

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLYSIO 150 mg Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül (kapsül)

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

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

Önerilen OLYSIO dozu, 12 hafta süreyle günde bir kere yemekle birlikte bir adet 150 mg kapsüldür.

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

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

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

Tablo 1: OLYSIO kombinasyon tedavisi için birlikte kullanımı tıbbi ürün(ler) ve tedavi süresi

Hasta popülasyonu	Tedavi	Süre
Tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış <sup>1</sup> ve daha önce yanıt vermemiş olan <sup>2</sup> (kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olanlar dahil) HCV genotipi 1 veya 4 olan sirozlu veya sirozu olmayan, HIV ile ko-enfekte olan veya olmayan	OLYSIO + sofosbuvir (+/- ribavirin) <sup>3</sup>	12 hafta <sup>4</sup> (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1)
Tedavi görmemiş ve daha önce nüks yaşamış <sup>1</sup> HCV genotip 1 veya 4 hastaları		
HIV ile ko-enfekte olmayan sirozlu veya sirozu olmayan hastalar  HIV ile ko-enfekte olan sirozu olmayan hastalar	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin <sup>5</sup>	24 hafta <sup>6</sup>  OLYSIO ile tedavi peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde başlatılmalı ve 12 hafta süreyle uygulanmalı, daha sonra ilave olarak 12 haftalık ilave peginterferon alfa ve ribavirin uygulamasıyla devam etmelidir.
HIV ile ko-enfekte olan sirozlu hastalar	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin <sup>5</sup>	48 hafta <sup>6</sup>  OLYSIO ile tedavi peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde başlatılmalı ve 12 hafta süreyle uygulanmalı, daha sonra ilave olarak 36 haftalık ilave peginterferon alfa ve ribavirin uygulamasıyla devam

Daha önce yanıt vermemiş <sup>2</sup> olan (kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olanlar dahil) HCV genotipi 1 veya 4 olan sirozlu veya sirozu olmayan, HIV ile ko-enfekte olan veya olmayan hastalar	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin <sup>5</sup>	48 hafta <sup>6</sup>  OLYSIO ile tedavi peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde başlatılmalı ve 12 hafta süreyle uygulanmalı, daha sonra ilave olarak 36 haftalık peginterferon alfa ve ribavirin uygulamasıyla devam edilmelidir.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- <sup>1</sup> Ribavirinle veya ribavirinsiz olarak önceki interferon tedavisinden (pegile veya pegile olmayan) sonra nüks yaşanması (bkz. Bölüm 5.1).
- <sup>2</sup> Ribavirinle veya ribavirinsiz olarak önceki interferon tedavisinden (pegile veya pegile olmayan) sonra yanıt alınamaması (bkz. Bölüm 5.1).
- <sup>3</sup> Ribavirin, her bir bireysel hastanın klinik değerlendirmesi esas alınarak eklenebilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Önerilen tedavi süresi 12 haftadır. Sofosbuvir ile birlikte uygulanan OLYSIO (ribavirinle veya ribavirinsiz) tedavi süresinin uzatılması (24 haftaya kadar) bireysel bazda düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).
- <sup>4</sup> OLYSIO ile sofosbuvir kombinasyonu için hiçbir durdurma kuralı geçerli değildir.
- <sup>5</sup> HCV genotip 1a hastalarında peginterferon alfa ve ribavirin ile OLYSIO kombinasyon tedavisi düşünüldüğünde, tedaviye başlamadan önce NS3 Q80K polimorfizmi için test yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
- <sup>6</sup> Hastanın bir durdurma kuralını karşılamaması durumunda önerilen tedavi süresi (bkz. Tablo 2).

OLYSIO, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi alan hastalar için 4., 12. ve 24. haftalarda HCV RNA seviyeleri esas alınarak tedaviyi durdurma kuralları için Tablo 2'ye bakınız.

Tedavi sırasında gözlemlenmiş virolojik yanıtı yetersiz olan hastalarda tedavinin sonlandırılması

Peginterferon alfa ve ribavirin ile kullanım

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

Tedavinin sonlandırılmasını tetikleyen HCV RNA eşikleri (yani, tedaviyi durdurma kuralları) Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo2: Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde OLYSIO alan, gözlemlenmiş virolojik yanıtı yetersiz olan hastalarda tedaviyi durdurma kuralları

HCV RNA	Aksiyon
Tedavi haftası 4: $\geq 25$ IU/mL	OLYSIO, peginterferon alfa ve ribavirini sonlandırın
Tedavi haftası 12: $\geq 25$ IU/mL <sup>1</sup>	Peginterferon alfa ve ribavirini sonlandırın (OLYSIO ile tedavi 12. haftada tamamlanır)
Tedavi haftası 24: $\geq 25$ IU/mL <sup>1</sup>	Peginterferon alfa ve ribavirini sonlandırın

<sup>1</sup> HCV tedavisini sonlandırmadan önce HCV RNS seviyelerini doğrulamak için, daha önce saptanamayan HCV RNA'nın daha sonra  $\geq 25$  IU/mL seviyesinde olması halinde HCV RNA'nın yeniden değerlendirilmesi önerilir.

