryteriami RGT w trakcie leczenia. Pacjenci w grupach kontrolnych otrzymywali przez 48 tygodni peginterferon alfa-2a lub -2b i rybawirynę.

W zbiorczej analizie badań C208 i C216, 785 włączonych pacjentów miało medianę wieku 47 lat (zakres: 18 do 73 lata; a 2% powyżej 65 lat); 56% było mężczyzn; 91% było rasy białej, 7% rasy czarnej lub Afroamerykanów, 1% Azjatów, a 17% Latynosów; 23% miało indeks masy ciała (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pc.; 78% miało miano RNA HCV > 800 000 j.m./ml; 74% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F0, F1 lub F2, 16% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F3, a 10% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F4 (marskość); 48% miało HCV genotypu 1a, a 51% HCV genotypu 1b; 17% całkowitej populacji i 34% pacjentów z genotypem 1a miało polimorfizm Q80K w punkcie początkowym; 29% miało genotyp *IL28B* CC, 56% genotyp *IL28B* CT, a 15% genotyp *IL28B* TT. W badaniu C208 wszyscy pacjenci otrzymywali peginterferon alfa-2a; w badaniu C216 69% pacjentów otrzymywało peginterferon alfa-2a i 31% otrzymywało peginterferon alfa-2b.

Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 2% w grupie leczonej symeprewirem z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do 1% w grupie otrzymującej placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przerwanie stosowania samego symeprewiru lub placebo z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 1% w obu grupach terapeutycznych. Tabela 9 pokazuje odsetki odpowiedzi w czasie leczenia u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV.

Tabela 9: Odsetki odpowiedzi w czasie leczenia u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań C208 i C216; zestaw analiz ITT)

Wyniki terapii	Symeprewir N=521 % (n/N)	Placebo N=264 % (n/N)
Całkowity SVR12	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Wyniki dla pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie w trakcie leczenia ²	8% (42/521)	33% (87/264)
Nawrót wirusologiczny ³	11% (51/470)	23% (39/172)
Brak SVR12 ⁴	3% (13/521)	2% (6/264)

Symeprewir: 150 mg symeprawiru przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a lub -2b i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni; Placebo: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a lub -2b i rybawiryną przez 48 tygodni. SVR12: trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po planowym EOT.

¹ p < 0,001

² Niepowodzenie w trakcie leczenia definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzonym wykrywalnym RNA HCV EOT (w tym również pacjenci spełniający zdefiniowane w protokole zasady przerywania leczenia i (lub) z przełomem wirusologicznym).

³ Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono z denominatorem pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV podczas EOT. W tym 4 pacjentów leczonych symeprewirem z nawrotem po SVR12.

⁴ Pacjenci bez dostępnych danych w punkcie oceny SVR.

88% (459/521) pacjentów leczonych symeprewirem mogło stosować terapię 24-tygodniową spełniając zdefiniowane w protokole kryteria RGT (RNA HCV < 25 j.m./ml wykrywalne lub niewykrywalne w tygodniu 4. i niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 12.); u tych pacjentów SVR12 wyniosło 88%.

78% (404/521) leczonych symeprewirem pacjentów miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4. (RVR); u tych pacjentów SVR12 wyniosło 90%. Odsetek pacjentów leczonych symeprewirem z wykrywalnym RNA HCV < 25 j.m./ml w tygodniu 4. wyniósł 13% (70/521); 67% osiągnęło SVR12.

7% (35/521) leczonych symeprewirem pacjentów miało miano RNA HCV \geq 25 j.m./ml w tygodniu 4.; u tych pacjentów SVR12 wyniosło 20%.

W obu badaniach C208 i C216, dodanie symeprewiru do peginterferonu alfa i rybawiryny nie zwiększyło nasilenia zgłaszanego przez pacjentów zmęczenia, objawów depresji ani zaburzeń w pracy czy codziennych czynnościach ponad to co stwierdzono u pacjentów leczonych samymi peginterferonem alfa i rybawiryną. Ponadto, leczeni symeprewirem pacjenci mieli znacząco zmniejszony czas (tygodnie), gdy występowało zmęczenie i zaburzenia w pracy i codziennych czynnościach w porównaniu do leczonych samymi peginterferonem alfa i rybawiryną.

Odsetki SVR12 były znamienne statystycznie większe w grupie lezonej symeprewirem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w odniesieniu do płci, wieku, rasy, BMI, podtypu genotypu HCV, początkowej wirerii RNA HCV (mniej niż lub równe 800 000 j.m./ml, więcej niż 800 000 j.m./ml), punktacji w skali METAVIR i genotypu *IL28B*. Tabela 10 pokazuje odsetki SVR wg punktacji nasilenia zwłóknienia METAVIR i genotypu *IL28B*.

Tabela 10: Odsetki SVR12 wg punktacji nasilenia zwłóknienia METAVIR i genotypu *IL28B* u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań C208 i C216; zestaw analiz ITT)

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

Symeprewir: 150 mg symeprawiru przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a lub -2b i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni; Placebo: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a lub -2b i rybawiryną przez 48 tygodni. SVR12: trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po planowym EOT.

Odsetki SVR12 były statystycznie znamienne większe u pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2b i rybawiryną (odpowiednio 88% i 78%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo z peginterferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2b i rybawiryną (62% i 42%) (badanie C216).

*Skuteczność u dorosłych osób z zakażeniem genotypem 1 HCV z niepowodzeniem wcześniejszej terapii
Badanie HPC3007 (PROMISE)*

Było to randomizowane, podwójnie zaślepienie, z kontrolą placebo, 2-ramienne, wielośrodkowe, badanie fazy 3 u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy mieli nawrót po wcześniejszej terapii interferonem. Pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni raz na dobę dawkę 150 mg symeprewiru lub placebo plus peginterferon alfa-2a i rybawiryną, a następnie przez 12 lub 36 tygodni terapię peginterferonem alfa-2a i rybawiryną zgodnie ze zdefiniowanymi w protokole kryteriami RGT. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali przez 48 tygodni peginterferon alfa-2a i rybawirynę.

393 włączonych pacjentów do badania HPC3007 miało medianę wieku 52 lata (zakres: 20 do 71 lat; 3% miało ponad 65 lat); 66% było mężczyzn; 94% było rasy białej, 3% było rasy czarnej lub Afroamerykanami, 2% było rasy azjatyckiej, a 7% było Latynosami; 26% miało BMI ≥ 30 kg/m²; 84% miało miano RNA HCV > 800 000 j.m./ml; 69% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopni F0, F1 lub F2, 15% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F3, a 15% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F4 (marskość); 42% miało genotyp 1a HCV, a 58% genotyp 1b HCV; 13% całkowitej populacji i 31% pacjentów z genotypem 1a miało polimorfizm Q80K w punkcie początkowym; 24% miało genotyp *IL28B* CC, 64% genotyp *IL28B* CT a 12% genotyp *IL28B* TT. Wcześniejsza terapia HCV oparta o interferon składała się z peginterferonu alfa-2a/rybawiryny (68%) lub peginterferonu alfa-2b/rybawiryny (27%).

