

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLYSIO 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene simeprevir sodico equivalente a 150 mg di simeprevir.

Eccipiente con effetti noti: ogni capsula contiene 78,4 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Capsula di gelatina bianca lunga circa 22 mm, contrassegnata con la sigla "TMC435 150" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

OLYSIO, in associazione ad altri medicinali, è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, CHC) in pazienti adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con OLYSIO deve essere avviato e monitorato da un medico esperto nella gestione della CHC.

Posologia

La dose raccomandata di OLYSIO è di una capsula da 150 mg una volta al giorno, da assumere con il cibo.

OLYSIO deve essere usato in associazione ad altri medicinali per il trattamento della CHC (vedere paragrafo 5.1). Quando si prende in considerazione il trattamento con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con HCV di genotipo 1a, il paziente deve essere sottoposto a test per valutare la presenza del virus con polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento anche ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con OLYSIO.

I medicinali co-somministrati raccomandati e la durata del trattamento della terapia di associazione con OLYSIO sono riportati nelle tabelle 1 e 2.

Tabella 1: Durata raccomandata del trattamento della terapia di OLYSIO in associazione con sofosbuvir con o senza ribavirina in pazienti con HCV di genotipo 1 o 4

Popolazione pazienti	Durata del trattamento
Pazienti senza cirrosi	12 settimane OLYSIO + sofosbuvir
Pazienti con cirrosi ¹	24 settimane OLYSIO + sofosbuvir o 12 settimane OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin ² 12 settimane OLYSIO + sofosbuvir (senza ribavirina) possono essere considerate in pazienti ritenuti a basso rischio per la progressione clinica della malattia e che hanno opzioni successive di ritrattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

¹ In pazienti infetti da HCV di genotipo 1a con cirrosi, può essere considerato il test per la presenza del polimorfismo Q80K prima dell'inizio della terapia con OLYSIO in combinazione con sofosbuvir (vedere paragrafo 4.4).

² La dose giornaliera di ribavirina è basata sul peso (< 75 kg = 1,000 mg e ≥ 75 kg = 1,200 mg) e somministrata per via Orale insieme al cibo in due dosi divise ; fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

Tabella 2: Durata raccomandata del trattamento della terapia di OLYSIO in associazione con peginterferone alfa e ribavirina¹ in pazienti con HCV di genotipo 1 o 4

Popolazione di pazienti ²	Durata del trattamento
Pazienti naïve al trattamento e precedentemente recidivanti	
con o senza cirrosi, che non sono co-infetti con HIV	24 settimane ³ Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina e somministrato per 12 settimane, seguito da ulteriori 12 settimane di peginterferone alfa e ribavirina.
senza cirrosi, che sono co-infetti con HIV	
con cirrosi, che sono co-infetti con HIV	48 settimane ³ Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina e somministrato per 12 settimane, seguito da ulteriori 36 settimane di peginterferone alfa e ribavirina.
Pazienti precedentemente non responder (inclusi soggetti con risposta parziale o nulla) ²	
con o senza cirrosi, che sono o non sono co-infetti con HIV.	48 settimane ³ Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina e somministrato per 12 settimane, seguito da ulteriori 36 settimane di peginterferone alfa e ribavirina.

¹ Quando si prende in considerazione il trattamento con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con HCV di genotipo 1a, prima di iniziare il trattamento deve essere eseguito il test per il polimorfismo NS3 Q80K (vedere paragrafo 4.4).

² A seguito di un precedente trattamento con interferone (pegilato o non-pegilato), con o senza ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

³ Durata raccomandata del trattamento a condizione che il paziente non soddisfi un criterio per l'interruzione (vedere tabella 3).

Fare riferimento alla tabella 3 per le regole sull'interruzione del trattamento in base ai livelli di HCV RNA alle settimane 4, 12 e 24 per i pazienti che ricevono il trattamento con OLYSIO, peginterferone alfa e ribavirina.

*Interruzione del trattamento nei pazienti con risposta virologica inadeguata.
OLYSIO in combinazione con sofosbuvir*

Non ci sono regole di interruzione del trattamento su base virologica, che si applicano ad OLYSIO in associazione a sofosbuvir.

OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

È improbabile che i pazienti che presentano una risposta virologica inadeguata in corso di trattamento raggiungano in seguito una risposta virologica prolungata (*Sustained Virologic Response, SVR*), di conseguenza in tali pazienti si raccomanda l'interruzione del trattamento. Le soglie di HCV RNA tali da richiedere l'interruzione del trattamento (ossia le regole per l'interruzione del trattamento) sono presentate nella tabella 3.

Tabella 3: Regole per l'interruzione del trattamento in pazienti con risposta virologica inadeguata in corso di trattamento con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

HCV RNA	Azione
Settimana di trattamento 4: ≥ 25 UI/mL	Interrompere OLYSIO, peginterferone alfa e ribavirina
Settimana di trattamento 12: ≥ 25 UI/mL ¹	Interrompere peginterferone alfa e ribavirina (alla settimana 12 la terapia con OLYSIO è completa)
Settimana di trattamento 24: ≥ 25 UI/mL ¹	Interrompere peginterferone alfa e ribavirina

¹ In caso di HCV RNA ≥ 25 UI/mL in seguito a precedente livello non rilevabile, si raccomanda di ripeterne la valutazione per confermare i livelli di HCV RNA prima di interrompere il trattamento per l'HCV.

Aggiustamento della dose o interruzione del trattamento con OLYSIO

Per impedire il fallimento del trattamento, la dose di OLYSIO non deve essere ridotta e il trattamento non deve essere interrotto. Se il trattamento con OLYSIO viene interrotto a causa di reazioni avverse o di risposta virologica inadeguata in corso di trattamento, la terapia con OLYSIO non deve essere ricominciata.

Aggiustamento della dose o interruzione dell'uso dei medicinali in associazione con OLYSIO per il trattamento della CHC

Nel caso in cui si verificassero reazioni avverse potenzialmente correlate all'uso dei medicinali in associazione con OLYSIO per il trattamento della CHC tali da richiedere un aggiustamento della dose o l'interruzione del trattamento degli stessi, fare riferimento alle istruzioni riportate nei relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Se uno degli altri medicinali usati in associazione con OLYSIO per il trattamento della CHC viene interrotto definitivamente per qualsiasi motivo, anche la somministrazione di OLYSIO deve essere interrotta. Quando la ribavirina è aggiunta all'associazione di OLYSIO e sofosbuvir, ed è necessario interrompere la ribavirina, il trattamento con OLYSIO può essere continuato in associazione a sofosbuvir senza ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

Dose dimenticata

Se una dose di OLYSIO viene dimenticata e il paziente se ne accorge entro 12 ore dall'orario di assunzione abituale, deve assumere la dose di OLYSIO dimenticata appena possibile e a stomaco pieno, e quindi prendere la dose successiva di OLYSIO all'orario di assunzione abituale.

Se una dose di OLYSIO viene dimenticata e il paziente se ne accorge più di 12 ore dopo l'orario di assunzione abituale, non deve assumere la dose di OLYSIO dimenticata, ma deve prendere la dose successiva a stomaco pieno all'orario abituale previsto.

Popolazioni speciali

Anziani (di età superiore ai 65 anni)

Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di OLYSIO in pazienti di età superiore ai 65 anni. Non sono disponibili dati di sicurezza e di efficacia di OLYSIO nei pazienti con età superiore a 75 anni. Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose di OLYSIO (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di OLYSIO nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. È stata osservata una aumentata esposizione a simeprevir negli individui con compromissione renale severa. OLYSIO non è stato studiato nei pazienti con infezione da HCV con compromissione renale severa (*clearance* della creatinina sotto 30 mL/min) o patologia renale allo stadio finale, inclusi i pazienti che richiedono emodialisi. Siccome l'esposizione può essere aumentata nei pazienti con infezione da HCV con compromissione renale severa, si raccomanda cautela quando si prescrive OLYSIO a questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Per l'uso dei medicinali usati in associazione con OLYSIO nei pazienti con compromissione renale, fare riferimento ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di OLYSIO nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A).

OLYSIO non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Etnia

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'etnia (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OLYSIO nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Co-infezione da HCV/virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1)

Nei pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1 non è necessario alcun aggiustamento della dose di OLYSIO (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

OLYSIO in associazione con sofosbuvir: i pazienti co-infetti con HCV/ HIV-1 devono essere trattati per la stessa durata dei pazienti HCV mono-infetti.

OLYSIO in associazione con peginterferone alfa e ribavirina: i pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1, devono essere sottoposti allo stesso regime di trattamento per la stessa durata dei pazienti con mono-infezione da HCV; fanno eccezione i pazienti con co-infezione e affetti da cirrosi, che devono ricevere 36 settimane di trattamento con peginterferone alfa e ribavirina dopo aver completato le 12 settimane di trattamento con OLYSIO, peginterferone alfa e ribavirina (durata totale del trattamento: 48 settimane).

Si rimanda ai paragrafi 4.4 e 4.5 per informazioni sulle relative interazioni con agenti antiretrovirali.

Modo di somministrazione

OLYSIO deve essere assunto per via orale una volta al giorno con il cibo (vedere paragrafo 5.2). Le capsule devono essere deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

L'efficacia di OLYSIO non è stata studiata nei pazienti con HCV di genotipo 2, 3, 5 o 6; pertanto OLYSIO non deve essere usato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

OLYSIO non deve essere somministrato in monoterapia e deve essere prescritto in associazione agli altri medicinali per il trattamento della CHC.

Prima di iniziare la terapia con OLYSIO, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali prescritti insieme ad OLYSIO. Le avvertenze e le precauzioni relative a questi medicinali si applicano anche al trattamento in associazione con OLYSIO.

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di OLYSIO nei pazienti ri-trattati dopo il fallimento di una terapia a base di un inibitore della proteasi NS3-4A del virus HCV (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

Scompenso epatico e insufficienza epatica

Sono stati riportati nell'esperienza post-marketing casi di scompenso epatico e di insufficienza epatica, inclusi casi fatali, nei pazienti trattati con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina e in associazione con sofosbuvir. Anche se il nesso causale è difficile da stabilire a causa della patologia epatica di base avanzata, non può essere escluso un rischio potenziale.

Pertanto, nei pazienti con un alto rischio di scompenso epatico o insufficienza epatica, deve essere monitorata la funzionalità epatica prima e, se clinicamente indicato, durante la terapia di associazione con OLYSIO.

Compromissione epatica

OLYSIO non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C) (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Grave bradicardia e blocco cardiaco

Sono stati osservati casi di bradicardia quando OLYSIO è usato in associazione a sofosbuvir e amiodarone in concomitanza. Il meccanismo non è stato stabilito.

I casi possono potenzialmente mettere in pericolo di vita, pertanto amiodarone deve essere usato nei pazienti in trattamento con OLYSIO in associazione a sofosbuvir solo quando altre terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Se l'uso concomitante di amiodarone è considerato necessario, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti quando iniziano il trattamento con OLYSIO in associazione a sofosbuvir. I pazienti considerati ad alto rischio di bradiaritmia devono essere costantemente monitorati per 48 ore in un ambiente clinico idoneo.

A causa della lunga emivita dell'amiodarone, devono essere opportunamente monitorati anche i pazienti che hanno interrotto da pochi mesi il trattamento con amiodarone e che sono in attesa di iniziare la terapia con OLYSIO in associazione a sofosbuvir.

Tutti i pazienti trattati con OLYSIO in associazione a sofosbuvir più amiodarone con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvisati in merito ai sintomi della bradicardia e del blocco cardiaco e istruiti a rivolgersi con urgenza a un medico qualora tali sintomi dovessero manifestarsi.

Test per il polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento nei pazienti infetti con HCV di genotipo 1a

OLYSIO in combinazione con sofosbuvir

Nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a con cirrosi, può essere considerato il test per la presenza del polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento con OLYSIO in combinazione con sofosbuvir (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a senza cirrosi, l'efficacia di simeprevir in associazione con sofosbuvir alla durata raccomandata del trattamento di 12 settimane non è stata influenzata dalla presenza del polimorfismo NS3 Q80K (vedere paragrafo 5.1).

OLYSIO in associazione con peginterferone alfa e ribavirina

L'efficacia di simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è sostanzialmente ridotta nei pazienti infetti dal virus dell'epatite C di genotipo 1a con il polimorfismo NS3 Q80K al basale rispetto ai pazienti con epatite C di genotipo 1a senza il polimorfismo Q80K (vedere paragrafo 5.1). È fortemente raccomandato il test per la presenza del polimorfismo Q80K nei pazienti con HCV di genotipo 1a quando si prende in considerazione la terapia con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina. Devono essere considerate terapie alternative per i pazienti infetti con HCV genotipo 1a con il polimorfismo Q80K o nel caso in cui il test non sia accessibile.

Co-somministrazione con altri antivirali ad azione diretta contro HCV

OLYSIO deve essere co-somministrato solo con altri antivirali ad azione diretta se i benefici sono considerati superiori ai rischi sulla base dei dati disponibili. Non sono disponibili dati per supportare la co-somministrazione di OLYSIO e telaprevir o boceprevir. È prevedibile che questi inibitori della proteasi dell'HCV causino resistenza crociata perciò la co-somministrazione non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

OLYSIO in associazione a peginterferone alfa-2b

Negli studi clinici, i pazienti randomizzati a simeprevir in associazione a peginterferone alfa-2b e ribavirina hanno ottenuto percentuali di SVR12 numericamente inferiori e hanno anche mostrato *breakthrough virologico* e ricaduta virale più frequentemente rispetto ai pazienti trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza e contraccezione

OLYSIO deve essere usato in gravidanza o in donne in età fertile solo se i benefici giustificano i rischi. Le pazienti in età fertile devono usare una misura contraccettiva efficace (vedere paragrafo 4.6).