### Sofosbuvir ile kullanım

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

### Dozun ayarlanması veya OLYSIO tedavisine ara verilmesi

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

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

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

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

### Unutulan doz

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

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

**Uygulama Yolu:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

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

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B) olan hastalarda OLYSIO için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C Sınıfı) olan hastalarda simeprevire maruziyet derecesini anlamlı şekilde artmaktadır ve bu hastalar için hiçbir doz önerisi verilemez (bkz. Bölüm 5.2). OLYSIO'nun güvenliliği ve etkililiği orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C sınıfı) olan HCV enfekte hastalarda incelenmemiştir; bu nedenle, orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan ve HCV enfekte hastalara OLYSIO verirken özel dikkat gösterilmesi önerilir.

OLYSIO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin dekompanse sirozu olan (Child-Pugh B veya C sınıfı) hastalarda nasıl kullanılmaları gerektiği konusunda ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriatric popülasyon:**

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

**İrk:**

İrka göre doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.

**HCV/İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) ko-enfeksiyonu**

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

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

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

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

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

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

**Karaciğer dekompanzasyonu ve karaciğer yetmezliği**

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

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

**Ciddi bradikardi ve kalp durması**

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

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

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

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

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

HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda OLYSIO kullanımı

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

OLYSIO HCV'ye karşı doğrudan etki eden diğer antiviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda Q80K polimorfizmi varlığının simeprevir etkililiğini azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için eldeki veriler çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Doğrulayıcı veriler elverişli hale gelene kadar, HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda sofosbuvirle kombinasyon halinde OLYSIO başlatılmadan önce Q80K polimorfizmi varlığının test edilmesi düşünölmelidir.

İnterferonsuz tedavi

İnterferonsuz tedavi için optimum rejim ve tedavi süresi belirlenmemiştir.

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

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

OLYSIO'nun peginterferon alfa-2b ile kombine kullanımı

Klinik çalışmalarda, peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir almak üzere randomize edilen hastalar, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyon



halinde simeprevirle tedavi edilen hastalara kıyasla sayısal olarak daha düşük SVR12 oranları elde etmiş ve daha fazla sıklıkla viral alevlenme ve viral nüks yaşamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

#### Gebelik ve doğum kontrolü gereksinimleri

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

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

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

#### Fotosensitivite

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

#### Döküntü

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

#### Karaciğer yetmezliği

Simeprevir plazma maruziyet derecesi karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh C sınıfı) HCV ile enfekte hastalarda anlamlı oranda artar. OLYSIO'nun güvenliliği ve etkililiği, orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh B veya C sınıfı) hastalarda veya dekompanse hastalarda araştırılmamıştır; bu nedenle, bu hastalara OLYSIO verirken özel dikkat gösterilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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

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

#### İlaç etkileşimleri

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

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

#### HBV (hepatit B virüsü) ko-enfeksiyonu

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

#### Organ transplant hastaları

HCV ile enfekte hastalarda karaciğer nakli sonrasında araştırılan devam etmekte olan bir faz 2 çalışmasının ara verilerine göre, anlamlı derecede daha yüksek simeprevir maruziyetine neden olduğu için, OLYSIO'nun siklosporin ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

#### OLYSIO'nun bazı yardımcı maddeleri hakkında önemli bilgiler

OLYSIO kapsülleri laktoz monohidrat içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonuyla ilgili nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Simeprevire maruziyet derecesini etkileyen tıbbi ürünler

Simeprevirin biyotransformasyonunda rol oynayan birincil enzim CYP3A4'tür (bkz. Bölüm 5.2) ve diğer tıbbi ürünlerin CYP3A4 aracılığıyla simeprevir farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkiler meydana gelebilir. OLYSIO'nun orta güçte veya güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulanması simeprevir plazma maruziyeti derecesini anlamlı ölçüde artırabilirken, orta güçte veya güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte uygulanması simeprevir plazma maruziyeti derecesini anlamlı ölçüde azaltabilir ve etkililik kaybına yol açabilir (bkz. Tablo 3). Bu nedenle, OLYSIO'nun CYP3A4'yi orta güçte veya güçlü şekilde inhibe eden veya indükleyen maddelerle birlikte uygulanması önerilmez.