Odsetek pacjentów którzy przerwali całe leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 0,4% w grupie leczonej symeprewirem z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną. Żaden z pacjentów nie przerwał samego leczenia symeprewirem z powodu zdarzeń niepożądanych. Tabela 11 pokazuje odsetki odpowiedzi w grupach otrzymujących symeprewir lub placebo u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy mieli nawrót po wcześniejszej terapii opartej o interferon.

Tabela 11: Wyniki leczenia u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy mieli nawrót po wcześniejszej terapii z zastosowaniem interferonu (badanie HPC3007; zestaw analiz ITT)

Wyniki terapii	Symeprewir N=260 % (n/N)	Placebo N=133 % (n/N)
Całkowity SVR12	79% (206/260) ¹	37% (49/133)
Wyniki dla pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie w trakcie leczenia ²	3% (8/260)	27% (36/133)
Nawrót wirusologiczny ³	19% (46/249)	48% (45/93)
Brak SVR12 ⁴	2% (5/260)	4% (5/133)

Symeprewir: 150 mg symeprewiru przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni; Placebo: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni. SVR12: trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po planowym EOT.

¹ p < 0,001

² Niepowodzenie w trakcie leczenia definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzonym wykrywalnym RNA HCV podczas EOT (w tym również pacjenci spełniający zdefiniowane w protokole zasady przerywania leczenia i (lub) z przełomem wirusologicznym).

³ Odsetek nawrotów wirusologicznych liczonego z mianem pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV podczas EOT i z co najmniej jedną oceną RNA HCV podczas okresu obserwacji. W tym 5 pacjentów leczonych symeprewirem z nawrotem po SVR12.

⁴ Pacjenci bez dostępnych danych w punkcie oceny SVR.

93% (241/260) pacjentów leczonych symeprewirem mogło stosować terapię 24-tygodniową spełniając zdefiniowane w protokole kryteria RGT (RNA HCV < 25 j.m./ml wykrywalne lub niewykrywalne w tygodniu 4 i niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 12.); u tych pacjentów SVR12 wyniosło 83%.

77% (200/260) leczonych symeprewirem pacjentów miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4. (RVR); u tych pacjentów SVR12 wyniosło 87%. Odsetek pacjentów leczonych symeprewirem z wykrywalnym RNA HCV < 25 j.m./ml w tygodniu 4. wyniósł 18% (47/260); 60% osiągnęło SVR12.

5% (12/260) leczonych symeprewirem pacjentów miało miano RNA HCV ≥ 25 j.m./ml w tygodniu 4.; u tych pacjentów SVR12 wyniosło 42%.

W badaniu HPC3007, zwiększenie nasilenia zgłaszanych przez pacjentów objawów zmęczenia, depresji, zaburzeń w pracy czy codziennych czynności było porównywalne w obu grupach. Te zmiany trwały dłużej u pacjentów leczonych samymi peginterferonem alfa i rybawiryną.

Odsetki SVR12 były znamienne statystycznie większe w grupie leczonej symeprewirem w porównaniu do placebo w odniesieniu do płci, wieku, rasy, BMI, podtypu genotypu HCV, początkowej wirerii RNA HCV (mniej niż lub równe 800 000 j.m./ml, więcej niż 800 000 j.m./ml), wcześniejszej terapii HCV, punktacji zwłóknienia METAVIR i genotypu *IL28B*. Tabela 12 pokazuje odsetki SVR wg punktacji zwłóknienia METAVIR i genotypu *IL28B*.

Tabela 12: Odsetki SVR 12 wg punktacji zwłóknienia METAVIR i genotypu *IL28B* u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV z nawrotem po wcześniejszej terapii interferonem (badanie HPC3007; zestaw analiz ITT)

Podgrupa	Symeprewir % (n/N)	Placebo % (n/N)
punktacja zwłóknienia METAVIR		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
genotyp <i>IL28B</i>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)

Symeprewir: 150 mg symeprewiru przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni; Placebo: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni. SVR12: trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po planowym EOT.

Badanie C206 (ASPIRE)

Było to randomizowane, podwójnie zaślepienie, z kontrolą placebo, 7-ramienne, badanie fazy 2b u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryną (w tym pacjenci z wcześniejszym nawrotem, częściową odpowiedzią lub jej brakiem). Pacjenci otrzymywali przez 12, 24 lub 48 tygodni dawkę 100 mg lub 150 mg symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni, lub placebo w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni.

462 włączonych do badania C206 pacjentów miało medianę wieku 50 lat (zakres: 20 do 69 lat; 3% w wieku powyżej 65 lat); 67% było mężczyzn; 93% było rasy białej, 5% było rasy czarnej lub Afroamerykanów, a 2% było rasy azjatyckiej; 25% miało BMI ≥ 30 kg/m² pc.; 86% miało wiramię RNA HCV $> 800\,000$ j.m./ml; 63% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F0, F1 lub F2, 19% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F3 i 18% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F4 (marskość); 41% miało genotyp 1a HCV, a 58% genotyp 1b HCV; 12% całkowitej populacji i 27% pacjentów z genotypem 1a miało polimorfizm Q80K w punkcie początkowym; 18% miało genotyp *IL28B* CC, 65% genotyp *IL28B* CT, a 18% genotyp *IL28B* TT (dane dostępne od 328 pacjentów). 40% pacjentów miało wcześniejszy nawrót, 35% wcześniejszą częściową odpowiedź a 25% wcześniejszy brak odpowiedzi po wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryną. 199 pacjentów otrzymywało symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę (zbiorcza analiza) z których 66 pacjentów otrzymywało symeprewir przez 12 tygodni, a 66 pacjentów otrzymywało placebo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali całe leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 5% w obu grupach: leczonej symeprewirem w dawce 150 mg przez 12 tygodni jak i placebo; żaden z pacjentów nie przerwał przyjmowania samego symeprewiru lub placebo. Tabela 13 pokazuje odsetki

odpowiedzi w grupach otrzymujących symeprewir lub placebo u pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub jej brakiem.