Le controindicazioni e le avvertenze relative alla gravidanza e le indicazioni sulla contraccezione applicabili ai medicinali co-somministrati sono valide anche per il trattamento in associazione con OLYSIO.

La ribavirina può causare difetti di nascita e/o morte del feto esposto. Di conseguenza è necessario prestare estrema cura nell'evitare eventuali gravidanze nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner femminili dei pazienti di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6).

Fotosensibilizzazione

Sono state osservate reazioni di fotosensibilizzazione, alcune con conseguente ospedalizzazione, durante la terapia di associazione con OLYSIO (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti del rischio di reazioni di fotosensibilizzazione e sull'importanza dell'uso di misure appropriate per la protezione dai raggi solari come indossare indumenti protettivi e usare la protezione solare durante il trattamento con OLYSIO. Durante il trattamento con OLYSIO, i pazienti devono limitare il più possibile l'esposizione ai raggi solari ed evitare l'uso di dispositivi abbronzanti. Se si verificano reazioni di fotosensibilizzazione deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con OLYSIO e i pazienti devono essere monitorati fino alla risoluzione della reazione.

Rash

Rash è stato osservato nei pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione con OLYSIO (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con rash da lieve a moderato devono essere monitorati per la possibile progressione del rash, incluso lo sviluppo di segni sulle mucose o sintomi sistemici. In caso di grave rash, OLYSIO e gli altri medicinali usati per il trattamento della CHC devono essere interrotti e i pazienti monitorati fino alla risoluzione dei sintomi.

Test di laboratorio durante il trattamento con OLYSIO, peginterferone alfa e ribavirina

I livelli di HCV RNA devono essere monitorati alle settimane 4 e 12 e in base alle esigenze cliniche (vedere le linee guida sulla durata e sull'interruzione del trattamento al paragrafo 4.2). Durante il trattamento si raccomanda l'esecuzione di una rilevazione quantitativa sensibile dell'HCV RNA per il monitoraggio dei livelli di tale parametro.

Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e ribavirina per gli esami di laboratorio richiesti prima del trattamento, durante il trattamento e al termine del trattamento, inclusi i test ematologici, biochimici (tra cui enzimi epatici e bilirubina) e di gravidanza.

Interazioni con altri medicinali

La somministrazione di OLYSIO insieme a sostanze che inducono o inibiscono in misura moderata o potente il citocromo P450 3A (CYP3A4) non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare un'esposizione rispettivamente significativamente minore o maggiore a simeprevir.

Fare riferimento al paragrafo 4.5 per le informazioni sulle interazioni con altri medicinali.

Co-infezione da virus dell'epatite B (HBV)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati segnalati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

La co-somministrazione di OLYSIO con ciclosporina non è raccomandata in quanto quest'ultima porta ad una esposizione significativamente più alta di simeprevir (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti delle capsule di OLYSIO

Le capsule di OLYSIO contengono lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che influenzano l'esposizione a simeprevir

L'enzima primario coinvolto nella bioconversione di simeprevir è CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2) ed è possibile che, attraverso tale enzima, altri medicinali abbiano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di simeprevir. La co-somministrazione di OLYSIO con inibitori moderati o potenti di CYP3A4 può aumentare significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir, mentre la co-somministrazione con induttori moderati o potenti di CYP3A4 può ridurre significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir, riducendone l'efficacia (vedere tabella 4). Di conseguenza, la somministrazione di OLYSIO in concomitanza con sostanze dotate di un'azione moderata o potente di inibizione o induzione di CYP3A4 non è raccomandata.

L'uptake epatico di simeprevir è mediato da OATP1B1/3. Inibitori di OATP1B1/3 come ad esempio eltrombopag o gemfibrozil possono risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.

Medicinali influenzati dall'uso di simeprevir

Simeprevir inibisce lievemente l'attività di CYP1A2 e l'attività di CYP3A4 a livello intestinale, ma non influenza l'attività di CYP3A4 a livello epatico. La co-somministrazione di OLYSIO con medicinali il cui metabolismo primario è eseguito da CYP3A4 può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali sostanze (vedere tabella 4). Simeprevir non influenza CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir inibisce i trasportatori OATP1B1/3, P-gp e BCRP. La co-somministrazione di OLYSIO con medicinali substrati dei trasportatori OATP1B1, P-gp e BCRP può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali sostanze (vedere tabella 4).

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poiché potrebbero verificarsi alterazioni della funzionalità epatica durante il trattamento con OLYSIO.

Tabella delle interazioni

Nella tabella 4 sono elencate le interazioni comprovate e teoriche tra simeprevir e determinati medicinali (è riportato il rapporto tra medie quadratiche minime con intervallo di confidenza al 90% (IC 90%); "↑" indica un aumento, "↓" indica una diminuzione, "↔" indica nessuna variazione). Gli studi di interazione sono stati condotti su soggetti adulti sani trattati con il dosaggio raccomandato di simeprevir, pari a 150 mg una volta al giorno, ad eccezione di dove diversamente specificato.

Tabella 4: Interazioni e dosaggi raccomandati con altri medicinali

Medicinali per area terapeutica	Effetto sui livelli del medicinale Rapporto tra medie quadratiche minime (IC 90%)	Raccomandazioni per la co-somministrazione
ANALETICI		
Caffeina 150 mg	AUC caffeina 1,26 (1,21-1,32) ↑ C _{max} caffeina 1,12 (1,06-1,19) ↔ C _{min} caffeina non studiata	Non è richiesto aggiustamento della dose.
ANTIARITMICI		
Digossina 0,25 mg	AUC digossina 1,39 (1,16-1,67) ↑ C _{max} digossina 1,31 (1,14-1,51) ↑ C _{min} digossina non studiata (inibizione del trasportatore P-gp)	È necessario monitorare le concentrazioni di digossina ed eseguire la titolazione del dosaggio della stessa per ottenere l'effetto clinico desiderato.
Amiodarone	Non studiato. Possono essere ipotizzati lievi aumenti della concentrazione di amiodarone quando viene somministrato per via orale. (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale) Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di amiodarone.	<u>Regime di trattamento che non contiene sofosbuvir:</u> si raccomanda di prestare cautela e di eseguire un monitoraggio terapeutico su amiodarone e/o un monitoraggio clinico (ECG, ecc.) quando viene somministrato per via orale. <u>Regime di trattamento con sofosbuvir:</u> usare solo se non è disponibile una alternativa. Si raccomanda un attento monitoraggio se questo medicinale è somministrato insieme ad OLYSIO in associazione a sofosbuvir (vedere paragrafo 4.4).
Disopiramide Flecainide Mexiletina Propafenone Chinidina	Non studiato. Possono essere ipotizzati lievi aumenti della concentrazione di questi antiaritmici quando vengono somministrati per via orale. (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	Si raccomanda di prestare cautela e di eseguire un monitoraggio terapeutico su questi antiaritmici e/o un monitoraggio clinico (ECG, ecc.) quando questi vengono somministrati per via orale.

ANTICOAGULANTI		
Warfarin e altri antagonisti della vitamina K	Warfarin 10 mg: AUC S-warfarin 1,04 (1,00-1,07) ↔ C _{max} S-warfarin 1,00 (0,94-1,06) ↔ C _{min} S-warfarin non studiata	Sebbene non siano attese variazioni della farmacocinetica di warfarin, si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle potenziali alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con OLYSIO.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbitale Fenitoina	Non studiato. Si ipotizzano diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (potente induzione di CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con questi anticonvulsivanti non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
ANTIDEPRESSIVI		
Escitalopram 10 mg una volta al giorno	AUC escitalopram 1,00 (0,97-1,03) ↔ C _{max} escitalopram 1,03 (0,99-1,07) ↔ C _{min} escitalopram 1,00 (0,95-1,05) ↔ AUC simeprevir 0,75 (0,68-0,83) ↓ C _{max} simeprevir 0,80 (0,71-0,89) ↓ C _{min} simeprevir 0,68 (0,59-0,79) ↓	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
ANTISTAMINICI		
Astemizolo Terfenadina	Non studiato. Astemizolo e terfenadina sono potenzialmente all'origine di aritmie cardiache. Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di questi antistaminici. (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	La co-somministrazione di OLYSIO con astemizolo o terfenadina non è raccomandata.
ANTI-INFETTIVI		
Antibiotici-macrolidi (somministrazione sistemica)		
Azitromicina	Non studiato. Sulla base della via di eliminazione dell'azitromicina, non sono previste interazioni farmacologiche tra azitromicina e simeprevir.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Eritromicina 500 mg tre volte al giorno	AUC eritromicina 1,90 (1,53-2,36) ↑ C _{max} eritromicina 1,59 (1,23-2,05) ↑ C _{min} eritromicina 3,08 (2,54-3,73) ↑ AUC simeprevir 7,47 (6,41-8,70) ↑ C _{max} simeprevir 4,53 (3,91-5,25) ↑ C _{min} simeprevir 12,74 (10,19-15,93) ↑ (inibizione degli enzimi CYP3A4 e del trasportatore P-gp da parte di entrambi eritromicina e simeprevir)	La co-somministrazione di OLYSIO con eritromicina sistemica non è raccomandata.

Claritromicina Telitromicina	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (forte inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con claritromicina o telitromicina non è raccomandata.
Antifungini (somministrazione sistemica)		
Itraconazolo Ketoconazolo* Posaconazolo	Non studiato. Si ipotizzano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (inibizione potente dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con itraconazolo, ketoconazolo o posaconazolo per via sistemica non è raccomandata.
Fluconazolo Voriconazolo	Non studiato. Si ipotizzano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (inibizione da lieve a moderata dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con fluconazolo o voriconazolo per via sistemica non è raccomandata.
Antimicobatterici		
Bedaquilina	Non studiato. Non è prevista una interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Rifampicina ¹ 600 mg una volta al giorno	AUC rifampicina 1,00 (0,93-1,08) ↔ C _{max} rifampicina 0,92 (0,80-1,07) ↔ C _{min} rifampicina non studiata AUC 25-desacetil-rifampicina 1,24 (1,13-1,36) ↑ C _{max} 25-desacetil-rifampicina 1,08 (0,98-1,19) ↔ C _{min} 25-desacetil-rifampicina non studiata AUC simeprevir 0,52 (0,41-0,67) ↓ C _{max} simeprevir 1,31 (1,03-1,66) ↑ C _{min} simeprevir 0,08 (0,06-0,11) ↓ (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con rifampicina non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
Rifabutina Rifapentina	Non studiato. Si ipotizzano diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con rifabutina o rifapentina non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
ANTITUSSIVI		
Destrometorfano (DXM) 30 mg	AUC DXM 1,08 (0,87-1,35) ↑ C _{max} DXM 1,21 (0,93-1,57) ↑ C _{min} DXM non studiata AUC destrorfano 1,09 (1,03-1,15) ↔ C _{max} destrorfano 1,03 (0,93-1,15) ↔ C _{min} destrorfano non studiata	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.

CALCIO-ANTAGONISTI (somministrazione orale)		
Amlodipina Bepridil Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Nisoldipina Verapamil	Non studiato. Si ipotizzano aumenti delle concentrazioni plasmatiche dei calcio-antagonisti somministrati per via orale. (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale e del trasportatore P-gp) Possono verificarsi concentrazioni aumentate di simeprevir a causa della lieve inibizione del CYP3A4 da parte di amlodipina e la moderata inibizione del CYP3A4 da parte di diltiazem e verapamil	Si raccomanda cautela e l'esecuzione del monitoraggio clinico del paziente quando questi calcio-antagonisti vengono somministrati per via orale.
GLUCOCORTICOIDI		
Desametasone (sistemico)	Non studiato. Si ipotizzano riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (moderata induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con il desametasone per via sistemica non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
Budesonide Fluticasone Metilprednisolone Prednisone	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
PRODOTTI GASTROINTESTINALI		
Antiacidi		
Alluminio o magnesio idrossido Calcio carbonato	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Antagonisti dei recettori H₂		
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Procinetici		
Cisapride	Non studiato. Cisapride può potenzialmente causare aritmie cardiache. Sono possibili aumenti delle concentrazioni di cisapride. (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	La co-somministrazione di OLYSIO con cisapride non è raccomandata.
Inibitori della pompa protonica		
Omeprazolo 40 mg	AUC omeprazolo 1,21 (1,00-1,46) ↑ C _{max} omeprazolo 1,14 (0,93-1,39) ↑ C _{min} omeprazolo non studiata	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Dexlansoprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.