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

Simeprevir kullanımından etkilenen tıbbi ürünler

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

#### Etkileşim tablosu

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

Tablo 3: Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve doz önerileri

Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	İlaç düzeyleri üzerindeki etkiler En Küçük Kareler Ortalama Oran (%90 CI)	Bir arada uygulamayla ilgili öneriler
<b>ANALEPTİK</b>		
Kafein 150 mg	kafein EAA 1.26 (1.21-1.32) ↑ kafein C <sub>maks</sub> 1.12 (1.06-1.19) ↔ kafein C <sub>min</sub> araştırılmamıştır	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>ANTIARİTMİKLER</b>		
Digoksin 0.25 mg	digoksin EAA 1.39 (1.16-1.67) ↑ digoksin C <sub>maks</sub> 1.31 (1.14-1.51) ↑ digoksin C <sub>min</sub> araştırılmamıştır  (P-gp taşıyıcısı inhibisyonu)	Digoksin konsantrasyonları izlenmeli ve istenen klinik etkiyi elde etmek amacıyla digoksin dozu titrasyonu için kullanılmalıdır.
Amiodaron	Araştırılmamıştır. Amiodaron oral yolla uygulandığında, amiodaronun konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir.  (intestinal CYP3A4 enzimi inhibisyonu)  CYP3A4'ün amiodaron tarafından inhibisyonu nedeniyle, simeprevir konsantrasyonlarında hafif artışlar meydana gelebilir.	<u>Sofosbuvir içermeyen tedavi rejimi</u> Dikkat edilmesi gereklidir ve oral yolla uygulandığında amiodaron için terapötik ilaç izlemesi ve/veya klinik izleme (EKG, vb.) önerilir. <u>Sofosbuvir içeren tedavi rejimi</u> Sadece başka bir alternatif olmadığında kullanınız. Bu tıbbi ürün sofosbuvir ile kombine OLYSIO ile kullanıldığında yakından izleme önerilir (bkz: Bölüm 4.4).

Disopramid Flekainid Meksiletin Propafenon Kinidin	Araştırılmamıştır. Bu tıbbi ürünler oral yolla uygulandığında, bu antiaritmiklerin konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir.  (intestinal CYP3A4 enzimi inhibisyonu)	Dikkat edilmesi gereklidir ve oral yolla uygulandığında bu antiaritmikler için terapötik ilaç izlemesi ve/veya klinik izleme (EKG, vb.) önerilir.
<b>ANTİKOAGÜLANLAR</b>		
Varfarin 10 mg	S-varfarin EAA 1.04 (1.00-1.07) ↔ S-varfarin C <sub>maks</sub> 1.00 (0.94-1.06) ↔ S-varfarin C <sub>min</sub> araştırılmamıştır	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilir.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalma beklenir.  (güçlü CYP3A4 indüksiyonu)	OLYSIO'nun bu antikonvülsanlarla birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına yol açabilir.
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>		
Essitalopram Günde bir kere 10 mg	essitalopram EAA 1.00 (0.97-1.03) ↔ essitalopram C <sub>maks</sub> 1.03 (0.99-1.07) ↔ essitalopram C <sub>min</sub> 1.00 (0.95-1.05) ↔  simeprevir EAA 0.75 (0.68-0.83) ↓ simeprevir C <sub>maks</sub> 0.80 (0.71-0.89) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0.68 (0.59-0.79) ↓	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>ANTİHİSTAMİNLER</b>		
Astemizol Terfenadin	Araştırılmamıştır. Astemizol ve terfenadin, kardiyak aritmiler için potansiyele sahiptir. Bu antihistaminlerin konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir.  (intestinal CYP3A4 enzimi inhibisyonu)	OLYSIO'nun astemizol veya terfenadin ile birlikte uygulanması önerilmez.

<b>ANTI-İNFEKTİFLER</b>		
<b>Antibiyotikler - makrolidler (sistemik uygulama)</b>		
Azitromisin	Araştırılmamıştır. Azitromisinin eliminasyon yolağı esas alındığında, azitromisin ile simeprevir arasında hiçbir ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Eritromisin Günde üç kere 500 mg	eritromisin EAA 1.90 (1.53-2.36) ↑ eritromisin C <sub>maks</sub> 1.59 (1.23-2.05)↑ eritromisin C <sub>min</sub> 3.08 (2.54-3.73) ↑  simeprevir EAA 7.47 (6.41-8.70)↑ simeprevir C <sub>maks</sub> 4.53 (3.91-5.25)↑ simeprevir C <sub>min</sub> 12.74 (10.19-15.93)↑  (CYP3A4 enzimleri ve P-gp taşıyıcısının eritromisin ve simeprevir tarafından inhibisyonu)	OLYSIO ile sistemik eritromisinin birlikte uygulanması önerilmez.
Klaritromisin Telitromisin	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.  (güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile klaritromisin veya telitromisinin birlikte uygulanması önerilmez.
<b>Antifungaller (sistemik uygulama)</b>		
İtrakonazol Ketokonazol* Posakonazol	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışlar beklenir.  (güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile sistemik itrakonazol, ketokonazol veya posakonazolün birlikte uygulanması önerilmez.
Flukonazol Vorikonazol	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışlar beklenir.  (hafif ila orta güçte CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile sistemik flukonazol veya vorikonazolün birlikte uygulanması önerilmez.
<b>Antimikobakteriyeller</b>		
Bedakuilin	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