Tabela 13: Wyniki leczenia u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryną (badanie C206; wcześniejsza częściowa odpowiedź lub jej brak; zestaw analiz ITT)

Wynik leczenia	Symeprewir 150 mg 12 tygodni % (n/N)	Zbiorczo symeprewir 150 mg % (n/N)	Placebo % (n/N)
SVR24			
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	65% (15/23)	75% (52/69) ¹	9% (2/23)
Wcześniejszy brak odpowiedzi	53% (9/17)	51% (26/51) ²	19% (3/16)
Wyniki u pacjentów bez SVR24			
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia ³			
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	22% (5/23)	16% (11/69)	78% (18/23)
Wcześniejszy brak odpowiedzi	35% (6/17)	29% (15/51)	75% (12/16)
Nawrót wirusologiczny ⁴			
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	6% (1/17)	5% (3/56)	50% (2/4)
Wcześniejszy brak odpowiedzi	18% (2/11)	28% (10/36)	25% (1/4)

Symeprewir 150 mg: 150 mg symeprewiru przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni; zbiorczo symeprewir 150 mg: 150 mg symeprewiru przez 12, 24 lub 48 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni; Placebo: placebo z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni. SVR24: trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po planowym EOT.

¹ p < 0,001

² p = 0,001

³ Niepowodzenie w trakcie leczenia definiowano jako odsetek pacjentów spełniających zdefiniowane w protokole zasady przerywania leczenia (w tym regułę przerywania leczenia z powodu przełomu wirusologicznego) lub z wykrywalnym RNA HCV podczas EOT (u pacjentów którzy ukończyli leczenie).

⁴ Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono z mianownikiem pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV podczas EOT i z co najmniej jedną oceną RNA HCV podczas okresu obserwacji.

Odpowiednio 13% (9/69) i 26% (13/51) leczonych symeprewirem pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub jej brakiem miało wiramię RNA HCV ≥ 25 j.m./ml w tygodniu 4.; u tych pacjentów odsetki SVR24 wyniosły odpowiednio 11% i 8% (zbiorczo symeprewir 150 mg).

W badaniu C206 nie stwierdzono różnic w nasileniu zmęczenia zgłaszanego przez pacjentów związanego z leczeniem. Objawy zmęczenia zwiększały się w podobnym stopniu i wracały do wartości początkowych po 48 tygodniach we wszystkich ramionach badania.

Odsetki SVR24 były większe u pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, niezależnie od podtypu genotypu HCV, punktacji zwłóknienia METAVIR i genotypu *IL28B*. Tabela 14 pokazuje odsetki SVR wg punktacji zwłóknienia METAVIR.

Tabela 14: Odsetki SVR24 wg punktacji zwłóknienia METAVIR u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV z wcześniejszym niepowodzeniem terapii peginterferonem alfa i rybawiryną (badanie C206; wcześniejsza częściowa odpowiedź lub jej brak; zestaw analiz ITT)

Punktacja zwłóknienia METAVIR	Wcześniejsza częściowa odpowiedź		Wcześniejszy brak odpowiedzi	
	Zbiorczo symeprewir 150 mg % (n/N)	Placebo % (n/N)	Zbiorczo symeprewir 150 mg % (n/N)	Placebo % (n/N)
F0-2	79% (38/48)	8% (1/12)	66% (19/29)	23% (3/13)

F3-4	67% (14/21)	10% (1/10)	33% (7/21)	0% (0/3)
F4	82% (9/11)	0% (0/2)	31% (4/13)	0% (0/2)

Symeprewir 150 mg: 150 mg symeprewiru przez 12, 24 lub 48 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni; Placebo: placebo przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni. SVR24: trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodni po planowym EOT.

Długoterminowa skuteczność u dorosłych z zakażeniem genotypem 1 HCV

Badanie HPC3002

Dane z analizy pośredniej z badania obserwacyjnego trwającego 3 lata (badanie HPC3002) u pacjentów, którzy osiągnęli SVR podczas stosowania schematu z symeprewirem we wcześniejszych badaniach fazy 2b wykazały, że u wszystkich pacjentów (n=166) utrzymywała się niewykrywalność RNA HCV podczas czasu obserwacji z medianą 16 miesięcy.

Skuteczność u dorosłych z jednoczesnym zakażeniem genotypem 1 HCV i HIV-1

Badanie C212

Jest to otwarte, jednoramienne badanie fazy 3 u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 oraz genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych lub z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia HCV peginterferonem alfa i rybawiryną (w tym pacjenci z wcześniejszym nawrotem, częściową odpowiedzią lub jej brakiem). Wcześniej nieleczeni pacjenci bez marskości wątroby oraz z wcześniejszym nawrotem otrzymywali przez 12 tygodni raz na dobę dawkę 150 mg symeprewiru plus peginterferon alfa-2a i rybawirynę, a następnie przez 12 lub 36 tygodni leczenie peginterferonem alfa-2a i rybawiryną zgodnie ze zdefiniowanymi w protokole kryteriami RGT. Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi (częściowa odpowiedź lub jej brak) i wszyscy z marskością wątroby (zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F4) otrzymywali przez 36 tygodni peginterferon alfa-2a i rybawirynę po początkowych 12 tygodniach leczenia symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną.

Włączonych 106 pacjentów do badania C212 miało medianę wieku 48 lat (zakres: 27 do 67 lat; 2% w wieku powyżej 65 lat); 85% było mężczyzn; 82% było rasy białej, 14% rasy czarnej lub Afroamerykanów, 1% rasy azjatyckiej, a 6% latynoskiej; 12% miało BMI ≥ 30 kg/m² pc.; 86% miało wiramię RNA HCV $> 800\,000$ j.m./ml; 68% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F0, F1 lub F2, 19% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F3, a 13% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F4; 82% miało genotyp 1a HCV, a 17% genotyp 1b HCV; 28% całkowitej populacji i 34% pacjentów z genotypem 1a miało polimorfizm Q80K w punkcie początkowym; 27% miało genotyp *IL28B* CC, 56% genotyp *IL28B* CT, a 17% genotyp *IL28B* TT; 50% (n=53) było pacjentów z wcześniej nieleczonym HCV, 14% (n=15) pacjentów z wcześniejszym nawrotem, 9% (n=10) pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią, a 26% (n=28) pacjentów z wcześniejszym brakiem odpowiedzi. 88% (n=93) pacjentów stosowało wysoce aktywną terapię przeciwwirusową (ang. highly active antiretroviral therapy, HAART), z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, a inhibitor integrazy raltegrawir był najczęściej stosowanym lekiem przeciwwirusowym HIV. Początkowe mediany wirēmii HIV-1 RNA i liczby komórek CD4+ u pacjentów niestosujących HAART wynosiły odpowiednio 4,18 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,3-4,9 log₁₀ kopii/ml) i 677 x 10⁶ komórek/l (zakres: 489-1 076 x 10⁶ komórek/l). Początkowa mediana liczby komórek CD4+ u pacjentów stosujących HAART wyniosła 561 x 10⁶ komórek/ml (zakres: 275-1 407 x 10⁶ komórek /ml).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali całe leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 5%. Odsetek pacjentów, którzy przerwali całe leczenie symeprewirem z powodu działań niepożądanych wyniósł 4%. Tabela 15 pokazuje odsetki odpowiedzi u pacjentów wcześniej nieleczonych, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub jej brakiem.