MEDICINALI PER HCV		
Antivirali		
Daclatasvir 60 mg una volta al giorno	AUC daclatasvir 1,96 (1,84-2,10) ↑ C _{max} daclatasvir 1,50 (1,39-1,62) ↑ C _{min} daclatasvir 2,68 (2,42-2,98) ↑ AUC simeprevir 1,44 (1,32-1,56) ↑ C _{max} simeprevir 1,39 (1,27-1,52) ↑ C _{min} simeprevir 1,49 (1,33-1,67) ↑	Non è richiesto l'aggiustamento della dose di daclatasvir o OLYSIO.
Ledipasvir ² 90 mg una volta al giorno	AUC ledipasvir 1,75 (1,56-1,96) ↑ C _{max} ledipasvir 1,64 (1,45-1,86) ↑ C _{min} ledipasvir 1,74 (1,55-1,97) ↑ AUC simeprevir 3,05 (2,43-3,84) ↑ C _{max} simeprevir 2,34 (1,95-2,81) ↑ C _{min} simeprevir 4,69 (3,40-6,47) ↑	Non è raccomandata la co-somministrazione di OLYSIO con un medicinale contenente ledipasvir.
Sofosbuvir ³ 400 mg una volta al giorno	AUC sofosbuvir 3,16 (2,25-4,44) ↑ C _{max} sofosbuvir 1,91 (1,26-2,90) ↑ C _{min} sofosbuvir non studiata AUC GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C _{max} GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C _{min} GS-331007 non studiata AUC simeprevir 0,94 (0,67-1,33) ↔ C _{max} simeprevir 0,96 (0,71-1,30) ↔ C _{min} simeprevir non studiata	L'aumento dell'esposizione a sofosbuvir osservato nel sottostudio di farmacocinetica non è stato giudicato cl clinicamente rilevante.
PRODOTTI FITOTERAPICI		
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>)	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con cardo mariano non è raccomandata.
Erba di san Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non studiato. Si ipotizzano riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con prodotti contenenti erba di san Giovanni non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
MEDICINALI PER HIV		
Antiretrovirali – antagonisti di CCR5		
Maraviroc	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione cl clinicamente rilevante tra medicinali.	In caso di co- somministrazione di OLYSIO e maraviroc non è necessario alcun aggiustamento posologico per nessuno dei due medicinali.
Antiretrovirali – inibitori dell'integrasi		
Raltegravir 400 mg 2 volte al giorno	AUC raltegravir 1,08 (0,85-1,38) ↑ C _{max} raltegravir 1,03 (0,78-1,36) C _{min} raltegravir 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC simeprevir 0,89 (0,81-0,98) ↔ C _{max} simeprevir 0,93 (0,85-1,02) C _{min} simeprevir 0,86 (0,75-0,98) ↓	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Dolutegravir	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione cl clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.

Antiretrovirali – inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno	AUC efavirenz 0,90 (0,85-0,95) ↔ C _{max} efavirenz 0,97 (0,89-1,06) ↔ C _{min} efavirenz 0,87 (0,81-0,93) ↔ AUC simeprevir 0,29 (0,26-0,33) ↓ C _{max} simeprevir 0,49 (0,44-0,54) ↓ C _{min} simeprevir 0,09 (0,08-0,12) ↓ (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con efavirenz non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
Rilpivirina 25 mg una volta al giorno	AUC rilpivirina 1,12 (1,05-1,19) ↔ C _{max} rilpivirina 1,04 (0,95-1,13) ↔ C _{min} rilpivirina 1,25 (1,16-1,35) ↑ AUC simeprevir 1,06 (0,94-1,19) ↔ C _{max} simeprevir 1,10 (0,97-1,26) ↑ C _{min} simeprevir 0,96 (0,83-1,11) ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Altri NNRTI (delavirdina, etravirina, nevirapina)	Non studiato. Si ipotizza un'alterazione delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (Induzione [etravirina o nevirapina] o inibizione [delavirdina] dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con delavirdina, etravirina o nevirapina non è raccomandata.
Antiretrovirali – inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (N(t)RTI)		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno	AUC tenofovir 1,18 (1,13-1,24) ↔ C _{max} tenofovir 1,19 (1,10-1,30) ↑ C _{min} tenofovir 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC simeprevir 0,86 (0,76-0,98) ↓ C _{max} simeprevir 0,85 (0,73-0,99) ↓ C _{min} simeprevir 0,93 (0,78-1,11) ↓	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Altri NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, zidovudina)	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Antiretrovirali – inibitori della proteasi (IP)		
Darunavir/ritonavir ⁴ 800/100 mg una volta al giorno	AUC darunavir 1,18 (1,11-1,25) ↑ C _{max} darunavir 1,04 (0,99-1,10) ↔ C _{min} darunavir 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC ritonavir 1,32 (1,25-1,40) ↑ C _{max} ritonavir 1,23 (1,14-1,32) ↑ C _{min} ritonavir 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC simeprevir 2,59 (2,15-3,11) ↑* C _{max} simeprevir 1,79 (1,55-2,06) ↑* C _{min} simeprevir 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + 50 mg di simeprevir rispetto a 150 mg di simeprevir in monoterapia. (forte inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con darunavir/ritonavir non è raccomandata.
Ritonavir ¹ 100 mg due volte al giorno	AUC simeprevir 7,18 (5,63-9,15) ↑ C _{max} simeprevir 4,70 (3,84-5,76) ↑ C _{min} simeprevir 14,35 (10,29-20,01) ↑ (inibizione potente dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con ritonavir non è raccomandata.

Altri PI per il trattamento dell'HIV, potenziati con ritonavir o non potenziati (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)	Non studiato. Si ipotizza un'alterazione delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (induzione o inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con qualsiasi PI per il trattamento dell'HIV, con o senza potenziamento con ritonavir, non è raccomandata.
Medicinali contenenti cobicistat	Non studiato. Si ipotizzano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir. (forte inibizione dell'enzima CYP3A4)	Non è raccomandata la co-somministrazione di OLYSIO con medicinali contenenti cobicistat.
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI		
Rosuvastatina 10 mg	AUC rosuvastatina 2,81 (2,34-3,37) ↑ C _{max} rosuvastatina 3,17 (2,57-3,91) ↑ C _{min} rosuvastatina non studiata (inibizione dei trasportatori OATP1B1/3, BCRP)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di rosuvastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Pitavastatina Pravastatina	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina e pravastatina. (inibizione del trasportatore OATP1B1/3)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di pitavastatina e pravastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Atorvastatina 40 mg	AUC atorvastatina 2,12 (1,72-2,62) ↑ C _{max} atorvastatina 1,70 (1,42-2,04) ↑ C _{min} atorvastatina non studiata AUC 2-OH-atorvastatina 2,29 (2,08-2,52) ↑ C _{max} 2-OH-atorvastatina 1,98 (1,70-2,31) ↑ C _{min} 2-OH-atorvastatina non studiata (inibizione del trasportatore OATP1B1 e/o dell'enzima CYP3A4) Possono verificarsi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa dell'inibizione di OATP1B1 da parte di atorvastatina.	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di atorvastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.

Simvastatina 40 mg	AUC simvastatina 1,51 (1,32-1,73) ↑ C _{max} simvastatina 1,46 (1,17-1,82) ↑ C _{min} simvastatina non studiata AUC della simvastatina acida 1,88 (1,63-2,17) ↑ C _{max} della simvastatina acida 3,03 (2,49-3,69) ↑ C _{min} della simvastatina acida non studiata (inibizione del trasportatore OATP1B1 e/o dell'enzima CYP3A4)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di simvastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Lovastatina	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina. (inibizione del trasportatore OATP1B1 e/o dell'enzima CYP3A4)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di lovastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Fluvastatina	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
Etinilestradiolo e noretindrone 0,035 mg una volta al giorno/ 1 mg una volta al giorno	AUC etinilestradiolo 1,12 (1,05-1,20) ↔ C _{max} etinilestradiolo 1,18 (1,09-1,27) ↑ C _{min} etinilestradiolo 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC noretindrone 1,15 (1,08-1,22) ↔ C _{max} noretindrone 1,06 (0,99-1,14) ↔ C _{min} noretindrone 1,24 (1,13-1,35) ↑	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina 100 mg dose personalizzata per paziente ⁵	AUC ciclosporina 1,19 (1,13-1,26) ↑ C _{max} ciclosporina 1,16 (1,07-1,26) ↑ C _{min} ciclosporina non studiata AUC simeprevir 5,68 (3,58-9,00) ↑ ⁶ C _{max} simeprevir 4,53 (3,05-6,74) ↑ ⁶ C _{min} simeprevir non studiata ⁶ (inibizione di OATP1B1/3, P-gp e CYP3A da parte della ciclosporina)	Non è raccomandata la co-somministrazione di OLYSIO con la ciclosporina.
Tacrolimus 2 mg dose personalizzata per paziente ⁵	AUC tacrolimus 0,83 (0,59-1,16) ↓ C _{max} tacrolimus 0,76 (0,65-0,90) ↓ C _{min} tacrolimus non studiata AUC simeprevir 1,90 (1,37-2,63) ↑ ⁷ C _{max} simeprevir 1,85 (1,40-2,46) ↑ ⁷ C _{min} simeprevir non studiata ⁷ (inibizione di OATP1B1 da parte di tacrolimus)	Non è richiesto l'aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando OLYSIO è co-somministrato con tacrolimus. Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di tacrolimus.
Sirolimus	Non studiato. Possono verificarsi lievi aumenti o diminuzioni delle concentrazioni plasmatiche di sirolimus.	Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di sirolimus.

ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone ⁸ 30-150 mg una volta al giorno, dose personalizzata	AUC R(-) metadone 0,99 (0,91-1,09) ↔ C _{max} R(-) metadone 1,03 (0,97-1,09) ↔ C _{min} R(-) metadone 1,02 (0,93-1,12) ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Buprenorfina Naloxone	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Non studiato. Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione degli inibitori della PDE-5. (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale) Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa della lieve inibizione di OATP1B1 da parte di sildenafil.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di OLYSIO con sildenafil, vardenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile. Può essere necessario un aggiustamento della dose degli inibitori della PDE-5 in caso di co-somministrazione di OLYSIO con sildenafil o tadalafil nell'ambito di una terapia cronica per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Si consiglia di cominciare con il minore dosaggio possibile di inibitori della PDE-5, aumentandolo se necessario ed eseguendo il monitoraggio clinico appropriato.
SEDATIVI/ANSIOLITICI		
Midazolam Orale: 0,075 mg/kg Endovenoso: 0,025 mg/kg	<i>Orale:</i> AUC midazolam 1,45 (1,35-1,57) ↑ C _{max} midazolam 1,31 (1,19-1,45) ↑ C _{min} midazolam non studiata <i>Endovenoso:</i> AUC midazolam 1,10 (0,95-1,26) ↑ C _{max} midazolam 0,78 (0,52-1,17) ↓ C _{min} midazolam non studiata (lieve inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	In caso di somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche di midazolam non risultano alterate, in quanto simeprevir non inibisce l'enzima CYP3A4 epatico. Si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione per via orale di OLYSIO con questo medicinale, in quanto esso presenta un indice terapeutico ridotto.

Triazolam (orale)	Non studiato. Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di triazolam. (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	Si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione per via orale di OLYSIO con questo medicinale, in quanto esso presenta un indice terapeutico ridotto.
STIMOLANTI		
Metilfenidato	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non sono necessari aggiustamenti posologici.

La direzione della freccia (↑ = aumento, ↓ = diminuzione, ↔ = nessuna variazione) per ciascun parametro farmacocinetico si basa sul collocamento dell'intervallo di confidenza al 90% del rapporto fra le medie geometriche all'interno (↔), al di sotto (↓) o al di sopra (↑) dell'intervallo 0,80-1,25.

- 1 Questo studio sulle interazioni è stato eseguito su un dosaggio di simeprevir maggiore di quello raccomandato, valutando l'effetto massimale sul medicinale co-somministrato. Le raccomandazioni sul dosaggio si riferiscono alla dose raccomandata di simeprevir, pari a 150 mg una volta al giorno.
 - 2 L'interazione tra simeprevir e il medicinale è stata valutata in uno studio di farmacocinetica di fase 2 in 20 pazienti con infezione da HCV.
 - 3 Confronto basato su controlli storici. L'interazione tra simeprevir e il medicinale è stata valutata in un sottostudio di farmacocinetica nell'ambito di uno studio di fase 2 su 22 pazienti con infezione da HCV.
 - 4 Il dosaggio di simeprevir in questo studio sull'interazione era di 50 mg quando co-somministrato in combinazione con darunavir/ritonavir, e di 150 mg nel gruppo che riceveva simeprevir in monoterapia.
 - 5 Dose personalizzata per paziente a discrezione del medico, in accordo alla pratica clinica locale.
 - 6 Confronto sulla base dei controlli storici. Dati ottenuti da uno studio di fase 2 in 9 pazienti con HCV dopo trapianto di fegato.
 - 7 Confronto sulla base dei controlli storici. Dati ottenuti da uno studio di fase 2 in 11 pazienti con HCV dopo trapianto di fegato.
 - 8 L'interazione tra simeprevir e il medicinale è stata valutata nell'ambito di uno studio di farmacocinetica su adulti dipendenti da oppioidi e sottoposti a terapia di mantenimento stabile a base di metadone.
- * Ketoconazolo: in attesa di ulteriore classificazione ATC.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati con simeprevir in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). OLYSIO deve essere usato in gravidanza o in donne in età fertile solo se i potenziali benefici superano i rischi. Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace.