<p>Rifampisin<sup>1</sup> Günde bir kere 600 mg</p>	<p>rifampisin EAA 1.00 (0.93-1.08) ↔ rifampisin C<sub>maks</sub> 0.92 (0.80-1.07) ↔ rifampisin C<sub>min</sub> araştırılmamıştır</p> <p>25-desasetil-rifampisin EAA 1.24 (1.13-1.36) ↑ 25- desasetil -rifampisin C<sub>maks</sub> 1.08 (0.98-1.19) ↔ 25- desasetil -rifampisin C<sub>min</sub> araştırılmamıştır</p> <p>simeprevir EAA 0.52 (0.41-0.67) ↓ simeprevir C<sub>maks</sub> 1.31 (1.03-1.66) ↑ simeprevir C<sub>min</sub> 0.08 (0.06-0.11) ↓</p> <p>(CYP3A4 enzim induksiyonu)</p>	<p>OLYSIO ile rifampisinin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.</p>
<p>Rifabutin Rifapentin</p>	<p>Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir.</p> <p>(CYP3A4 enzim induksiyonu)</p>	<p>OLYSIO ile rifabutin veya rifapentinin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.</p>
<b>ANTİTUSSİF</b>		
<p>Dekstrometorfan (DXM) 30 mg</p>	<p>DXM EAA 1.08 (0.87-1.35) ↑ DXM C<sub>maks</sub> 1.21 (0.93-1.57) ↑ DXM C<sub>min</sub> araştırılmamıştır.</p> <p>dekstrosfan EAA 1.09 (1.03-1.15) ↔ dekstrosfan C<sub>maks</sub> 1.03 (0.93-1.15) ↔ dekstrosfan C<sub>min</sub> araştırılmamıştır.</p>	<p>Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.</p>

<b>KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ (oral yolla uygulama)</b>		
Amlodipin Bepridil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Araştırılmamıştır. Oral yolla uygulanan kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.  (intestinal CYP3A4 enzimi ve P-gp taşıyıcı inhibisyonu)  CYP3A4'ün amlodipin tarafından hafif inhibisyonu ve CYP3A4'ün diltiazem ve verapamil tarafından orta güçte inhibisyonu nedeniyle simeprevir konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir.	Bu kalsiyum kanal blokerleri oral yolla verildiğinde dikkat edilmesi gereklidir ve hastaların klinik olarak izlenmesi önerilir.
<b>GLUKOKORTİKÖİDLER</b>		
Deksametazon (sistemik)	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında azalma beklenir. (orta güçte CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile sistemik deksametazonun birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.
Budesonid Flutikason Metilprednisolon Prednison	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>GASTROİNTESTİNAL ÜRÜNLER</b>		
<b>Antasit</b>		
Örneğin, Alüminyum veya Magnezyum hidroksit, Kalsiyum karbonat	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>H2-reseptör antagonistleri</b>		
Örneğin, Simetidin, Nizatidin, Ranitidin	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>Propulsif</b>		
Sisaprid	Araştırılmamıştır. Sisaprid kardiyak aritmilere neden olma potansiyeline sahiptir. Sisaprid konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir.  (intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile sisapridin birlikte uygulanması önerilmez.



<b>Proton pompası inhibitörleri</b>		
Omeprazol 40 mg	omeprazol EAA 1.21 (1.00-1.46) ↑ omeprazol C <sub>maks</sub> 1.14 (0.93-1.39) ↑ omeprazol C <sub>min</sub> araştırılmamıştır	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Dekslansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>HCV ÜRÜNLERİ</b>		
<b>Antiviral</b>		
Daklatasvir Günde bir kere 60 mg	daclatasvir EAA 1.96 (1.84-2.10) ↑ daclatasvir C <sub>maks</sub> 1.50 (1.39-1.62) ↑ daclatasvir C <sub>min</sub> 2.68 (2.42-2.98) ↑ simeprevir EAA 1.44 (1.32-1.56) ↑ simeprevir C <sub>maks</sub> 1.39 (1.27-1.52) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 1.49 (1.33-1.67) ↑	Daklatasvir veya OLYSIO için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Ledipasvir Günde bir kere 30 mg	ledipasvir EAA 1.92 (1.77-2.07) ↑ ledipasvir C <sub>maks</sub> 1.81 (1.69-2.94) ↑ ledipasvir C <sub>min</sub> araştırılmamıştır simeprevir EAA 2.69 (2.44-2.96) ↑ simeprevir C <sub>maks</sub> 2.61 (2.34-2.86) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> araştırılmamıştır	Ledipasvir ile birlikte simeprevir uygulandığında, ledipasvirin ve simeprevirin konsantrasyonları yükselmiştir. Birlikte uygulama önerilmez.
Sofosbuvir <sup>2</sup> Günde bir kere 400 mg	sofosbuvir EAA 3.16 (2.25-4.44) ↑ sofosbuvir C <sub>maks</sub> 1.91 (1.26-2.90) ↑ sofosbuvir C <sub>min</sub> araştırılmamıştır  GS-331007 EAA 1.09 (0.87-1.37) ↔ GS-331007 C <sub>maks</sub> 0.69 (0.52-0.93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> araştırılmamıştır  simeprevir EAA 0.94 (0.67-1.33) ↔ simeprevir C <sub>maks</sub> 0.96 (0.71-1.30) ↔ simeprevir C <sub>min</sub> araştırılmamıştır.	Farmakokinetik alt çalışmada gözlenen sofosbuvir maruziyet seviyesindeki artış klinik olarak anlamlı değildir.
<b>BİTKİSEL ÜRÜNLER</b>		
Meryem ana dikenini ( <i>Silybum marianum</i> )	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.  (CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile meryem ana dikeninin birlikte uygulanması önerilmez.