Tabela 15: Wyniki leczenia dorosłych pacjentów z jednoczesnym zakażeniem genotypem 1 HCV i HIV 1 (badanie C212; pacjenci wcześniej nieleczeni, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub jej brakiem; zestaw analiz ITT)

Wynik leczenia ¹	Pacjenci wcześniej nieleczeni N=53 % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszym nawrotem N=15 % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszą częściową odpowiedzią N=10 % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi N=28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ²	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ²
Wyniki u pacjentów bez SVR12				
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia ³	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Nawrót wirusologiczny ⁴	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/10)	12% (2/17)
Brak SVR12 ⁵	2% (1/53)	0% (0/15)	10% (1/10)	0% (0/28)

¹ 150 mg symeprewiru przez 12 tygodni z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni.

² $p < 0,001$ w porównaniu do wcześniejszej grupy kontrolnej stosującej peginterferon alfa i rybawirynę.

³ Niepowodzenie w trakcie leczenia definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzonym wykrywalnym RNA HCV podczas EOT (w tym również pacjenci spełniający zdefiniowane w protokole zasady przerywania leczenia i (lub) z przełomem wirusologicznym).

⁴ Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono z denominatorem pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV podczas EOT oraz z co najmniej jedną oceną RNA HCV podczas okresu obserwacji.

⁵ Pacjenci bez dostępnych danych w punkcie oceny SVR.

89% (54/61) leczonych symeprewirem pacjentów wcześniej nieleczonych i z wcześniejszym nawrotem bez marskości mogło stosować terapię 24 tygodniową spełniając zdefiniowane w protokole kryteria RGT (RNA HCV < 25 j.m./ml wykrywalność lub niewykrywalność w tygodniu 4. niewykrywalność RNA HCV w tygodniu 12.; u tych pacjentów SVR12 wyniosło 87%.

Odpowiednio 70% (37/53), 93% (14/15), 80% (8/10) i 36% (10/28) leczonych symeprewirem pacjentów wcześniej nieleczonych, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią i z wcześniejszym brakiem odpowiedzi miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4 (RVR). U tych pacjentów SVR12 wyniosły odpowiednio 89%, 93%, 75% i 90%.

Odpowiednio 6% (3/53), 0% (0/15), 20% (2/10) i 25% (7/28) leczonych symeprewirem pacjentów wcześniej nieleczonych, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią i z wcześniejszym brakiem odpowiedzi miało wiremę RNA HCV ≥ 25 j.m./ml w tygodniu 4. Odsetki SVR12 wyniosły 0% pacjentów wcześniej nieleczonych, z wcześniejszym nawrotem i z wcześniejszym brakiem odpowiedzi oraz 50% (1/2) u pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią.

Tabela 16 pokazuje odsetki SVR wg punktacji zwłóknienia METAVIR.

Tabela 16: Odsetki SVR12 wg punktacji zwłóknienia METAVIR i genotypu *IL28B* u dorosłych pacjentów z jednoczesnym zakażeniem genotypem 1 HCV i HIV-1 (badanie C212; pacjenci wcześniej nieleczeni, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią i z wcześniejszym brakiem odpowiedzi; zestaw analiz ITT)

Podgrupa	Pacjenci wcześniej nieleczeni % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszym nawrotem % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszą częściową odpowiedzią % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi % (n/N)
punktacja zwłóknienia METAVIR				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)

F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
genotyp <i>IL28B</i>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)

Dwóch pacjentów miało niepowodzenie wirusologiczne leczenia HIV definiowane jako potwierdzona wiremia HIV-1 RNA ≥ 200 kopii/ml po wcześniejszym wyniku < 50 kopii/ml; te niepowodzenia wystąpiły w 36. i 48. tygodniu po zakończeniu leczenia symeprewirem.

*Skuteczność u dorosłych z zakażeniem genotypem 4 HCV
Badanie HPC3011 (RESTORE)*

Jest to trwające, otwarte, jednoramienne badanie fazy 3 u pacjentów z zakażeniem genotypem HCV 4 wcześniej nieleczonych lub z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryną (w tym pacjenci z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub jej brakiem). Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z wcześniejszym nawrotem otrzymywali raz na dobę dawkę 150 mg symeprewiru plus peginterferon alfa-2a i rybawirynę przez 12 tygodni, a następnie przez 12 lub 36 tygodni peginterferon alfa-2a i rybawirynę zgodnie ze zdefiniowanymi w protokole kryteriami RGT. Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi (częściowa odpowiedź lub jej brak) otrzymywali raz na dobę dawkę 150 mg symeprewiru plus peginterferon alfa-2a i rybawirynę przez 12 tygodni, a następnie przez 36 tygodni peginterferon alfa-2a i rybawirynę.

Włączonych 107 pacjentów z genotypem 4 HCV miało medianę wieku 49 lat (zakres: 27 do 69 lat; 5% powyżej 65 lat); 79% było mężczyzn; 72% było rasy białej, 28% rasy czarnej lub Afroamerykanów, 7% rasy latynoskiej; 14% miało BMI ≥ 30 kg/m² pc.; 60% miało wiramię RNA HCV $> 800\,000$ j.m./ml; 57% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F0, F1 lub F2, 14% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F3, a 29% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F4; 8% miało genotyp *IL28B* CC, 58% genotyp *IL28B* CT, a 35% genotyp *IL28B* TT; 42% miało genotyp 4a HCV, a 24% genotyp 4d HCV; żaden z pacjentów nie miał polimorfizmu Q80K w punkcie początkowym; 33% (n=35) było pacjentów z wcześniej nieleczonym HCV, 21% (n=22) pacjentów z wcześniejszym nawrotem, 9% (n=10) pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią, a 37% (n=40) pacjentów z wcześniejszym brakiem odpowiedzi.

W czasie analizy tego trwającego badania, 92% pacjentów (n=98) ukończyło leczenie symeprewirem, a 62% pacjentów (31 pacjentów wcześniej nieleczonych, 20 z wcześniejszym nawrotem, 5 z wcześniejszą częściową odpowiedzią i 10 z wcześniejszym brakiem odpowiedzi) zakończyło całą terapię. Trzech pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią (30%) i 12 z wcześniejszym brakiem odpowiedzi (30%) nadal kontynuuje leczenie. U pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi oceny SVR12, całkowity odsetek SVR12 wyniósł 85% (52/61); odsetki SVR12 wyniosły 88% (28/32) u nieleczonych wcześniej pacjentów, 91% u pacjentów z wcześniejszym nawrotem (19/21), 33% (1/3) u pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią i 80% (4/5) u pacjentów z wcześniejszym brakiem odpowiedzi. U nieleczonych wcześniej pacjentów lub u pacjentów z wcześniejszym nawrotem spełniających zdefiniowane w protokole kryteria RGT i otrzymujących terapię 24-tygodniową, odsetki SVR4 i SVR12 wyniosły odpowiednio 96% (49/51) i 92% (47/51). Odsetki wystąpienia przełomów wirusologicznych wyniosły 24% (11/45), 20% (5/25) i 11% (4/36) u pacjentów z genotypem 4a, 4d i 4/innym. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych różnic częstości wystąpienia przełomów wirusologicznych.