Poiché OLYSIO deve essere co-somministrato con altri medicinali per il trattamento della CHC, le controindicazioni e le avvertenze relative a tali medicinali sono applicabili anche al trattamento in associazione con OLYSIO (vedere paragrafo 4.3).

In tutte le specie animali esposte a ribavirina sono stati riscontrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi. È necessario prestare estrema cura nell'evitare eventuali gravidanze nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner femminili dei pazienti di sesso maschile. Le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili e i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile potenzialmente fertili devono usare delle forme contraccettive efficaci durante il trattamento con ribavirina e, dopo il completamento di ribavirina, per il periodo specificato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della ribavirina.

Allattamento

Non è noto se, nell'essere umano, simeprevir o i relativi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Quando somministrato a ratti in allattamento, simeprevir era rilevato nel plasma dei ratti allattati a causa dell'escrezione della sostanza attraverso il latte (vedere paragrafo 5.3). Non è possibile escludere la presenza di rischi per il neonato/lattante. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o se

interrompere o astenersi dalla terapia con OLYSIO, tenendo in considerazione il beneficio che il bambino riceve dall'allattamento e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di simeprevir sulla fertilità umana. Negli studi su animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

OLYSIO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il trattamento combinato con OLYSIO e altri medicinali per il trattamento della CHC può influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli e usare macchinari. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali co-somministrati in relazione ai potenziali effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di simeprevir si basa sui dati provenienti da 580 pazienti infetti da HCV di genotipo 1 che hanno ricevuto simeprevir in combinazione con sofosbuvir con o senza ribavirina (dati aggregati dallo studio clinico di fase 2 HPC2002 e dagli studi clinici di fase 3 HPC3017 e HPC3018) e da 1,486 pazienti infetti da HCV di genotipo 1, che hanno ricevuto simeprevir (o placebo) in associazione con peginterferone alfa e ribavirina (dati aggregati dagli studi clinici di fase 2, C205 e C206 e da studi clinici di fase 3 C208, C216 e HPC3007)

Il profilo di sicurezza di simeprevir è paragonabile nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 e infezione da HCV di genotipo 1, quando somministrato sia in associazione con sofosbuvir, sia in associazione con peginterferone alfa e ribavirina.

Simeprevir in associazione con sofosbuvir

Il profilo di sicurezza di simeprevir in associazione con sofosbuvir nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con o senza cirrosi si basa sui dati aggregati provenienti dallo studio di fase 2 HPC2002 e dagli studi di fase 3 HPC3017 e HPC3018 che hanno incluso 472 pazienti che hanno ricevuto simeprevir in associazione a sofosbuvir senza ribavirina (155, 286 e 31 pazienti hanno ricevuto 8, 12 o 24 settimane di trattamento, rispettivamente) e 108 pazienti che hanno ricevuto simeprevir in associazione a sofosbuvir e ribavirina (54 pazienti hanno ricevuto ciascuno 12 o 24 settimane di trattamento).

La maggior parte delle reazioni avverse riportate erano di grado 1 di severità. Reazioni avverse di grado 2 e 3 sono state riportate rispettivamente nel 3,5% (n = 10) e 0,3% (n = 1) di pazienti, che hanno ricevuto 12 settimane simeprevir in associazione a sofosbuvir; non sono state riportate reazioni avverse di grado 4. Nei pazienti sottoposti a 24 settimane di simeprevir in associazione a sofosbuvir, non sono state riportate reazioni avverse di grado 2 o 3; un paziente (3,2%) ha riportato una reazione avversa di grado 4 ('aumento di bilirubina ematica'). Non sono stati riportati reazioni avverse gravi.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (incidenza \geq 5% dopo 12 o 24 settimane di trattamento) sono stati rash, prurito, stipsi e reazioni di fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).

Un paziente nel gruppo di trattamento di 12 settimane (0,3%) e nessuno dei pazienti nel gruppo di trattamento di 24 settimane ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse.

Simeprevir in associazione con peginterferone alfa e ribavirina

Il profilo di sicurezza di simeprevir somministrato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, si fonda sui dati aggregati di studi clinici di fase 2 e studi clinici di fase 3 (C205, C206, C208, C216 e HPC3007) che includono 924 pazienti trattati con simeprevir 150 mg una volta al giorno per 12 settimane e 540 pazienti trattati con placebo e peginterferone alfa e ribavirina.

Nei dati di sicurezza aggregati di fase 3, la maggior parte delle reazioni avverse riportate durante le 12 settimane di trattamento con simeprevir aveva una gravità di grado 1 o 2. Sono state riportate reazioni avverse di grado 3 o 4 nel 3,1% dei pazienti trattati con simeprevir associato a peginterferone alfa e ribavirina rispetto allo 0,5% riscontrato nei pazienti che ricevevano placebo con peginterferone alfa e ribavirina. Sono state riportate reazioni avverse gravi nello 0,3% dei pazienti trattati con simeprevir (2 casi di fotosensibilizzazione hanno richiesto l'ospedalizzazione) e in nessun paziente che riceveva placebo con peginterferone alfa e ribavirina.

Durante le prime 12 settimane di trattamento, le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza (incidenza $\geq 5\%$) erano nausea, rash, prurito, dispnea, aumento della bilirubina ematica e reazioni di fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).

L'interruzione di simeprevir a causa di reazioni avverse si è verificata nello 0,9% dei pazienti che ricevevano simeprevir con peginterferone alfa e ribavirina.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di simeprevir in associazione con sofosbuvir o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina riportate in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1, sono riportate nella tabella 5. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 5: Reazioni avverse identificate con simeprevir in associazione con sofosbuvir o di simeprevir in associazione con peginterferone alfa e ribavirina¹

Classificazione per sistemi e organi (SOC) Frequenza Categoria	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781
	12 settimane N = 286	24 settimane N = 31	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>			
molto comune			dispnea*
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>			
molto comune			nausea
comune	stipsi	stipsi	stipsi
<i>Disturbi epatobiliari:</i>			
comune	bilirubina ematica aumentata*	bilirubina ematica aumentata*	bilirubina ematica aumentata*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>			
molto comune		rash*	rash*, prurito*
comune	rash*, prurito*, reazioni di fotosensibilizzazione*	prurito*, reazioni di fotosensibilizzazione*	reazioni di fotosensibilizzazione*

¹ Simeprevir in associazione con sofosbuvir: studi aggregati HPC2002, HPC3017 and HPC3018 (12 settimane) o studio HPC2002 (24 settimane); simeprevir in associazione con peginterferone alfa e ribavirina: studi aggregati di fase 3 C208, C216 and HPC3007 (prime 12 settimane di trattamento).

* per ulteriori informazioni vedere paragrafo seguente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rash e prurito

La maggior parte degli eventi di rash e prurito nei pazienti trattati con simeprevir erano di severità lieve o moderata (grado 1 o 2).

Simeprevir in associazione con sofosbuvir: rash e prurito sono stati osservati nell' 8,0% e 8,4% rispettivamente, dei pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di trattamento, e nel 12,9% e 3,2% rispettivamente, dei pazienti che hanno ricevuto, 24 settimane di trattamento, (di tutti i gradi). Rash di grado 3 è stato riportato in un paziente (0,3%; gruppo di trattamento di 12 settimane), che ha portato

alla sospensione del trattamento; nessuno dei pazienti ha avuto rash di grado 4. Nessuno dei pazienti ha avuto prurito di grado 3 o 4; nessuno dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di prurito.

Nello studio HPC2002, il rash (di tutte le tipologie) è stato riportato in 10.7% di pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir in associazione a sofosbuvir senza ribavirina verso il 20.4% di pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir in associazione a sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir in associazione con peginterferone alfa e ribavirina: durante le 12 settimane di trattamento con simeprevir, rash e prurito sono stati riportati nel 21,8% e 21,9% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto al 16,6% e 14,6% dei pazienti trattati con il placebo rispettivamente (di tutti i gradi; nell'analisi aggregata degli studi di fase 3). Si sono verificati episodi di rash o prurito di grado 3 rispettivamente nello 0,5% e nello 0,1% dei pazienti trattati con simeprevir. L'interruzione di simeprevir a causa del rash o del prurito si è verificata nello 0,8% e 0,1% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto allo 0,3% e 0% dei pazienti trattati con il placebo, rispettivamente.

Bilirubina ematica aumentata

Aumenti della bilirubina diretta e indiretta sono stati riportati in pazienti trattati con simeprevir ed erano per lo più di severità lieve o moderata. Aumenti di bilirubina non erano generalmente associati ad aumenti delle transaminasi epatiche e i livelli di bilirubina si sono normalizzati dopo la fine del trattamento.

Simeprevir in associazione con sofosbuvir: 'Bilirubina ematica aumentata' è stata riportata nel 1.0% dei pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di trattamento rispetto al 3,2% dei pazienti che hanno ricevuto 24 settimane di trattamento (di tutti i gradi). 'Bilirubina ematica aumentata' di grado 2 è stata riportata in un paziente (0,3 %) che ha ricevuto 12 settimane di trattamento. Non ci sono stati eventi di grado 3 segnalati. Un paziente (3,2%) che ha ricevuto 24 settimane di trattamento ha riportato un evento di "bilirubina ematica aumentata" di grado 4. Nessuno dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di 'bilirubina ematica aumentata'.

Nello studio HPC2002, l'aumento di bilirubina è stato riportato nello 0% di pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir e sofosbuvir senza ribavirina contro il 9.3% di pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir e sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir in associazione con peginterferone alfa e ribavirina: Durante le 12 settimane di trattamento con simeprevir, è stato riportato 'aumento della bilirubina ematica' nel 7,4% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto al 2,8% dei pazienti trattati con placebo (di tutti i gradi; nell'analisi aggregata degli studi di fase 3). Sono stati riportati aumenti della bilirubina ematica di grado 3 o 4 rispettivamente nel 2% e nello 0,3% dei pazienti trattati con simeprevir (nell'analisi aggregata degli studi di fase 3). L'interruzione di simeprevir a causa dell'aumento della bilirubina ematica è stato raro (0,1%; n = 1).

Reazioni di fotosensibilizzazione

Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni di fotosensibilizzazione, in seguito al trattamento in associazione di OLYSIO, alcune delle quali con conseguente ospedalizzazione.

Simeprevir in associazione con sofosbuvir: negli studi clinici, sono state segnalate reazioni di fotosensibilizzazione nel 3,1% dei pazienti trattati con simeprevir che hanno ricevuto 12 settimane di trattamento rispetto al 6,5% dei pazienti che hanno ricevuto 24 settimane di trattamento (di tutti i gradi). La maggior parte delle reazioni di fotosensibilizzazione sono state di severità lieve (grado 1); reazioni di fotosensibilizzazione di grado 2 sono state riportate in due pazienti (0,7%) che hanno ricevuto 12 settimane di trattamento. Non sono state riportate reazioni di fotosensibilizzazione di grado 3 o 4 e nessuno dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di reazioni di fotosensibilizzazione.

Nello studio HPC2002, le reazioni di fotosensibilizzazione di tutte le tipologie) sono state riportate nel 7.1% di pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir e sofosbuvir senza ribavirina verso il 5.6% di pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir e sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir in associazione con peginterferone alfa e ribavirina: negli studi clinici durante le 12 settimane di trattamento con simeprevir, sono state riportate reazioni di fotosensibilizzazione nel 4,7% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati con placebo (di tutti i gradi; nell'analisi aggregata degli studi di fase 3). La maggior parte delle reazioni di fotosensibilizzazione in pazienti trattati con simeprevir era di severità lieve o moderata (grado 1 o 2); nei pazienti trattati con simeprevir sono state riportate reazioni di fotosensibilizzazione gravi che hanno portato all'ospedalizzazione (vedere paragrafo 4.4).

Dispnea

Simeprevir in associazione con peginterferone alfa e ribavirina: durante le prime 12 settimane di trattamento con simeprevir, è stata riportata dispnea nel 11,8% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto al 7,6% dei pazienti trattati con placebo (di tutti i gradi; nell'analisi aggregata degli studi di fase 3). Sono stati riportati solo eventi di grado 1 e 2 e non ci sono stati eventi che hanno portato all'interruzione dei medicinali in studio. Nei pazienti con età > 45 anni, è stata riportata dispnea nel 16,4% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto al 9,1% dei pazienti trattati con placebo (di tutti i gradi; nell'analisi aggregata degli studi di fase 3).

Aritmia cardiaca

Sono stati osservati casi di bradicardia quando OLYSIO è stato usato in associazione a sofosbuvir più amiodarone (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Anomalie di laboratorio:

Simeprevir in associazione con sofosbuvir

Sono state osservate anomalie di laboratorio dei valori di amilasi e lipasi correlate al trattamento in pazienti trattati con simeprevir in associazione con sofosbuvir (tabella 6). Gli aumenti di amilasi e lipasi sono stati transitori e per lo più di severità lieve o moderata. Gli aumenti di amilasi e lipasi non erano associati a pancreatiti.