Sarı kantaron ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalma beklenir.  (CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile sarı kantaron içeren ürünlerin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.
<b>HIV ÜRÜNLERİ</b>		
<b>Antiretroviral – CCR5 antagonisti</b>		
Maravirok	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	OLYSIO maravirok ile birlikte uygulandığında iki ilaç için de hiçbir doz ayarlanması gerekli değildir.
<b>Antiretroviral – integraz inhibitörü</b>		
Raltegravir Günde iki kere 400 mg	raltegravir EAA 1.08 (0.85-1.38) ↑ raltegravir C <sub>maks</sub> 1.03 (0.78-1.36) ↔ raltegravir C <sub>min</sub> 1.14 (0.97-1.36) ↑  simeprevir EAA 0.89 (0.81-0.98) ↔ simeprevir C <sub>maks</sub> 0.93 (0.85-1.02) ↔ simeprevir C <sub>min</sub> 0.86 (0.75-0.98) ↓	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Dolutegravir	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>Antiretroviral – non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs)</b>		
Efavirenz Günde bir kere 600 mg	efavirenz EAA 0.90 (0.85-0.95) ↔ efavirenz C <sub>maks</sub> 0.97 (0.89-1.06) ↔ efavirenz C <sub>min</sub> 0.87 (0.81-0.93) ↔ simeprevir EAA 0.29 (0.26-0.33) ↓ simeprevir C <sub>maks</sub> 0.49 (0.44-0.54) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0.09 (0.08-0.12) ↓  (CYP3A4 enzim induksiyonu)	OLYSIO ile efavirenzin birlikte uygulanması önerilmez, çünkü bunların birlikte uygulanması OLYSIO'nun terapötik etki kaybına neden olabilir.
Rilpivirin Günde bir kere 25 mg	rilpivirin EAA 1.12 (1.05-1.19) ↔ rilpivirin C <sub>maks</sub> 1.04 (0.95-1.13) ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> 1.25 (1.16-1.35) ↑ simeprevir	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

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

	(güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	
Ritonavirle güçlendirilmiş veya güçlendirilmemiş diğer HIV PI'ler (Örneğin, Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, İndinavir, Nelfinavir, Sakuinavir, Tipranavir)	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarının değişmesi beklenir.  (CYP3A4 enzim induksiyonu veya inhibisyonu)	OLYSIO ile herhangi bir HIV PI'nin, ritonavirle veya ritonavirsiz, birlikte uygulanması önerilmez.
Kobisistat içeren tıbbi ürünler	Araştırılmamıştır. Simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artış beklenir.  (güçlü CYP3A4 enzim inhibisyonu)	OLYSIO ile kobisistat içeren tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması önerilmez.
<b>HMG CO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin EAA 2.81 (2.34-3.37) ↑ rosuvastatin C <sub>maks</sub> 3.17 (2.57-3.91) ↑ rosuvastatin C <sub>min</sub> araştırılmamıştır  (OATP1B1/3 taşıyıcısı inhibisyonu)	OLYSIO ile birlikte uygulandığında rosuvastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.
Pitavastatin Pravastatin	Araştırılmamıştır. Pitavastatin ve pravastatin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir. (OATP1B1 taşıyıcısı inhibisyonu)	OLYSIO ile birlikte uygulandığında pitavastatin ve pravastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.

<p>Atorvastatin 40 mg</p>	<p>atorvastatin EAA 2.12 (1.72-2.62) ↑ atorvastatin C<sub>maks</sub> 1.70 (1.42-2.04) ↑ atorvastatin C<sub>min</sub> araştırılmamıştır</p> <p>2-OH-atorvastatin EAA 2.29 (2.08-2.52) ↑ 2-OH-atorvastatin C<sub>maks</sub> 1.98 (1.70-2.31) ↑ 2-OH-atorvastatin C<sub>min</sub> araştırılmamıştır</p> <p>(OATP1B1/3 taşıyıcısı ve/veya CYP3A4 enzimi inhibisyonu)</p> <p>OATP1B1/3'in atorvastatin tarafından inhibisyonu nedeniyle simeprevir konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir.</p>	<p>OLYSIO ile birlikte uygulandığında atorvastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.</p>
<p>Simvastatin40 mg</p>	<p>simvastatin EAA 1.51 (1.32-1.73) ↑ simvastatin C<sub>maks</sub> 1.46 (1.17-1.82) ↑ simvastatin C<sub>min</sub> araştırılmamıştır</p> <p>simvastatin asit EAA 1.88 (1.63-2.17) ↑ simvastatin asit C<sub>maks</sub> 3.03 (2.49-3.69)↑ simvastatin asit C<sub>min</sub> araştırılmamıştır</p> <p>(OATP1B1 taşıyıcısı ve/veya CYP3A4 enzimi inhibisyonu)</p>	<p>OLYSIO ile birlikte uygulandığında simvastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.</p>
<p>Lovastatin</p>	<p>Araştırılmamıştır. Lovastatin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.</p> <p>(OATP1B1 taşıyıcısı ve/veya CYP3A4 enzimi inhibisyonu)</p>	<p>OLYSIO ile birlikte uygulandığında lovastatin dozunu dikkatlice titre edin ve güvenlik için izlerken gereken en düşük dozu kullanın.</p>
<p>Fluvastatin</p>	<p>Araştırılmamıştır. Klinik olarak anamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.</p>	<p>Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.</p>