*Skuteczność u dorosłych z genotypem 1 HCV leczonych schematem bez interferonu
Badanie HPC2002 (COSMOS)*

To otwarte, randomizowane badanie fazy 2a przeprowadzono, by ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii 12 lub 24 tygodniowych symeprewirem (150 mg raz na dobę) w skojarzeniu z sofosbuwirem (400 mg raz na dobę) z rybawiryną lub bez rybawiryny, u pacjentów z genotypem 1 HCV, którzy wcześniej nie reagowali na leczenie z punktacją zwłóknienia wątroby METAVIR F0-F2 (kohorta 1), lub nie byli wcześniej leczeni lub wcześniej nie reagowali na leczenie z punktacją zwłóknienia wątroby METAVIR F3-F4 i wyrównaną czynnością wątroby (kohorta 2).

Włączonych 80 pacjentów bez zaawansowanego zwłóknienia wątroby w kohorcie 1 miało medianę wieku 56 lat (zakres: 27 do 70 lat; 8% w wieku powyżej 65 lat); 61% było mężczyzn; 71% było rasy białej, 29% rasy czarnej lub Afroamerykanów; 30% miało BMI ≥ 30 kg/m² pc.; 98% miało wiramię RNA HCV > 800 000 j.m./ml; 41% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F0 lub F1, a 59% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F2; 78% miało genotyp 1a HCV, a pozostali pacjenci genotyp 1b HCV; 39% pacjentów z całej populacji i 50% pacjentów z genotypem 1a miało polimorfizm Q80K w punkcie początkowym; 6% miało genotyp *IL28B* CC, 70% genotyp *IL28B* CT a 24% genotyp *IL28B* TT. Wszyscy pacjenci nie reagowali na wcześniejszą terapię peginterferonem alfa i rybawiryną.

Włączonych 87 pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby w kohorcie 2 miało medianę wieku 58 lat (zakres: 28 do 70 lat; 3% ponad 65 lat); 67% było mężczyzn; 91% było rasy białej, 9% rasy czarnej lub Afroamerykanów; 44% miało BMI ≥ 30 kg/m² pc.; 84% miało wiramię RNA HCV > 800 000 j.m./ml; 53% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F3, a 47% miało zwłóknienie w skali METAVIR stopnia F4 (marskość); 78% miało genotyp 1a HCV, a 22% genotyp 1b; 31% pacjentów z całej populacji i 40% pacjentów z genotypem 1a miało polimorfizm Q80K w punkcie początkowym; 21% miało genotyp *IL28B* CC, 56% genotyp *IL28B* CT, a 23% genotyp *IL28B* TT. 54% pacjentów nie reagowało na wcześniejszą terapię peginterferonem alfa i rybawiryną, a 46% nie było wcześniej leczonych.

W obu kohortach żaden z pacjentów z grup 12-tygodniowych nie przerwał leczenia z powodu działania niepożądanego. W grupach 24-tygodniowych, odsetki pacjentów którzy odstawiли leczenie z powodu działania niepożądanego wyniosły odpowiednio 3% i 2% w kohorcie 1 i 2.

Tabela 17 pokazuje odsetki odpowiedzi u pacjentów, którzy wcześniej nie reagowali na leczenie w kohorcie 1 i którzy nie byli wcześniej leczeni lub wcześniej nie reagowali na leczenie w kohorcie 2.

Tabela 17: Wyniki leczenia u dorosłych pacjentów z genotypem 1 HCV, którzy wcześniej nie reagowali na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną lub nie byli wcześniej leczeni, otrzymujący przez 12 tygodni symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny (badanie HPC2002; zestaw analiz ITT)

Wynik leczenia	Kohorta 1 (wcześniejszy brak odpowiedzi; zwłóknienie w skali METAVIR F0-F2)		Kohorta 2 (wcześniej nieleczeni i z wcześniejszym brakiem odpowiedzi; zwłóknienie w skali METAVIR F3-F4)	
	symeprewir + sofosbuwir + rybawiryna 12 tygodni % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir 12 tygodni % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir + rybawiryna 12 tygodni % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir 12 tygodni % (n/N)
SVR12	96% (26/27)	93% (13/14)	93% (25/27)	93% (13/14)
Wynik u pacjentów bez SVR12				
Niepowodzenie w trakcie leczenia ¹	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)
Nawrót wirusologiczny ²	4% (1/27)	7% (1/14)	7% (2/27)	7% (1/14)
Brak SVR12 ³	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)

150 mg symeprewiru raz na dobę przez 12 tygodni z sofosbuwirem 400 mg raz na dobę z rybawiryną lub bez rybawiryny. SVR12: trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po planowym EOT.

¹ Niepowodzenie w trakcie leczenia definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzonym wykrywalnym RNA HCV podczas EOT (w tym również pacjenci spełniający zdefiniowane w protokole zasady przerywania leczenia).

² Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono z mianownikiem pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV podczas EOT oraz z co najmniej jedną oceną RNA HCV podczas okresu obserwacji.

³ Pacjenci bez dostępnych danych w punkcie oceny SVR.

Całkowite odsetki SVR12 u pacjentów otrzymujących przez 12 tygodni symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny wyniosły odpowiednio 95% (39/41) i 93% (38/41) w

kochorcie 1 i 2, a 94% (77/82) w obu kohortach. Status wcześniejszego leczenia i zastosowanie rybawiryny nie miały wpływu na wynik.

W Kohorcie 1, odsetki SVR12 w grupach leczonych przez 24 tygodnie wyniosły 79% (19/24) w grupie otrzymującej symeprewir z sofosbuwirem i z rybawiryną i 93% (14/15) w grupie otrzymującej symeprewir z sofosbuwirem bez rybawiryny. W Kohorcie 2, odsetki SVR12 w grupach leczonych przez 24 tygodnie wyniosły 93% (28/30) w grupie otrzymującej symeprewir z sofosbuwirem i z rybawiryną i 100% (16/16) w grupie otrzymującej symeprewir z sofosbuwirem bez rybawiryny. Łącznie zgłoszono 6 przypadków nawrotów wirusologicznych (6/162, 4%): 4 wystąpiły u pacjentów z genotypem 1a HCV z początkowym polimorfizmem Q80K (3 w Kohorcie 1 i 1 w Kohorcie 2), 2 wystąpiły u pacjentów z genotypem 1a HCV bez polimorfizmu Q80K.