Tabella 6: Anomalie di laboratorio dei valori di amilasi e lipasi correlate al trattamento in pazienti che hanno ricevuto 12 o 24 settimane di simeprevir in associazione a sofosbuvir (12 settimane: studi aggregati HPC2002, HPC3017 e HPC3018; 24 settimane: studio HPC2002)

Parametro di laboratorio	Range di tossicità OMS ¹	12 settimane simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 settimane simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Chimica			
Amilasi			
Grado 1	≥ 1.1 to ≤ 1.5 x ULN	34 (11.9%)	8 (25.8%)
Grado 2	> 1.5 to ≤ 2.0 x ULN	15 (5.2%)	2 (6.5%)
Grado 3	> 2.0 to ≤ 5.0 x ULN	13 (4.5%)	3 (9.7%)
Lipasi			
Grado 1	≥ 1.1 to ≤ 1.5 x ULN	13 (4.5%)	1 (3.2%)
Grado 2	> 1.5 to ≤ 3.0 x ULN	22 (7.7%)	3 (9.7%)
Grado 3	> 3.0 to ≤ 5.0 x ULN	1 (0.3%)	1 (3.2%)
Grado 4	> 5.0 x ULN	1 (0.3%)	1 (3.2%)

¹ Peggiori gradi di tossicità OMS da 1 a 4

ULN = limite superiore della norma (*Upper Limit of Normal*)

Simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina:

Tra i due gruppi di trattamento non sono state riscontrate differenze in termini di emoglobina, neutrofili o piastrine. Le anomalie di laboratorio correlate al trattamento osservate con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con simeprevir rispetto ai pazienti trattati con placebo, peginterferone alfa e ribavirina sono riassunte nella tabella 7.

Tabella 7: Anomalie di laboratorio correlate al trattamento osservate con maggiore incidenza nei pazienti che ricevono simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (studi di fase 3 unificati C208, C216 e HPC3007; prime 12 settimane di trattamento)

Parametro di laboratorio	Rangedi tossicità OMS ¹	simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina N = 781 n (%)
Parametri clinici biochimici		
Fosfatasi alcalina		
Grado 1	da $\geq 1,25$ a $\leq 2,50$ x ULN	26 (3,3%)
Grado 2	da $> 2,50$ a $\leq 5,00$ x ULN	1 (0,1%)
Iperbilirubinemia		
Grado 1	da $> 1,1$ a $\leq 1,5$ x ULN	208 (26,7%)
Grado 2	da $> 1,5$ a $\leq 2,5$ x ULN	143 (18,3%)
Grado 3	da $> 2,5$ a $\leq 5,0$ x ULN	32 (4,1%)
Grado 4	$> 5,0$ x ULN	3 (0,4%)

¹ Peggiori gradi di tossicità OMS da 1 a 4
ULN = limite superiore della norma (*Upper Limit of Normal*)

Altre popolazioni speciali

Pazienti con co-infezione da HIV-1

Il profilo di sicurezza di simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con o senza co-infezione da HIV-1 è assimilabile.

Pazienti asiatici

Il profilo di sicurezza di OLYSIO 150 mg, in associazione a peginterferone alfa e ribavirina in uno studio di fase 3 condotto sui pazienti Asiatici in Cina e Corea del Sud, è comparabile con quello dei pazienti non asiatici da una popolazione di studi globali aggregati di fase 3, ad eccezione della più alta frequenza di eventi di “aumento della bilirubina plasmatica” (vedere tabella 8).

Tabella 8: Eventi di ‘aumento della bilirubina plasmatica’ osservati in pazienti Asiatici dello studio di fase 3 HPC3005 versus gli studi aggregati di fase 3 C208, C216 e HPC3007 che hanno ricevuto simeprevir o placebo in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (prime 12 settimane di trattamento)

Aumento della bilirubina plasmatica	Studio di fase 3 in pazienti asiatici		Studi aggregati di fase 3	
	simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina N = 152 n (%)	placebo + peginterferone alfa + ribavirina N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina N = 781 n (%)	placebo + peginterferone alfa + ribavirina N = 397 n (%)
Tutti i gradi	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Grado 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Sospensioni correlate	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Durante la somministrazione di simeprevir con peginterferone alfa e ribavirina, gli aumenti della bilirubina diretta e indiretta non erano in genere associati ad aumenti delle transaminasi epatiche e si normalizzavano al termine del trattamento.

Compromissione epatica

L’esposizione di simeprevir è significativamente aumentata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2). È stata osservata una tendenza a una maggiore incidenza di livelli di bilirubina aumentati con aumentata esposizione plasmatica di simeprevir. Questi aumenti dei livelli di

bilirubina non sono stati associati con altri eventi avversi epatici. Tuttavia, segnalazioni di scompenso epatico e insufficienza epatica durante la terapia di associazione con OLYSIO sono state ricevute nel contesto post-marketing (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata una incidenza maggiore di anemia nei pazienti con fibrosi avanzata che hanno ricevuto simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio di simeprevir in soggetti umani è limitata. In soggetti adulti sani trattati con dosi singole fino a 600 mg o dosi ripetute fino a 400 mg una volta al giorno per 5 giorni, e in pazienti adulti con infezione da HCV trattati con 200 mg una volta al giorno per 4 settimane, le reazioni avverse erano coerenti con quanto osservato negli studi clinici ai dosaggi raccomandati (vedere paragrafo 4.8).

Non esiste alcun antidoto specifico da usare in caso di sovradosaggio di OLYSIO. In caso di sovradosaggio di OLYSIO, si raccomanda di applicare le misure di supporto standard e l'osservazione dello status clinico del paziente.

Simeprevir presenta un elevato legame proteico, di conseguenza è improbabile che la dialisi determini una rimozione significativa di simeprevir (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AE14.

Meccanismo d'azione

Simeprevir è un inibitore specifico della serina proteasi HCV NS3/4A, fondamentale per la replicazione virale. In un saggio biochimico, è stato riscontrato che simeprevir inibisce l'attività proteolitica delle proteasi HCV NS3/4A di genotipo 1a e 1b ricombinanti, con valori K_i mediani pari rispettivamente a 0,5 nM e 1,4 nM.

Attività antivirale *in vitro*

I valori EC_{50} ed EC_{90} mediani di simeprevir su un replicone HCV di genotipo 1b erano pari rispettivamente a 9,4 nM (7,05 ng/mL) e 19 nM (14,25 ng/mL). Repliconi chimerici portatori di sequenze NS3 derivati da pazienti con HCV naïve al trattamento con PI di genotipo 1a e 1b hanno mostrato FC (*Fold Change*) mediani dei valori di EC_{50} di simeprevir pari rispettivamente a 1,4 (N = 78) e 0,4 (N = 59), rispetto al replicone di genotipo 1b di riferimento. Gli isolati di genotipo 1a e 1b con un polimorfismo Q80K basale hanno determinato FC mediani della EC_{50} di simeprevir pari rispettivamente a 11 (N = 33) e 8,4 (N = 2). I valori FC mediani di simeprevir sugli isolati basali di genotipo 2 e genotipo 3 testati erano pari rispettivamente a 25 (N = 4) e 1.014 (N = 2). I valori FC mediani di simeprevir rispetto ai basali isolati di genotipo 4a, genotipo 4d e altri genotipi 4 erano 0.5 (N = 38), 0.4 (N = 24), e 0.8 (N = 29), rispettivamente. La presenza di siero umano al 50% riduceva l'attività di simeprevir sul replicone di 2,4 volte. La combinazione *in vitro* di simeprevir con interferone, ribavirina, inibitori di NS5A o inibitori di NS5B ha determinato effetti additivi o sinergici.

Attività antivirale *in vivo*

Sono presentati in tabella 9 i dati della monoterapia con simeprevir a breve termine dagli studi C201 (genotipo 1) e C202 (genotipi 2, 3, 4, 5 e 6) nei pazienti che hanno ricevuto simeprevir 200 mg una volta al giorno per 7 giorni.

Tabella 9: Attività antivirale di simeprevir 200 mg in monoterapia (studi C201 e C202)

Genotipo	Cambiamento mediano (SE) dell'HCV RNA al giorno 7/8 (log ₁₀ UI/mL)
Genotipo 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotipo 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotipo 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotipo 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotipo 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotipo 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Resistenza

Resistenza in coltura cellulare

La resistenza a simeprevir è stata caratterizzata in cellule contenenti repliconi HCV di genotipo 1a e 1b. Il 96% dei repliconi di genotipo 1 selezionati con simeprevir presentava una o più sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 43, 80, 155, 156 e/o 168 della proteasi NS3, tra le quali la sostituzione osservata più di frequente era alla posizione D168 di NS3 (78%). Inoltre, la resistenza a simeprevir è stata valutata in saggi su repliconi di HCV di genotipo 1a e 1b usando mutanti sito-specifici e repliconi chimerici portatori di sequenze NS3 derivate da isolati clinici. Le sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 e 168 di NS3 riducevano l'attività di simeprevir *in vitro*. Sostituzioni quali D168V o A e R155K erano in genere associate ad un'ampia riduzione nella suscettibilità a simeprevir *in vitro* (FC di EC₅₀ > 50), mentre altre sostituzioni come Q80K o R, S122R e D168E evidenziavano un livello ridotto di resistenza (FC di EC₅₀ compreso tra 2 e 50). Altre sostituzioni come Q80G o L e S122G, N o T non riducevano l'attività di simeprevir (FC di EC₅₀ ≤ 2). Le sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3, associate a bassi livelli di resistenza a simeprevir *in vitro* quando singole, riducevano l'attività di simeprevir di oltre 50 volte se presenti in combinazione.

Resistenza negli studi clinici

In un'analisi aggregata sui pazienti trattati con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina che non hanno raggiunto la SVR negli studi clinici controllati di fase 2 e 3 (studi C205, C206, C208, C216, HPC3007), sono state osservate sostituzioni aminoacidiche emergenti alle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3 in 180 casi su 197 (91%). Le sostituzioni di D168V e R155K singole o combinate ad altre mutazioni a queste posizioni sono quelle emerse più di frequente (tabella 10). La maggior parte di queste sostituzioni emerse era correlata a una riduzione dell'attività anti-HCV di simeprevir nei saggi su repliconi in colture cellulari.

I pattern specifici per il sottotipo di HCV di genotipo 1 delle sostituzioni aminoacidiche emerse con il trattamento con simeprevir sono stati osservati in pazienti che non hanno raggiunto la SVR. I pazienti con HCV di genotipo 1a presentavano prevalentemente sostituzioni emergenti di R155K, singole o in combinazione con altre sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 80, 122 e/o 168 di NS3, mentre i pazienti con HCV di genotipo 1b avevano più spesso sostituzioni emergenti di D168V (tabella 10). Nei pazienti con HCV di genotipo 1a con sostituzione aminoacidica basale di Q80K al fallimento della terapia era più spesso riscontrata una sostituzione emergente di R155K.

Tabella 10: Sostituzioni aminoacidiche emerse con il trattamento in studi clinici unificati di fase 2 e 3: pazienti che non hanno raggiunto la SVR con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

Sostituzioni aminoacidiche emergenti in NS3	Tutti i genotipi di HCV N = 197 % (n)	Genotipo 1a¹ N = 116 % (n)	Genotipo 1b N = 81 % (n)
Qualsiasi sostituzione alle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 o 168 di NS3 ²	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R ³	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X ⁴	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Inferiore al 10%	Inferiore al 10%	Inferiore al 10%

¹ Può includere alcuni pazienti con HCV di genotipo diverso da 1a/1b.

² Singola o combinata con altre sostituzioni (anche miste).

³ Sostituzioni osservate solo in combinazione con altre sostituzioni emergenti a una o più delle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3.

⁴ I pazienti con queste combinazioni sono stati inclusi anche in altre righe che descrivono le sostituzioni individuali. X rappresenta aminoacidi multipli. Altre mutazioni doppie o triple sono state osservate con minore frequenza.

⁵ Due pazienti presentavano sostituzioni emergenti singole di I170T.

Nota: nei casi di fallimento non sono state osservate sostituzioni alle posizioni 43 e 156 di NS3, associate a una riduzione dell'attività di simeprevir *in vitro*.

Nello studio HPC3011 nei pazienti infetti da HCV genotipo 4, 28 su 32 (88%) pazienti che non hanno raggiunto SVR presentavano sostituzione aminoacidica di NS3 nelle posizioni 80, 122, 155, 156 e/o 168 (principalmente sostituzione alla posizione 168, 24 su 32 [75%] pazienti), simili alle sostituzioni aminoacidiche osservate nei pazienti infetti dal genotipo 1.

La maggior parte dei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 trattati con simeprevir in associazione a sofosbuvir (con o senza ribavirina) per 12 o 24 settimane che non hanno raggiunto SVR per motivi virologici e dei quali erano disponibili i dati di sequenziamento, avevano sostituzioni aminoacidiche emergenti NS3 alla posizione 168 e/o R155K: 5 su 6 pazienti nello studio HPC2002, 1 su 3 pazienti nello studio HPC3017 e 11 su 13 pazienti nello studio HPC3018. Sostituzioni aminoacidiche emergenti NS3 sono state simili a quelle osservate nei pazienti che non hanno raggiunto SVR dopo trattamento con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina. Non sono state osservate sostituzioni aminoacidiche emergenti NS5B associate a resistenza a sofosbuvir in pazienti che non hanno raggiunto SVR dopo il trattamento di simeprevir in associazione a sofosbuvir (con o senza ribavirina) per 12 o 24 settimane.

Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza

La persistenza delle sostituzioni aminoacidiche di NS3 resistenti a simeprevir è stata valutata in seguito al fallimento del trattamento.