<b>HORMONAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Etinilöstradiol ve noretindron günde bir kere 0.035 mg / günde bir kere 1 mg	etinilöstradiol EAA 1.12 (1.05-1.20) ↔ etinilöstradiol C <sub>maks</sub> 1.18 (1.09-1.27) ↑ etinilöstradiol C <sub>min</sub> 1.00 (0.89-1.13) ↔  noretindron EAA 1.15 (1.08-1.22) ↔ noretindron C <sub>maks</sub> 1.06 (0.99-1.14) ↔ nortindron C <sub>min</sub> 1.24 (1.13-1.35) ↑	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>İMMÜNOSUPRESANLAR</b>		
Siklosporin 100 mg  bireyselleştirilmiş doz <sup>4</sup>	siklosporin EAA 1.19 (1.13-1.26) ↑ siklosporin C <sub>maks</sub> 1.16 (1.07-1.26) ↑ siklosporin C <sub>min</sub> araştırılmamıştır simeprevir EAA 5.81 (3.56-9.48) ↑ <sup>5</sup> simeprevir C <sub>maks</sub> 4.74 (3.12-7.18) ↑ <sup>5</sup> simeprevir C <sub>min</sub> araştırılmamıştır <sup>5</sup>  (siklosporin tarafından OATP1B1/3, P-gp ve CYP3A inhibisyonu)	OLYSIO'nun siklosporinin ile birlikte uygulanması önerilmez.
Takrolimus 2 mg  bireyselleştirilmiş doz <sup>4</sup>	takrolimus EAA 0.83 (0.59-1.16) ↓ takrolimus C <sub>maks</sub> 0.76 (0.65-0.90) ↓ takrolimus C <sub>min</sub> araştırılmamıştır simeprevir EAA 1.85 (1.18-2.91) ↑ <sup>6</sup> simeprevir C <sub>maks</sub> 1.79 (1.22-2.62) ↑ <sup>6</sup> simeprevir C <sub>min</sub> araştırılmamıştır <sup>6</sup>  (takrolimus tarafından OATP1B1 inhibisyonu)	OLYSIO ile birlikte uygulandığında bu ilaçlardan herhangi biri için doz ayarlaması gerekli değildir. Takrolimusun kan konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.
Sirolimus	Araştırılmamıştır. Sirolimus plazma konsantrasyonlarında hafif artış veya azalma meydana gelebilir.	Sirolimusun kan konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.
<b>NARKOTİK ANALJEZİKLER</b>		
Metadon <sup>7</sup> Günde bir kere 30-150 mg, bireyselleştirilmiş doz	R(-) metadon EAA 0.99 (0.91-1.09) ↔ R(-) metadon C <sub>maks</sub> 1.03 (0.97-1.09) ↔ R(-) metadon C <sub>min</sub> 1.02 (0.93-1.12) ↔	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.
Buprenorfin Nalokson	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

<b>FOSFODİESTERAZ TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Araştırılmamıştır. PDE-5 inhibitörleri konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir.  (intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)  OATP1B1'in sildenafil tarafından inhibisyonu nedeniyle simeprevir konsantrasyonlarında hafif artışlar meydana gelebilir.	OLYSIO, erektil disfonksiyon tedavisi için endike olan sildenafil, vardenafil, ya da tadalafil ile birlikte uygulandığında hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.  OLYSIO, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için kullanılan dozlarda kronik olarak uygulanan sildenafil veya tadalafil ile birlikte uygulandığında PDE-5 inhibitörü için doz ayarlaması gerekli olabilir. En düşük dozda PDE-5 inhibitörü ile başlamayı düşünün ve uygun olduğu şekilde izleyerek gerektiği şekilde artırın.
<b>SEDATİFLER/ANKSİYOLİTİKLER</b>		
Midazolam <i>Oral:</i> 0.075 mg/kg <i>İntravenöz:</i> 0.025 mg/kg	<i>Oral:</i> midazolam EAA 1.45 (1.35-1.57) ↑ midazolam C <sub>maks</sub> 1.31 (1.19-1.45) ↑ midazolam C <sub>min</sub> araştırılmamıştır  <i>İntravenöz:</i> midazolam EAA 1.10 (0.95-1.26) ↑ midazolam C <sub>maks</sub> 0.78 (0.52-1.17) ↓ midazolam C <sub>min</sub> araştırılmamıştır  (hafif intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)	Midazolamın plazma konsantrasyonları intravenöz olarak uygulandığında etkilenmedi, çünkü simeprevir hepatik CYP3A4'ü inhibe etmez. Dar terapötik indekse sahip bu tıbbi ürün oral yolla OLYSIO ile birlikte uygulandığında dikkat edilmelidir.
Triazolam (oral)	Araştırılmamıştır. Triazolam konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir.  (intestinal CYP3A4 enzim inhibisyonu)	Dar terapötik indekse sahip bu tıbbi ürün oral yolla OLYSIO ile birlikte uygulandığında dikkat edilmelidir.
<b>STİMÜLANLAR</b>		
Metilfenidat	Araştırılmamıştır. Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