Tabela 18 pokazuje odsetki SVR12 w zależności od genotypu/podtypu HCV oraz początkowego polimorfizmu Q80K.

Tabela 18: Odsetki odpowiedzi SVR12 u dorosłych pacjentów z genotypem 1 HCV, którzy wcześniej nie reagowali na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną lub nie byli wcześniej leczeni w zależności od genotypu/podtypu HCV oraz początkowego polimorfizmu Q80K (badanie HPC2002; zestaw analiz ITT)

Podgrupa	Kohorta 1 (wcześniejszy brak odpowiedzi; zwłóknienie w skali METAVIR F0-F2)		Kohorta 2 (wcześniej nieleczeni i wcześniejszy brak odpowiedzi; zwłóknienie w skali METAVIR F3-F4)	
	symeprewir + sofosbuwir + rybawiryna 12 tygodni % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir 12 tygodni % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir + rybawiryna 12 tygodni % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir 12 tygodni % (n/N)
Genotyp 1a	95% (20/21)	90% (9/10)	91% (20/22)	91% (10/11)
Q80K	89% (8/9)	83% (5/6)	88% (7/8)	100% (3/3)
bez Q80K	100% (12/12)	100% (4/4)	93% (13/14)	100% (7/7)
Genotyp 1b	100% (6/6)	100% (4/4)	100% (5/5)	100% (3/3)

150 mg symeprewiru raz na dobę przez 12 tygodni z sofosbuwirem 400 mg raz na dobę z rybawiryną lub bez rybawiryny. SVR12: trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po planowym EOT.

Badanie kliniczne oceniające wpływ na odstęp QT

Wpływ symeprewiru w dawkach 150 mg raz na dobę i 350 mg raz na dobę przez 7 dni na odstęp QT badano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z kontrolą placebo i pozytywną kontrolą (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę), 4-krotnym krzyżowym badaniu u 60 zdrowych osób. Nie stwierdzono istotnych zmian odstępu QTc zarówno w zalecanej dawce 150 mg raz na dobę lub dawce większej od terapeutycznej 350 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań symeprewiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do mniej niż 18 lat w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne symeprewiru oceniano u zdrowych dorosłych osób oraz u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV. Ekspozycja na symeprewir w osoczu (AUC) u pacjentów z zakażeniem HCV była około 2 do 3 razy większa niż u zdrowych osób. Osoczowe C_{max} i AUC symeprewiru były podobne podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu z podawaniem samego symeprewiru.

Wchłanianie

Całkowita średnia biodostępność symeprewiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg symeprewiru razem z pokarmem wynosi 62%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest zwykle osiągnięte w ciągu 4 do 6 godzin od podania dawki.

Badania *in vitro* na ludzkich komórkach Caco-2 wykazały, że symeprewir jest substratem P-gp.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

W porównaniu do podawania bez pokarmu, podawanie symeprewiru z pokarmem zdrowym osobom zwiększało AUC o 61% po bogatym w tłuszcze, wysokokalorycznym (928 kcal) oraz o 69% po normalno- kalorycznym (533 kcal) śniadaniu, oraz opóźniało wchłanianie o odpowiednio 1 godzinę lub 1,5 godziny.

Symeprewir musi być przyjmowany z jedzeniem (patrz punkt 4.2). Rodzaj pokarmu nie ma wpływu na ekspozycję na symeprewir.

Dystrybucja

Symeprewir wiąże się z białkami osocza w znacznym stopniu (> 99,9%), głównie z albuminami i w mniejszym stopniu z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Wiązanie z białkami osocza nie zmienia się znacząco u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

Symeprewir jest metabolizowany w wątrobie. Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że symeprewir ulega głównie metabolizmowi oksydacyjnemu w układzie cytochromów CYP3A4. Nie można wykluczyć udziału CYP2C8 i CYP2C19.

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 znacząco zwiększają ekspozycję na symeprewir w osoczu, a umiarkowane i silne induktory CYP3A4 znacząco zmniejszają ekspozycję na symeprewir w osoczu. Symeprewir nie indukuje aktywności CYP1A2 lub CYP3A4 w warunkach *in vitro*. Symeprewir nie jest istotnym klinicznie inhibitorem aktywności enzymu katepsyny A.

Badania *in vitro* wykazały, że symeprewir jest substratem transporterów lekowych glikoproteiny-P (P-gp), MRP2, OATP1B1, OATP2B1 i OATP1B3. Symeprewir hamuje transportery wychwyty OATP1B1 i NTCP oraz transportery effluxu P-gp/MDR1, MRP2 i BSEP. OATP1B1 i MRP2 uczestniczą w transporcie bilirubiny do i z hepatocytów. Nie badano w warunkach *in vitro* profilu symeprewiru hamującego aktywności BCRP, OATP1B3 i OCT2.

Po pojedynczym podaniu doustnym 200 mg ¹⁴C-symeprewiru zdrowym osobom, większość promieniotwórczości w osoczu (do 98%) przypisano niezmienionemu leкови, a niewielka część promieniotwórczości w osoczu była związana z jego metabolitami (żadnym z głównych metabolitów). Metabolity wykryte w kale powstały w wyniku oksydacji w części makrocyklicznej lub w części aromatycznej lub w obu oraz w wyniku O-demetylacji, a następnie oksydacji.

Eliminacja

Eliminacja symeprewiru przebiega na drodze wydzielania z żółcią. Klirens nerkowy odgrywa nieistotną rolę w jego wydalaniu. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg ¹⁴C-symeprewiru zdrowym osobom, około 91% całkowitej promieniotwórczości wykryto w kale. Mniej niż 1% podanej dawki wykryto w moczu. Niezmieniony symeprewir w kale stanowił około 31% podanej dawki.

Końcowy okres półtrwania eliminacji symeprewiru wynosił od 10 do 13 godzin u zdrowych osób i 41 godzin u pacjentów z zakażeniem HCV, którzy otrzymywali 200 mg symeprewiru.

Liniowość lub nieliniowość

C_{max} w osoczu i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) zwiększało się bardziej niż proporcjonalnie do dawki po wielokrotnym podaniu dawek od 75 mg do 200 mg raz na dobę, z kumulacją występującą po podaniu wielokrotnym. Stan stacjonarny był osiągnięty po 7 dniach dawkowania raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania symeprewiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Wiek (18-73 lat) nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej (n=21, wiek powyżej 65 lat) u zakażonych HCV pacjentów leczonych symeprewirem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie nerkowe symeprewiru jest nieistotne. Dlatego nie oczekuje się, by zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na symeprewir.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością nerek (sklasyfikowanymi wg reguły *Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]* eGFR; eGFR \geq 80 ml/min), średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było o 62% większe w 90% przedziale ufności o 27% mniejsze do 3,6-razy większe niż u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min). Ponieważ ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania symeprewiru tym pacjentom (patrz punkt 4.2)

Ponieważ symeprewir wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, by mógłby być usunięty za pomocą dializy.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Symprewir jest głównie metabolizowany w wątrobie.