Nell'analisi aggregata sui pazienti trattati con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina negli studi controllati di fase 2 e 3, le varianti resistenti a simeprevir emerse con il trattamento non erano più rilevabili in 90 pazienti su 180 (50%) al termine degli studi, dopo un follow-up mediano di 28 settimane (intervallo 0-70 settimane). In 32 su 48 pazienti (67%) con sostituzione emergente singola di D168V e in 34 su 66 pazienti (52%) con sostituzione emergente singola di R155K, le relative varianti emergenti non erano più rilevabili al termine degli studi.

I dati provenienti da uno studio di follow-up di 3 anni su pazienti che non hanno raggiunto la SVR con simeprevir in combinazione con peginterferone alfa e ribavirina in un precedente studio di fase 2 o fase 3 hanno dimostrato che nell' 86% (37/43) di questi pazienti le mutazioni emergenti al momento del fallimento nello studio precedente non erano più rilevabili dopo un periodo mediano di follow-up di 180 settimane (intervallo 47-230 settimane) (studio HPC3002).

L'impatto clinico nel lungo termine dell'emergenza o della persistenza delle sostituzioni associate a resistenza a simeprevir non è noto.

Effetto dei polimorfismi di HCV al basale sulla risposta al trattamento

Sono state condotte delle analisi per valutare l'associazione tra sostituzioni aminoacidiche basali di NS3/4A naturali (polimorfismi) ed esiti del trattamento.

I polimorfismi osservati al basale nelle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 e/o 168 di NS3 associati ad una riduzione dell'attività di simeprevir *in vitro* erano generalmente poco comuni (1,3%) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 (n = 2.007; studi aggregati di fase 2 e fase 3 con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina), ad eccezione del polimorfismo Q80K nei pazienti con HCV del genotipo 1a che è stata osservata nel 30% dei pazienti con HCV di genotipo 1a e nello 0,5% dei pazienti con HCV di genotipo 1b. In Europa, la prevalenza era inferiore, il 19% (73/377) nei pazienti con HCV di genotipo 1a e lo 0,3% (3/877) in quelli con HCV di genotipo 1b.

Il polimorfismo Q80K non è stato osservato in pazienti con infezione da genotipo 4.

La presenza del polimorfismo Q80K al basale era associata a minori tassi di SVR nei pazienti con HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (tabelle 19, 21, 22).

Resistenza crociata

Secondo quanto dimostrato, alcune delle sostituzioni aminoacidiche di NS3 correlate al trattamento e individuate in pazienti trattati con simeprevir che non avevano raggiunto la SVR negli studi clinici (ad es. R155K) riducono l'attività anti-HCV di telaprevir, boceprevir e altri PI NS3/4A. L'impatto della precedente esposizione a simeprevir in pazienti che non hanno raggiunto la SVR sull'efficacia di regimi di trattamento successivi per l'HCV a base di PI NS3/4A non è stato stabilito. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia di simeprevir in pazienti con storia di esposizione ai PI NS3/4A telaprevir o boceprevir.

La resistenza crociata non è attesa tra agenti antivirali ad azione diretta con differenti meccanismi d'azione.

Le varianti resistenti a simeprevir studiate restavano suscettibili a inibitori della polimerasi non-nucleosidici e nucleosidici anti-HCV rappresentativi e agli inibitori di NS5A. Le varianti portatrici di sostituzioni aminoacidiche che determinavano una suscettibilità ridotta agli inibitori di NS5A (L31F/V, Y93C/H), agli inibitori nucleosidici della polimerasi (S282T) e agli inibitori non-nucleosidici della polimerasi (C316N, M414I/L, P495A) restavano suscettibili a simeprevir *in vitro*.

Efficacia e sicurezza clinica

La risposta virologica sostenuta (*Sustained Virologic Response*, SVR) era l'endpoint primario in tutti gli studi ed era definita come HCV RNA inferiore al limite di quantificazione (LLOQ) rilevabile o non rilevabile a 12 settimane (SVR12) o a 24 settimane (SVR24) dopo il termine del trattamento pianificato (studi C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 e HPC3011) o dopo la fine dell'intero trattamento (studi HPC2014, HPC3017, HPC3018 and HPC3021) (LLOQ di 25 IU/ml e limite di rilevabilità di 15 IU/ml, eccetto negli studi HPC2014 and HPC3021 dove LLOQ e limite di rilevabilità erano di 15 IU/ml).

I pazienti avevano epatopatie compensate (inclusa cirrosi), HCV RNA pari ad almeno 10.000 UI/mL e istopatologia epatica coerente con CHC (se disponibile).

Simeprevir in associazione a sofosbuvir

L'efficacia di simeprevir (150 mg una volta al giorno) come parte di un regime senza interferone (sofosbuvir, 400 mg una volta al giorno) è stato valutato in pazienti infetti da HCV di genotipo 1 o 4, i quali erano pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati (trattati precedentemente con una terapia contenente interferone) (tabella 11).

Tabella 11: Studi condotti con simeprevir + sofosbuvir: popolazione e riassunto del disegno dello studio

Studio ¹	Popolazione	Numero di pazienti arruolati	Riassunto del disegno dello studio
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fase 3)	Genotipo 1, naïve al trattamento o precedentemente trattati ² , senza cirrosi	310	8 or 12 settimane SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Fase 3)	Genotipo 1, naïve al trattamento o precedentemente trattati ² , con cirrosi compensata	103	12 settimane SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Fase 2)	Genotipo 1, naïve al trattamento o non responders ³ , con cirrosi compensata o senza cirrosi	167	12 or 24 settimane SMV + sofosbuvir, con o senza ribavirina ⁴
HPC2014 (OSIRIS; Fase 2)	Genotipo 4, naïve al trattamento o precedentemente trattati ² , con cirrosi compensata o senza cirrosi	63	<u>pazienti senza cirrosi:</u> 8 o 12 settimane SMV + sofosbuvir; <u>pazienti con cirrosi:</u> 12 settimane SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Fase 3)	Genotipo 4, naïve al trattamento o precedentemente trattati ² , con cirrosi compensata o senza cirrosi	40	12 settimane SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

¹ In aperto, randomizzato, eccetto per gli studi HPC3018 e HPC3021 che erano a singolo braccio, e per lo studio HPC2014 che era parzialmente randomizzato.

² Include i recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con interferone (pegilato o non pegilato), con o senza ribavirina.

³ A un precedente trattamento con peginterferone alfa e ribavirina.

⁴ Dosaggio di ribavirina basato sul peso corporeo due volte al giorno, in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

Efficacia in pazienti con HCV di genotipo 1

OPTIMIST-1 e OPTIMIST-2

Negli studi HPC3017 (OPTIMIST-1) e HPC3018 (OPTIMIST-2), i pazienti hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir per 8 settimane (solo HPC3017) o 12 settimane (HPC3017 e HPC3018) (vedere tabella 11). Nello studio HPC3017, sono stati arruolati pazienti senza cirrosi; nello studio HPC3018, sono stati arruolati pazienti con cirrosi (tabella 12).

Tabella 12: Caratteristiche demografiche e basali (studi HPC3017 e HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Età (anni)		
mediana (range)	56 (19-70)	58 (29-69)
% sopra 65 anni	6%	6%
Sesso Maschile	55%	81%
Etnia		
Caucasica	80%	81%
Nera/Afro-Americana	18%	19%
Ispanica	16%	16%

BMI \geq 30 kg/m ²	34%	40%
Livelli mediani di HCV RNA al basale (log ₁₀ IU/ml)	6.8	6.8
Presenza di cirrosi		
no cirrosi	100%	0%
con cirrosi	0%	100%
Storia del trattamento precedente		
naïve al trattamento	70%	49%
precedentemente trattati ¹	30%	51%
IL28B genotipo		
CC	27%	28%
non-CC	73%	72%
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K al basale in HCV genotipo 1a		
HCV genotipo 1a	75%	70%
con Q80K	41%	47%
HCV genotipo 1b	25%	30%

¹ Include pazienti recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con interferone (pegilato o non-pegilato), con o senza ribavirina, e pazienti intolleranti all'interferone.

Il tasso complessivo di SVR12 per i pazienti senza cirrosi che hanno ricevuto 8 settimane di simeprevir + sofosbuvir era 83% (128/155); tutti i pazienti che non hanno raggiunto SVR12 hanno avuto una recidiva virologica (17%; 27/155). I tassi di risposta per i pazienti con o senza cirrosi che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir sono mostrati nella tabella 13.

Tabella 13: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir (studi HPC3017 e HPC3018)

Esito del trattamento	Pazienti senza cirrosi N = 155 % (n/N)	Pazienti con cirrosi N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Risultati per i pazienti senza SVR12		
Fallimento in corso di trattamento ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Recidiva virologica ³	3% (4/154)	13% (13/99)
Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati		
Storia del trattamento precedente		
naïve al trattamento	97% (112/115)	88% (44/50)
precedentemente trattati ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K al basale in HCV genotipo 1a		
Genotipo 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
con Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
senza Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotipo 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

¹ Superiore verso la percentuale del controllo storico (percentuale di SVR storica della combinazione approvata di un agente antivirale diretto con peginterferone alfa e ribavirina).

² Dei 3 pazienti con fallimento del trattamento, 2 avevano avuto un *breakthrough* virale e un paziente aveva interrotto il trattamento precocemente a causa di un evento avverso.

³ I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile (o non confermato rilevabile) al termine del trattamento (EOT).

⁴ Include recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con interferone (pegilato o non-pegilato), con o senza ribavirina.

COSMOS

Nello studio HPC2002 (COSMOS), i pazienti con risposta precedente nulla con fibrosi con valore METAVIR F0-F2, o naïve al trattamento e con risposta precedente nulla con fibrosi con valore METAVIR F3-F4 e malattia epatica compensata, hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir, con o senza ribavirina, per 12 o 24 settimane (vedere tabella 11). I 167 pazienti arruolati avevano una età mediana

di 57 anni (intervallo da 27 a 70 anni; 5% con età superiore ai 65 anni); 64% erano maschi; 81% erano di etnia caucasica, 19% di etnia nera o afro-americana e 21% ispanica; 37% aveva un BMI ≥ 30 kg/m²; il livello mediano di HCV RNA al basale era 6.7 log₁₀ IU/ml; 75% non aveva cirrosi (fibrosi con valore METAVIR F0-3) e 25% aveva cirrosi (fibrosi con valore METAVIR F4); 78% aveva HCV di genotipo 1a di cui 45% aveva Q80K al basale e 22% aveva HCV di genotipo 1b; 86% aveva alleli *IL28B* non-CC (CT o TT); il 76% dei pazienti aveva risposta precedente nulla a peginterferone alfa e ribavirina e il 24% era naïve al trattamento.

La tabella 14 mostra i tassi di risposta per i pazienti senza cirrosi (valore METAVIR F0-3) che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir con o senza ribavirina; estendere il trattamento a 24 settimane non ha aumentato i tassi di risposta rispetto a 12 settimane di trattamento. L'uso di ribavirina e lo status del trattamento precedente (naïve al trattamento e con risposta precedente nulla) non hanno avuto impatto sull'esito del trattamento. Il tasso complessivo di SVR12 era simile nei pazienti che hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir con o senza ribavirina. I tassi di risposta per i pazienti con cirrosi (valori METAVIR F4) che hanno ricevuto 12 o 24 settimane di simeprevir + sofosbuvir sono riportati nella tabella 15.

Tabella 14: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 senza cirrosi che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir, con o senza ribavirina (studio HPC2002)

Risultati del trattamento	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Risultati per i pazienti senza SVR12		
Fallimento in corso di trattamento	0% (0/21)	0% (0/43)
Recidiva virologica ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

¹ Tassi di recidiva virologica sono calcolati con un denominatore di pazienti con HCV RNA non rilevabile al termine del trattamento (EOT) e con almeno una valutazione al follow-up dell'HCV RNA.

Tabella 15: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 con cirrosi che hanno ricevuto 12 o 24 settimane di simeprevir + sofosbuvir, con o senza ribavirina (studio HPC2002)

Risultati del trattamento	12 settimane		24 settimane	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Risultati per i pazienti senza SVR12				
Fallimento in corso di trattamento ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Recidiva virologica ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ Un paziente con un fallimento in corso di trattamento ha interrotto precocemente il trattamento a causa di un evento avverso.

² Tassi di recidiva virologica sono calcolati con un denominatore di pazienti con HCV RNA non rilevabile al termine del trattamento (EOT) e con almeno una valutazione al follow-up dell'HCV RNA.

Efficacia negli adulti con HCV di genotipo 4

Nello studio HPC2014 (OSIRIS), i pazienti hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir per 8 settimane (pazienti senza cirrosi) o 12 settimane (pazienti con o senza cirrosi) (vedere tabella 11). I 63 pazienti arruolati avevano un'età mediana di 51 anni (range da 24 a 68 anni; con il 2% sopra i 65 anni); il 54% era di sesso maschile; il 43% aveva un BMI ≥ 30 kg/m²; la mediana dei livelli di HCV RNA al basale

è stata di 6,01 log₁₀ IU/ml; il 37% aveva cirrosi; il 30% aveva HCV di genotipo 4a, e il 56% aveva HCV di genotipo 4c o 4d; il 79% aveva alleli *IL28B* non-CC (CT o TT); il 52% erano naïve al trattamento e il 48% erano stati precedentemente trattati.