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

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

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi;

Simeprevir: C

Simeprevir'in, ribavirin ile kombine tedavisi: X

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

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

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

Ribavirine maruz kalan tüm hayvan türlerinde anlamlı teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler ortaya konmuştur. Kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi için büyük itina gösterilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar



ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın partnerleri olan erkek hastalar, ribavirinle tedavi sırasında ve ribavirin tedavisi tamamlandıktan sonra ribavirine yönelik Kısa Ürün Bilgisi'nde belirtilen süre boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

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

### **Laktasyon dönemi**

Simeprevir ya da metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlara uygulandığında, muhtemelen simeprevirin süte geçmesi nedeniyle süt emen sıçanların plazmalarında simeprevir saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğan / bebek için var olan risk göz ardı edilemez. Emzirmenin bebeğe faydası ve tedavinin anneye faydası göz önüne alınarak, emzirmeyi sonlandırma ya da OLYSIO tedavisini sonlandırma/tedaviden kaçınma kararı alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği / fertilitite**

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

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

## Güvenlilik profili özeti

### Peginterferon alfa ve ribavirin ile kullanım

HCV genotip 1 ile enfekte olan, hiç tedavi almamış ya da daha önce ribavirinli veya ribavirinsiz interferon tedavisi başarısız olmuş hastalarda peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılan simeprevirin genel güvenlilik profili, 2 klinik faz 2 çalışması (C205 ve C206 çalışmaları) ve 3 klinik faz 3 çalışmasından (C208, C216 ve HPC3007 çalışmaları) elde edilen bir araya getirilmiş verilere dayanmaktadır. Bu faz 2 ve faz 3 çalışmalarından elde edilen bir araya getirilmiş veriler, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde simeprevir alan 1,486 hastayı (bu hastalardan 924'ü 12 hafta süreyle günde bir kere simeprevir 150 mg alacaktı) ve peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte plasebo alan 540 hastayı kapsıyordu.

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

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

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

Simeprevirin güvenlilik profili, HCV genotip 4 enfeksiyonu ve genotip 1 enfeksiyonu olan hastalar arasında benzerdir.

### Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Advers ilaç reaksiyonları Tablo 4’te raporlanmaktadır. Advers İlaç Reaksiyonları, sistem organ sınıfı ve sıklığına (SOC) göre listelenmektedir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 4: HCV genotip 1 ile enfekte yetişkin hastalarda bildirilen (bir araya getirilmiş faz 3 çalışmaları C208, C216 ve HPC3007; tedavilerin ilk 12 haftası; Intent-To-Treat analiz seti) peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılan simeprevirin advers reaksiyonları

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık Kategorisi</b>	<b>Simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N=781</b>
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar	çok yaygın	dispne*
Gastrointestinal hastalıklar	çok yaygın yaygın	mide bulantısı konstipasyon
Hepatobilyer hastalıklar	yaygın	kan bilirubin düzeyinde artış*
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları	çok yaygın yaygın	döküntü*, prürit* ışık duyarlılığı reaksiyonu*

\* Daha fazla bilgi için aşağıdaki bölüme bakınız.

#### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

##### Deri döküntüsü ve prürit

Simeprevir ile 12 haftalık tedavi sırasında, plasebo, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %16.6 ve %14.6’sına kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastaların sırasıyla %21.8 ve %21.9’unda döküntü ve prürit gözlemlendi (tüm evreler; bir araya getirilmiş faz 3). Simeprevirle tedavi edilen hastalarda gözlenen döküntü ve prürit olaylarının çoğu hafif veya orta şiddetteydi (evre 1 ya da evre 2). Evre 3 döküntü ya da prürit, simeprevirle tedavi edilen hastaların sırasıyla %0.5 ve %0.1’inde meydana geldi. Döküntü ya da prürit nedeniyle simeprevirin sonlandırılması, simeprevirle tedavi edilen hastaların sırasıyla %0.8 ve %0.1’inde meydana gelirken, plasebo, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %0.3’ünde ve hiçbirinde meydana geldi.