Ekspozycja na symeprewir w osoczu u zakażonych HCV pacjentów była około 2 do 3 razy większa niż u zdrowych osób.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością wątroby, średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było 2,4 razy większe u niezakażonych HCV osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) i 5,2 razy większe u niezakażonych HCV osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby; nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności symeprewiru u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh), dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci. Płeć nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała lub indeksu masy ciała. Te właściwości nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę na podstawie populacyjnej

analizy farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Rasa

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od rasy.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ekspozycja na symeprewir była porównywalna u pacjentów rasy białej oraz czarnej/Afroamerykanów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W badaniach fazy 3 u pacjentów z HCV leczonych dawką 150 mg symeprewiru raz na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, zakres ekspozycji w osoczu na symeprewir u pacjentów rasy azjatyckiej mieścił się w zakresie stwierdzanym dla pacjentów rasy nieazjatyckiej. Jednakże, średnia ekspozycja w osoczu na symeprewir u tych pacjentów (n=14) była 3,4 razy większa niż w zbiorczej populacji z fazy 3 badań. Na podstawie ograniczonych danych, należy rozważyć ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem stosowania symeprewiru u pacjentów z Azji Wschodniej.

Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV-1

Parametry farmakokinetyczne symeprewiru były porównywalne u pacjentów z genotypem 1 HCV z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 lub bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki symeprewiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U gryzoni symeprewir działał toksycznie na wątrobę, trzustkę i przewód pokarmowy. Dawkowanie u zwierząt powodowało podobną (psy) lub mniejszą (szczury) ekspozycję jak stwierdzana u ludzi stosujących zalecaną dawkę 150 mg raz na dobę. U psów, podawanie symeprewiru było związane z odwracalną wieloogniskową martwicą komórek wątroby ze zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i (lub) stężenia bilirubiny. Ten wpływ stwierdzano po większych ekspozycjach odłoustrojowych (11 razy) niż występujące u ludzi stosujących zalecaną dawkę 150 mg raz na dobę.

Symeprewir *in vitro* działał lekko drażniąco na oczy. *In vitro*, symeprewir indukował odpowiedź fototoksyczną na fibroblasty BALB/c 3T3 po ekspozycji na UVA, przy nieobecności lub obecności dodatkowych białek. Symeprewir nie podrażniał skóry u królików i jest mało prawdopodobne, by wywoływał uwrażliwienie skóry.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działań niepożądanych symeprewiru na czynności życiowe (serce, układ oddechowy czy ośrodkowy układ nerwowy).

Rakotwórczość i mutageneza

Symeprewir nie wykazywał właściwości genotoksycznych w zestawie testów *in vitro* i *in vivo*. Nie badano działania rakotwórczego symeprewiru.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Badania przeprowadzone na szczurach nie wykazały istotnego wpływu na płodność, rozwój zarodka i płodu oraz rozwój przed- i po urodzeniu żadnej z badanych dawek (odpowiadających ogólnoustrojowej ekspozycji u szczurów podobnej lub mniejszej niż stwierdzanej u ludzi w zalecanej dawce 150 mg raz na dobę). U myszy stwierdzono dodatkowe żebra i opóźnione kostnienie po ekspozycji 4 razy większej niż ekspozycja stwierdzana u ludzi stosujących zalecaną dawkę 150 mg raz na dobę.

U ciężarnych szczurów, stężenia symeprewiru w łożysku, wątrobie płodu i u płodzie były mniejsze w porównaniu do stwierdzanych we krwi. Podczas podawania karmiącym samicom szczurów, symeprewir był wykrywany w osoczu osesków z powodu wydzielania symeprewiru do mleka.

Ocena wpływu na środowisko (ERA)

Symeprewir jest sklasyfikowany jako PBT (trwała, kumulująca się i toksyczna) substancja (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna

Kapsułka

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz czarny

Szelak (E904)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry z chlorku poliwinylu/polietylenu/chlorku poliwinylidenu (PVC/PE/PVDC) i aluminium zawierające 7 kapsułek.

Opakowania zawierające 7 lub 28 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OLYSIO 150 mg kapsułki twarde
symeprewir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera symeprewir sodu, co odpowiada 150 mg symeprewiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwanie: Należy zapoznać się z treścią ulotki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

olysio 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OLYSIO 150 mg kapsułki
symeprewir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

OLYSIO 150 mg kapsułki twarde symeprewir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek OLYSIO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OLYSIO
3. Jak stosować lek OLYSIO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OLYSIO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OLYSIO i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek OLYSIO

- Lek OLYSIO zawiera substancję czynną ‘symeprewir’. Działa ona na wirusa, który wywołuje wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C).
- lek OLYSIO nie może być stosowany sam. OLYSIO musi zawsze być stosowany jako część leczenia razem z innymi lekami do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C. Dlatego ważne jest, by pacjent przeczytał także ulotki dołączone do opakowań tych pozostałych leków przed rozpoczęciem przyjmowania leku OLYSIO. W razie jakichkolwiek dodatkowych wątpliwości dotyczących któregośkolwiek z leków należy zapytać lekarza lub farmaceutę.

W jakim celu stosuje się lek OLYSIO

Lek OLYSIO stosuje się z innymi lekami w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych.

Jak działa lek OLYSIO

Lek OLYSIO pomaga zwalczać zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C) poprzez hamowanie rozmnażania się wirusa HCV. Gdy jest stosowany razem z innymi lekami do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, lek OLYSIO pomaga w całkowitym usunięciu wirusa HCV z organizmu pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OLYSIO

Kiedy nie stosować leku OLYSIO:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na symeprewir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie należy przyjmować leku OLYSIO jeśli powyższa sytuacja dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku OLYSIO.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku OLYSIO należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą wszelkie dolegliwości, które występują u pacjenta, a szczególnie jeśli:

- pacjent ma wirusowe zapalenie wątroby typu C, które nie jest „genotypu 1” lub „genotypu 4”
- pacjent przyjmował lub aktualnie przyjmuje leki przeciw HCV zwane ‘telaprewir’ lub ‘boceprewir’
- pacjent ma jakąkolwiek inną chorobę wątroby oprócz WZW C
- pacjent ma zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (WZW B)
- pacjent miał lub ma planowane przeszczepienie narządu
- pacjent ma pochodzenie wschodnioazjatyckie.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku OLYSIO.

Nadwrażliwość na światło słoneczne

Podczas przyjmowania leku OLYSIO pacjent może być bardziej wrażliwy na światło słoneczne (patrz punkt 4 działania niepożądane).