Nello studio HPC3021 (PLUTO), i pazienti hanno ricevuto simeprevir + sofosbuvir per 12 settimane (vedere tabella 11). I 40 pazienti arruolati avevano un'età mediana di 51 anni (range da 29 a 69 anni; con il 5% sopra i 65 anni); il 73% era di sesso maschile; il 18% aveva un BMI ≥ 30 kg/m²; la mediana dei livelli di HCV RNA al basale è stata di 6,35 log₁₀ IU/ml; il 18% aveva cirrosi; il 25% aveva HCV di genotipo 4a, e il 73% aveva HCV di genotipo 4d; l'85% aveva alleli *IL28B* non-CC (CT o TT); il 33% erano naïve al trattamento e il 68% erano stati precedentemente trattati.

Il tasso complessivo di SVR12 per i pazienti senza cirrosi che hanno ricevuto 8 settimane di simeprevir + sofosbuvir era del 75% (15/20); tutti i pazienti che non hanno raggiunto SVR12 hanno avuto una recidiva virologica (25%; 5/20). Tutti i pazienti con o senza cirrosi che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir hanno raggiunto SVR12 (vedere tabella 16).

Tabella 16: Risultati del trattamento nei pazienti infetti da HCV di genotipo 4 che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir + sofosbuvir (studi HPC2014 e HPC3021)

Risultati del trattamento	Studio HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studio HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
senza cirrosi	100% (20/20)	100% (33/33)
con cirrosi	100% (23/23)	100% (7/7)

Simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

L'efficacia di simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è stato valutato in pazienti infetti da HCV di genotipo 1 o 4, con o senza co-infezione con HIV-1, che erano naïve al trattamento o precedentemente trattati (a seguito di una terapia precedente contenente interferone) (tabelle 17 e 18).

Tabella 17: Studi condotti con simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina: popolazione e riassunto del disegno dello studio

Studio ¹	Popolazione	Numero di pazienti arruolati	Riassunto del disegno dello studio
C208 - C216 (QUEST-1 e QUEST-2; Fase 3)	Genotipo 1, pazienti naïve al trattamento, con cirrosi compensata o senza cirrosi	785	12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 12 o 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>gruppo di controllo</u> : 48 settimane placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; Fase 3)	Genotipo 1, precedentemente recidivanti ² , con cirrosi compensata o senza cirrosi	393	
C206 (ASPIRE; Fase 2)	Genotipo 1, pazienti precedentemente trattati ⁴ , con cirrosi compensata o senza cirrosi	462	12, 24 o 48 settimane SMV in combinazione con 48 settimane peg-IFN-alfa + RBV; <u>gruppo di controllo</u> : 48 settimane placebo + peg-IFN-alfa + RBV

C212 (Fase 3)	Genotipo 1, pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati ⁴ , co-infetti HCV/HIV-1, con cirrosi compensata o senza cirrosi	106	<u>pazienti naïve al trattamento o precedentemente recidivanti senza cirrosi</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 12 o 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>pazienti precedentemente non-responder (con risposta parziale o nulla) senza cirrosi e tutti i pazienti con cirrosi, sia naïve al trattamento sia precedentemente trattati</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Fase 3)	Genotipo 4, pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati ⁴ , con cirrosi compensata o senza cirrosi	107	<u>pazienti naïve al trattamento o precedentemente recidivanti</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 12 o 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>pazienti precedentemente non-responder (con risposta parziale o nulla)</u> : 12 settimane SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguite da 36 settimane peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferone alfa; RBV = ribavirina (Dosaggio di ribavirina basato sul peso corporeo due volte al giorno, in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina); SMV = simeprevir.

- ¹ Doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, eccetto per gli studi C212 e HPC3011 che erano in aperto, a singolo braccio.
- ² Recidivanti dopo una precedente terapia contenente interferone.
- ³ La durata totale del trattamento con peg-IFN-alfa e RBV era guidata dalla risposta. La durata totale pianificata del trattamento di HCV era di 24 settimane se soddisfaceva i criteri della risposta guidata dal trattamento definiti nel protocollo: HCV RNA < 25 IU/ml rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12. Le regole di interruzione del trattamento per la terapia HCV sono state usate per assicurare che i pazienti con inadeguata risposta virologica in corso di trattamento interrompessero il trattamento in un tempo ragionevole.
- ⁴ Include recidivanti, con risposta parziale o nulla a un precedente trattamento con peginterferone e ribavirina.

Tabella 18: Studi condotti con simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina: caratteristiche demografiche e basali

	Aggregati C208 e C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Età (anni)					
mediana (range)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% sopra 65 anni	2%	3%	3%	2%	5%
Sesso maschile	56%	66%	67%	85%	79%
Etnia					
Caucasica	91%	94%	93%	82%	72%
Nera/Afro Americana	7%	3%	5%	14%	28%
Asiatica	1%	2%	2%	1%	-
Ispanica	17%	7%	-	6%	7%
BMI ≥ 30 kg/m²	23%	26%	25%	12%	14%
Livelli al basale HCV RNA > 800,000 IU/ml	78%	84%	86%	86%	60%
Fibrosi con valori METAVIR					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%

<i>IL28B</i> genotipo					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K al basale in HCV genotipo 1a					
HCV genotipo 1a con Q80K	48%	42%	41%	82%	-
HCV genotipo 1b	34%	31%	27%	34%	-
HCV genotipo 4a - 4d	51%	58%	58%	17%	-
	-	-	-	-	42% - 24%
Storia dei trattamenti precedenti					
naïve al trattamento precedentemente trattati ²	100%	-	-	50%	33%
precedentemente recidivanti	-	100%	40%	14%	21%
risposta parziale precedente		-	35%	9%	9%
risposta nulla precedente		-	25%	26%	37%

¹ pazienti co-infetti HCV/HIV-1.

² precedentemente trattati con peginterferone e ribavirina.

Efficacia in pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1

Negli studi C208 (QUEST-1) e C216 (QUEST-2), pazienti naïve al trattamento sono stati trattati con simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa + ribavirina per 12 settimane, seguite da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18). Nello studio C208, tutti i pazienti sono stati trattati con peginterferone alfa-2a; nello studio C216, il 69% dei pazienti ha ricevuto peginterferone alfa-2a e il 31% ha ricevuto peginterferone alfa-2b.

La tabella 19 mostra i tassi di risposta per i pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1.

Tabella 19: Risultati del trattamento in pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 (dati aggregati dagli studi C208 e C216)

Esito del trattamento	simeprevir + peginterferone + ribavirina N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferone + ribavirina N = 264 % (n/N)
SVR12 complessiva	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Fallimento in corso di trattamento	8% (42/521)	33% (87/264)
Recidiva virale ²	11% (51/470)	23% (39/172)
Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati		
Score METAVIR della fibrosi		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
<i>IL28B</i> genotipo		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K in HCV genotipo 1a		
Genotipo 1a con Q80K	75% (191/254)	47% (62/131)
Senza Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
Genotipo 1b	84% (138/165)	43% (36/83)
	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001.

² I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile all'effettiva fine del trattamento. Sono inclusi 4 pazienti trattati con simeprevir che hanno riportato recidive dopo SVR12.

L'88% (459/521) dei pazienti trattati con simeprevir era adatto ad una durata totale del trattamento di 24 settimane; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'88%.

Il 79% (404/509) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 ; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 90%. La percentuale dei pazienti trattati con simeprevir con HCV RNA < 25 UI/mL rilevabile alla settimana 4 era 14% (70/509); 67% ha raggiunto SVR12.

Nelle analisi aggregate degli studi C208 e C216, il 69% (58/84) di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K al basale erano eleggibili a un trattamento della durata totale di 24 settimane; in questi pazienti il tasso di SVR12 era del 78%. Il 65% (53/81) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K avevano HCV RNA non rilevabile alla settimana 4; in questi pazienti il tasso di SVR12 era 79%.

I tassi di SVR12 erano significativamente maggiori dal punto di vista statistico per i pazienti trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa-2a o peginterferone alfa-2b e ribavirina (rispettivamente 88% e 78%) rispetto ai pazienti che ricevevano placebo con peginterferone alfa-2a o peginterferone alfa-2b e ribavirina (rispettivamente 62% e 42%) (studio C216).

Efficacia in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati

Nello studio HPC3007 (PROMISE), i pazienti che hanno riportato recidive dopo una precedente terapia a base di interferone hanno ricevuto simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa-2a + ribavirina per 12 settimane, seguito da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

Nello studio C206 (ASPIRE), i pazienti in cui si è verificato il fallimento della terapia precedente con peg-INF/RBV hanno ricevuto 12, 24 o 48 settimane di simeprevir (100 mg o 150 mg una volta al giorno) in combinazione con 48 settimane di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

La tabella 20 mostra i tassi di risposta nei pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1. La tabella 21 mostra i tassi di SVR per sottogruppi selezionati per lo studio HPC3007.

Tabella 20: Risultati del trattamento in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati¹ (studi HPC3007 e C206)

Risultati del trattamento	Studio HPC3007		Studio C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 settimane % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
Precedentemente recidivanti	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Risposta parziale precedente	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Risposta nulla precedente	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Risultati per pazienti senza SVR				
Fallimento in corso di trattamento				
Precedentemente recidivanti	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Risposta parziale precedente	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Risposta nulla precedente	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Recidiva virologica ⁴				
Precedentemente recidivanti	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Risposta parziale precedente	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)

Risposta nulla precedente	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)
---------------------------	---	---	------------	-----------

¹ Precedentemente trattati con peginterferone and ribavirina.

² SVR: SVR12 per lo studio HPC3007 e SVR24 per lo studio C206.

³ $p < 0.001$.

⁴ I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile al termine del trattamento (EOT) e con almeno una valutazione dell'HCV RNA al follow-up. Studio HPC3007: include 5 pazienti trattati con simeprevir che hanno riportato recidive dopo SVR12.

Tabella 21: tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati (studio HPC3007)

Sottogruppo	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
Score METAVIR della fibrosi		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
<i>IL28B</i> genotipo		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K in HCV genotipo 1a		
Genotipo 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
con Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
senza Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotipo 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Nello studio HPC3007, il 93% (241/260) dei pazienti trattati con simeprevir era eleggibile ad una durata totale del trattamento di 24 settimane; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'83%.

Il 77% (200/259) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'87%. La percentuale dei pazienti trattati con simeprevir con HCV RNA < 25 UI/mL rilevabile alla settimana 4 era 18% (47/259); 60% ha raggiunto SVR12.

Nello studio HPC3007, l'80% (24/30) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K al basale era eleggibile ad una durata totale di trattamento di 24 settimane; in questi pazienti il tasso di SVR12 era del 58%. Il 45% (13/29) di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir con polimorfismo Q80K avevano HCV RNA non rilevabile alla settimana 4; in questi pazienti il tasso di SVR12 era del 77%.

Efficacia in pazienti con co-infezione da HCV di genotipo 1 e HIV-1

Nello studio C212, i pazienti co-infetti con HIV-1 che erano naïve al trattamento o con fallimento di una precedente terapia contenente peg-INF/RBV hanno ricevuto simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa-2a + ribavirina per 12 settimane, seguite da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

L'88% (n = 93) dei pazienti era sottoposto a terapia per l'HIV, più comunemente con 2 NRTIs + raltegravir. La conta delle cellule CD4+ mediana al basale nei pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) era pari a 561×10^6 cellule/mL (intervallo: $275-1.407 \times 10^6$ cellule/mL).

La tabella 22 mostra i tassi di risposta nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con HIV-1.

Tabella 22: Risultati del trattamento in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 e co-infezione da HIV-1 (studio C212)

Risultati del trattamento	Pazienti naïve al trattamento	Recidive precedenti	Risposte parziali precedenti	Risposte nulle precedenti
	N = 53 % (n/N)	N = 15 % (n/N)	N = 10 % (n/N)	N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Risultati per i pazienti senza SVR12				
Fallimento in corso di trattamento	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recidiva virologica ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati				
Score METAVIR della fibrosi				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
<i>IL28B</i> genotipo				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
HCV geno/sottotipo e presenza di polimorfismo Q80K in HCV genotipo 1a				
Genotipo 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
con Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
senza Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotipo 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 rispetto ai controlli storici con peginterferone alfa e ribavirina.

² I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile all'effettiva data di conclusione del trattamento e con almeno una valutazione dell'HCV RNA al follow-up. Incluso un soggetto con risposta nulla precedente, che aveva avuto una recidiva dopo l'SVR12 e che era stata considerata come una re-infezione da HCV (sulla base dell'analisi filogenetica).

L'89% (54/61) dei pazienti naïve al trattamento, con precedenti recidive, senza cirrosi, trattati con simeprevir era adatto a una durata totale del trattamento di 24 settimane; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'87%.

I pazienti trattati con simeprevir che alla settimana 4 avevano livelli non rilevabili di HCV RNA nei gruppi naïve al trattamento, con precedenti recidive, con precedenti risposte parziali e con precedenti risposte nulle erano rispettivamente il 71% (37/52), il 93% (14/15), l'80% (8/10) e il 36% (10/28). In questi pazienti, i tassi di SVR12 erano rispettivamente l'89%, il 93%, il 75% e il 90%.

Due pazienti presentavano fallimento virologico dell'HIV, definito in presenza di livelli confermati di HIV-1 RNA \geq 200 copie/mL dopo un precedente livello < 50 copie/mL; tali fallimenti si sono verificati 36 e 48 settimane dopo il termine del trattamento con simeprevir.

Efficacia in pazienti con infezione da HCV di genotipo 4

Nello studio HPC3011 (RESTORE), i pazienti che erano naïve al trattamento o con fallimento di una precedente terapia a base di peg-IFN/RBV hanno ricevuto simeprevir (150 mg una volta al giorno) + peginterferone alfa-2a + ribavirina per 12 settimane, seguito da 12 o 36 settimane aggiuntive di peginterferone alfa-2a + ribavirina (vedere tabelle 17 e 18).

La tabella 23 mostra i tassi di risposta nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 4.

Tabella 23: Risultati del trattamento in pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 (studio HPC3011)

risultati del trattamento	Pazienti naïve al trattamento N = 35 % (n/N)	Recidive precedenti N = 22 % (n/N)	Risposta parziale precedente N = 10 % (n/N)	Risposta nulla precedente N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Risultati per i pazienti senza SVR12				
Fallimento in corso di trattamento	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recidiva virologica ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Tassi di SVR12 per sottogruppi selezionati				
Score METAVIR della fibrosi				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
<i>IL28B</i> genotipo				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

¹ I tassi di recidiva virologica sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile (o non confermato rilevabile) all'effettiva data di conclusione del trattamento.

L'89% (51/57) dei pazienti naïve al trattamento trattati con simeprevir e con precedente recidiva erano eleggibili per una durata totale del trattamento di 24 settimane ; in questi pazienti la percentuale di SVR12 è stata del 94%.

L'80% (28/35), il 90% (18/20), il 40% (4/10) ed il 49% (19/39) dei pazienti naïve al trattamento trattati con simeprevir, con precedenti recidive, con risposta parziale precedente e risposta nulla precedente, rispettivamente, hanno avuto HCV RNA non rilevabile alla settimana 4. In questi pazienti le percentuali di SVR12 erano 96%, 94%, 100% e 68%, rispettivamente.

Le percentuali di viral breakthrough erano 24% (11/45), 20% (5/25) e 11% (4/36) nei pazienti con genotipo 4a, 4d e 4/altri, rispettivamente. Non è nota la rilevanza clinica di questa differenza nelle percentuali di viral breakthrough.

Studi clinici sull'intervallo QT

L'effetto di simeprevir 150 mg una volta al giorno e 350 mg una volta al giorno per 7 giorni sull'intervallo QT è stato valutato in uno studio clinico in crossover a 4 vie, con controllo attivo (moxifloxacin 400 mg una volta al giorno) e contro placebo, in doppio cieco e randomizzato su 60 soggetti sani. Non sono state osservate alterazioni significative degli intervalli QTc né con il dosaggio raccomandato di 150 mg una volta al giorno, né con il dosaggio sovratrapertico di 350 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con simeprevir per il trattamento dell'epatite C virale cronica su uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica dai 3 ai 18 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di simeprevir sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti adulti con infezione da HCV. L'esposizione plasmatica a simeprevir (AUC) nei pazienti con infezione da HCV era circa da 2 a 3 volte più alta rispetto a quanto osservato nei soggetti sani. La C_{max}

plasmatica e la AUC di simeprevir erano simili durante la co-somministrazione di simeprevir con interferone alfa e ribavirina rispetto alla somministrazione di simeprevir in monoterapia.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta media di simeprevir dopo una singola dose orale da 150 mg di simeprevir a stomaco pieno è pari al 62%. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono in genere raggiunte 4-6 ore dopo la dose.

Le sperimentazioni *in vitro* su cellule Caco-2 umane indicano che simeprevir è un substrato di P-gp.

Effetto del cibo sull'assorbimento

Rispetto all'assunzione a stomaco vuoto, la somministrazione di simeprevir con gli alimenti in soggetti sani aumentava la AUC del 61% dopo un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie (928 kcal) e del 69% dopo un pasto con normale apporto calorico (533 kcal), con un ritardo dell'assorbimento rispettivamente di 1 ora e di 1,5 ore.

Simeprevir deve essere preso insieme al cibo (vedere paragrafo 4.2). Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a simeprevir.

Distribuzione

Simeprevir si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99,9%), in particolare all'albumina e, in misura minore, all'alfa-1-glicoproteina acida. Il legame alle proteine plasmatiche non è significativamente alterato nei pazienti con compromissioni renali o epatiche.

Biotrasformazione

Simeprevir viene metabolizzato nel fegato. Le sperimentazioni *in vitro* su microsomi epatici umani hanno indicato che simeprevir subisce primariamente il metabolismo ossidativo da parte del sistema CYP3A4 epatico. Non è possibile escludere il coinvolgimento di CYP2C8 e CYP2C19. Gli inibitori moderati o potenti del CYP3A4 aumentano significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir, e gli induttori moderati o potenti del CYP3A4 riducono significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir. Simeprevir non induce il CYP1A2 o CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir non è un inibitore clinicamente rilevante dell'attività enzimatica di catepsina A.

Le sperimentazioni *in vitro* dimostrano che simeprevir è un substrato per i trasportatori farmacologici: glicoproteina P (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 e OATP2B1. Simeprevir inibisce i trasportatori di captazione OATP1B1/3 e NTCP e i trasportatori di efflusso P-gp/MDR1, MRP2, BCRP e BSEP. OATP1B1/3 e MRP2 sono coinvolti nel trasporto della bilirubina all'interno e all'esterno degli epatociti. Simeprevir non inibisce l'OCT2 *in vitro*.

In seguito a una singola somministrazione orale di ^{14}C -simeprevir 200 mg a soggetti sani, la maggior parte della radioattività plasmatica (fino al 98%) era rappresentata dal medicinale inalterato e una piccola parte della radioattività plasmatica era correlata ai metaboliti (nessuno era un metabolita maggiore). I metaboliti identificati nelle feci erano formati via ossidazione a livello della moiety macrociclica o aromatica o entrambe e via O-demetilazione seguita da ossidazione.

Eliminazione

L'eliminazione di simeprevir avviene per escrezione biliare. La *clearance* renale ricopre un ruolo insignificante nell'eliminazione. In seguito a una singola somministrazione orale di ^{14}C -simeprevir 200 mg a soggetti sani, in media il 91% della radioattività totale era ritrovato nelle feci. Nelle urine era rilevato meno dell'1% della dose somministrata. Il simeprevir inalterato nelle feci rappresentava in media il 31% della dose somministrata.

L'emivita di eliminazione terminale di simeprevir era compresa tra 10 e 13 ore nei soggetti sani e pari a 41 ore nei pazienti con infezione da HCV trattati con simeprevir 200 mg.

Linearità/Non linearità

La C_{max} plasmatica e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) aumentavano in modo più che proporzionale all'aumento della dose dopo somministrazioni multiple di dosaggi

compresi tra 75 mg e 200 mg una volta al giorno, con il verificarsi di accumulo dopo dosi ripetute. Lo stato stazionario era raggiunto dopo 7 giorni di somministrazione una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani (oltre 65 anni di età)

I dati disponibili sull'uso di simeprevir in pazienti di età superiore a 65 anni sono limitati. Da un'analisi farmacocinetica di popolazione (n = 21, età oltre 65 anni) su pazienti con infezione da HCV trattati con simeprevir è emerso che l'età (18-73 anni) non ha un effetto clinico significativo sui parametri farmacocinetici di simeprevir. Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose di simeprevir (vedere paragrafo 4.2).

Alterazioni della funzionalità renale

L'eliminazione renale di simeprevir è trascurabile. Di conseguenza, si ritiene che la presenza di alterazioni della capacità renale non abbia effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a simeprevir.

Rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale nella norma (valutata usando la formula eGFR MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]; eGFR \geq 80 mL/min), la AUC media nello stato stazionario di simeprevir era 1.62 volte più alta (90% di intervallo di confidenza: 0.73-3.6) nei soggetti con compromissione renale severa (eGFR minore di 30 mL/min). Poiché l'esposizione a simeprevir può aumentare nei pazienti con infezione da HCV con compromissione renale severa, è raccomandata cautela quando si prescrive simeprevir a questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Poiché simeprevir si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga rimosso in modo significativo dalla dialisi.

Per l'uso dei medicinali usati in associazione con simeprevir in pazienti con compromissioni della funzionalità renale, fare riferimento ai relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Compromissione epatica

Simeprevir viene metabolizzato principalmente dal fegato.

L'esposizione plasmatica di simeprevir nei pazienti infetti con HCV era di circa da 2- a 3-volte più alta rispetto a quella osservata nei soggetti sani.

Rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani con funzionalità epatica nella norma, la AUC media in stato stazionario di simeprevir era 2,4 volte maggiore nei soggetti non infetti da HCV con compromissioni moderate della funzionalità epatica (Child-Pugh B) e 5,2 volte più alta nei soggetti non infetti da HCV con compromissioni gravi della funzionalità epatica (Child-Pugh C).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di simeprevir in pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica. La sicurezza e l'efficacia di simeprevir non sono state stabilite in pazienti con infezione da HCV e compromissione della funzionalità epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C). OLYSIO non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Per l'uso dei medicinali usati in associazione con simeprevir in pazienti con compromissioni della funzionalità epatica, fare riferimento ai relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Sesso

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al sesso. Da un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con infezione da HCV trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è emerso che il sesso non ha un effetto clinico significativo sui parametri farmacocinetici di simeprevir.

Peso corporeo

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al peso corporeo o all'indice di massa corporea. Da un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con infezione da HCV trattati con

simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è emerso che tali caratteristiche non hanno un effetto clinico significativo sui parametri farmacocinetici di simeprevir.

Etnia

Le stime farmacocinetiche di popolazione sull'esposizione a simeprevir erano assimilabili nei pazienti con infezione da HCV di etnia caucasica e nera/afroamericana trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina.

In uno studio di fase 3 condotto in Cina e Corea del Sud, l'esposizione plasmatica media di simeprevir nei pazienti asiatici con infezione da HCV è stata 2,1 volte più elevata rispetto ai pazienti non asiatici con infezione da HCV da una popolazione di studi globali aggregati di fase 3.

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base all'etnia.

Pazienti con coinfezione da HIV-1

I parametri farmacocinetici di simeprevir erano assimilabili nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 indipendentemente dalla presenza di coinfezione da HIV-1.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici di simeprevir nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono stati presi in esame.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei roditori, simeprevir ha causato effetti tossici nel fegato, pancreas e sistema gastrointestinale. Il dosaggio negli animali è risultato in esposizioni simili (cani) o inferiori (ratti) rispetto a quelle osservate negli uomini alla dose raccomandata di 150 mg una volta al giorno. Nel cane, simeprevir era associato a necrosi epatocellulare multifocale reversibile con aumenti di ALT, AST, fosfatasi alcalina e/o bilirubina. Questo effetto è stato osservato in relazione a esposizioni sistemiche più elevate (11 volte) rispetto alla dose raccomandata nell'uomo, pari a 150 mg una volta al giorno.

Simeprevir *in vitro* aveva effetti irritanti sugli occhi di entità molto lieve. *In vitro*, simeprevir induceva una risposta fototossica sui fibroblasti BALB/c 3T3 dopo esposizione a raggi UVA, in assenza e in presenza di integratori proteici. Simeprevir non aveva effetti irritanti sulla cute del coniglio e non è potenzialmente associato a sensibilizzazione cutanea.

Negli studi sugli animali, simeprevir non aveva effetti avversi sulle funzioni vitali (sistema cardiaco, respiratorio e nervoso centrale).

Cancerogenicità e mutagenicità

Simeprevir non si è rivelato genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con simeprevir.

Tossicologia riproduttiva

Gli studi condotti sui ratti non hanno riscontrato effetti significativi su fertilità, sviluppo embrio-fetale o sviluppo pre- e post-natale per nessuno dei dosaggi testati (corrispondenti a un'esposizione sistemica nel ratto simile o minore di quanto osservato nell'uomo al dosaggio raccomandato di 150 mg una volta al giorno). Sono stati riportati costole soprannumerarie e ritardi dell'ossificazione nei topi a esposizioni 4 volte più alte rispetto a quelle osservate nell'uomo al dosaggio raccomandato di 150 mg una volta al giorno.

Nei ratti in gravidanza, le concentrazioni di simeprevir nella placenta, nel fegato fetale e nel feto erano minori rispetto a quelle ematiche osservate. Quando somministrato a ratti in allattamento, simeprevir era rilevato nel plasma dei ratti allattati a causa dell'escrezione della sostanza attraverso il latte.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Simprevir è classificato come sostanza PBT (persistente, bioaccumulabile e tossica) (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Laurilsolfato di sodio

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Involucro della capsula

Gelatina

Diossido di titanio (E171)

Inchiostro nero

Gommalacca (E904)

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura speciale di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a pressione da 7 capsule, in alluminio e policloruro di vinile/polietilene/policloruro di vinilide (PVC/PE/PVDC) opaco.

Confezioni da 7 o 28 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato all'assunzione di OLYSIO, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da un gruppo ben definito di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il report finale dovrà essere presentato entro:	il secondo trimestre del 2021