Podczas stosowania leku OLYSIO, należy stosować odpowiednie zabezpieczenie przed słońcem (np. kapelusz, okulary i krem z filtrem). W szczególności należy unikać intensywnej lub długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne (w tym solariów).

W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Wysypka

Podczas przyjmowania leku OLYSIO u pacjenta może wystąpić wysypka. Wysypka może być ciężka. W razie wystąpienia wysypki podczas leczenia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Badania krwi

Lekarz zaleci badania krwi przed rozpoczęciem i regularnie w czasie trwania leczenia.

Badania krwi będą wykonywane, by lekarz mógł:

- kontrolować, czy leczenie jest skuteczne
- zdecydować, jak długo pacjent powinien przyjmować lek OLYSIO i inne leki stosowane w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Dzieci i młodzież

Leku OLYSIO nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak badań w tej grupie wiekowej.

OLYSIO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. OLYSIO może wpływać na inne leki lub inne leki mogą wpływać na OLYSIO.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniżej wymienionych leków:

Lek (substancja czynna)	Zastosowanie leku
amiodaron, digoksyna, dyzopiramid, flekainid, meksyletyna, propafenon lub chinidyna (przyjmowane doustnie)	leczenie zaburzeń rytmu serca
klarytromycyna, erytromycyna (doustnie lub we wstrzyknięciach) lub telitromycyna	leczenie zakażeń bakteryjnych
warfaryna	zapobieganie zakrzepom krwi

karbamazepina, oksykabazepina, fenobarbital lub fenytoina	zapobieganie napadom drgawkowym
astemizol lub terfenadyna	leczenie alergii
itakonazol, flukonazol, ketokonazol, pozakonazol lub worykonazol (przyjmowane doustnie lub we wstrzyknięciach)	leczenie zakażeń grzybiczych
ryfabutyna, ryfampicyna lub ryfapentyna	leczenie zakażeń gruźliczych
amlodypina, beprydyl, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, nizoldypina lub werapamil (przyjmowane doustnie)	leczenie nadciśnienia tętniczego
deksametazon (podawany we wstrzyknięciach lub doustnie)	leczenie astmy lub stanów zapalnych i chorób autoimmunologicznych
cyzapryd	leczenie zaburzeń czynności żołądka
ziele ostropestu plamistego (lek ziołowy)	stosowanie w chorobach wątroby
ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>), lek ziołowy	stosowanie w stanach lękowych lub depresji
kobicystat	lek zwiększający stężenia niektórych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV
atazanawir, darunawir, delawirdyna, efawirenz, etrawiryna, fosamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, newirapina, rytonawir, sakwinawir lub typranawir	leczenie zakażeń HIV
atorwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna	leki zmniejszające stężenie cholesterolu
cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus	hamowanie układu odpornościowego lub zapobieganie odrzuceniu po przeszczepieniu narządu
syldenafil lub tadalafil	leczenie nadciśnienia płucnego
midazolam lub triazolam (podawany doustnie)	ułatwienie zasypiania lub zmniejszenie lęku

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku OLYSIO.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku OLYSIO, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Jeśli lek OLYSIO jest stosowany razem z rybawiryną, należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania rybawiryny by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących ciąży. Rybawiryna może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

- **Pacjentka nie może być w ciąży podczas leczenia oraz przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia.**
- **Partnerka pacjenta nie może być w ciąży podczas leczenia oraz przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia.**

W razie zajścia w ciążę w tym czasie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Antykoncepcja

Kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania leku OLYSIO.

Gdy lek OLYSIO jest stosowany z rybawiryną należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania rybawiryny, by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących antykoncepcji. Pacjenci, pacjentki i ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku OLYSIO. Jest to ważne, gdyż nie wiadomo, czy symeprewir przenika do mleka ludzkiego. Lekarz poradzi pacjentce, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku OLYSIO podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Skojarzone leczenie lekiem OLYSIO z innymi lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent czuje, że może zemdleć lub ma zaburzenia widzenia. Należy przeczytać ulotki dołączone do opakowań tych leków, by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek OLYSIO zawiera laktozę

Lek OLYSIO zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek OLYSIO

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek OLYSIO musi być przyjmowany jako część leczenia razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Lek OLYSIO stosuje się przez 12 tygodni, lecz może być konieczne dłuższe przyjmowanie innych leków, zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy przeczytać ulotki dołączone do opakowań tych leków, by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących dawkowania i właściwego stosowania.

Jak stosować

- Zalecana dawka leku OLYSIO to jedna kapsułka (150 miligramów) raz na dobę.
- Dni tygodnia wydrukowano na pasku blistra – by ułatwić pamiętanie o zażyciu kapsułki.
- Należy starać się przyjmować lek OLYSIO o tej samej porze każdego dnia.
- Zawsze należy przyjmować lek OLYSIO z jedzeniem. Rodzaj jedzenia nie jest ważny.
- Lek należy przyjmować doustnie.
- Należy połykać kapsułkę w całości.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku OLYSIO

Jeśli pacjent zażyje większą niż zalecana dawkę leku OLYSIO, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku OLYSIO

- Jeśli pozostało więcej niż 12 godzin do następnej dawki, należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę z jedzeniem. Następnie kontynuować stosowanie leku OLYSIO według dotychczasowego schematu.
- Jeśli pozostało mniej niż 12 godzin do następnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następnie przyjąć kolejną dawkę leku OLYSIO według dotychczasowego schematu.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy przerywać przyjmowania leku OLYSIO

Nie należy przerywać przyjmowania leku OLYSIO, chyba że tak zaleci lekarz. Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie leku, lek może nie działać właściwie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, OLYSIO może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania tego leku w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób:

- nudności,
- świąd skóry,
- wysypka,
- duszność.

Często: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób:

- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (barwnik wytwarzany przez wątrobę),
- nadwrażliwość na światło słoneczne,
- zaparcie.

Należy przeczytać ulotki dołączone do opakowań innych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, by dowiedzieć się o działaniach niepożądanych dotyczących tych leków.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek OLYSIO

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Ten lek może stanowić zagrożenie dla środowiska. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek OLYSIO

- Substancją czynną leku jest symeprewir. Każda kapsułka zawiera symeprewir sodu, co odpowiada 150 mg symeprewiru.
- Pozostałe składniki to: sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172) i szelak (E904).

Jak wygląda lek OLYSIO i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde są barwy białej z wydrukowanym czarnym napisem ‘TMC435 150’.

Lek OLYSIO jest dostarczany w blistrach po 7 kapsułek. Na pasku blistra wydrukowano dni tygodnia.

Lek OLYSIO jest dostępny w opakowaniach zawierających 7 kapsułek (1 blister) lub 28 kapsułek (4 blistry).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.