### Kan bilirubin düzeyinde artış

Simeprevirle 12 haftalık tedavi sırasında, plasebo, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi edilen hastaların %2.8'ine kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastaların %7.4'ünde 'kan bilirubin düzeyinde artış' bildirildi (tüm evreler; bir araya getirilmiş faz 3). Simeprevirle tedavi edilen hastaların %2 ve %0.3'ünde sırasıyla evre 2 veya evre 4 'kan bilirubin düzeyinde artış' bildirildi (bir araya getirilmiş faz 3 çalışmaları). 'Kan bilirubin düzeyinde artış' nedeniyle simeprevirin sonlandırılması nadirdi (%0.1; n=1). Peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte simeprevir uygulaması sırasında, doğrudan ve dolaylı bilirubin yükselmeleri, genellikle karaciğer transaminazlarında yükselmelerle ilişkili değildi ve tedavi sonunu takiben normale döndü.

### Fotosensitivite reaksiyonları

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

### Dispne

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

### Kardiyak aritmiler

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

### Laboratuvar bulgularında anormallikler

Hemoglobin, nötrofiller veya trombositler açısından her iki tedavi grubu arasında hiçbir fark yoktur. Plasebo, peginterferon alfa ve ribavirinle tedavi edilen hastalara kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidansla gözlenen tedaviyle ilişkili laboratuvar anormallikleri Tablo 5’te verilmektedir.

Tablo 5: Peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidansla gözlenen tedaviyle ilişkili laboratuvar anormallikleri (WHO en kötü toksisite evreleri 1 ila 4) (biraraya getirilmiş faz 3 çalışmaları C208, C216 ve HPC3007; tedavilerin ilk 12 haftası; Intent-To-Treat analiz seti)

<b>Laboratuvar parametresi</b>	<b>WHO toksisite aralığı</b>	<b>Simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N=781 n (%)</b>
<b>Kimya</b>		
<b>Alkalin fosfataz</b>		
Evre 1	$\geq 1.25$ ila $\leq 2.50$ x ULN	26 (%3.3)
Evre 2	$> 2.50$ ila $\leq 5.00$ x ULN	1 (%0.1)
<b>Hiperbilirubinemi</b>		
Evre 1	$\geq 1.1$ ila $\leq 1.5$ x ULN	208 (%26.7)
Evre 2	$> 1.5$ ila $\leq 2.5$ x ULN	143 (%18.3)
Evre 3	$> 2.5$ ila $\leq 5.0$ x ULN	32 (%4.1)
Evre 4	$> 5.0$ x ULN	3 (%0.4)

ULN = Üst Normal Limit

#### Ribavirinle veya ribavirinsiz sofosbuvir ile birlikte kullanım

Ribavirinle veya ribavirinsiz sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevir kullanımını değerlendiren HPC2002 çalışmasında, peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde kullanılan simeprevir ile gözlenenler dışında hiçbir yeni güvenlik bulgusu tanımlanmamıştır. Sofosbuvirle kombinasyon halinde uygulanan simeprevir ile 12 haftalık tedavi sırasında bildirilen en yaygın (>%10) advers olaylar yorgunluk (%25), baş ağrısı (%21), mide bulantısı (%21), uykusuzluk (%14) ve kaşıntı (%11). Simeprevirle 12 haftalık tedavi sırasında bildirilen dikkat çekici diğer seçilmiş advers olaylar (grup terimi); döküntü (ribavirin olmaksızın sofosbuvirle kombinasyon halinde simeprevir alan hastalarda %11 ve sofosbuvir ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir alan hastalarda %20), anemi (sırasıyla %0 ve %13), fotosensitivite reaksiyonları (sırasıyla %7 ve %6) ve bilirubin düzeyinde artışı (sırasıyla %0 ve %9).

### Diğer özel popülasyonlar

#### HIV-1 ile ko-enfekte hastalar

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

#### Asyalı hastalar

Çin ve Güney Kore’de asyalı hastalarda yürütülen bir faz 3 çalışmasında, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine kullanılan OLYSIO 150 mg’ın güvenlik profili, ‘artmış kan bilirubini’ olaylarının daha sık olması haricinde, global çalışmalardan toplanan asyalı olmayan bir faz 3 popülasyonu ile karşılaştırılabilirdi. Kandaki bilirubin seviyesinin arttığı durumlar dahil edilmeyen (bkz tablo 6) ve asyalı olmayan hastalardan elde edilen sonuçlarla karşılatırılabilirdi.

Tablo 6: peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine olarak simeprevir ya da plasebo ile tedavi edilen (tedavinin ilk 12 haftası) asyalı hastalarda artmış kan bilirubini olayların HPC3005 faz 3 çalışması ile C208, C216 ve HPC3007 faz 3 havuz çalışmalarında karşılaştırılması

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

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

#### Karaciğer yetmezliği

Simeprevir maruziyet derecesi şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı oranda artmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Simeprevir plazma maruziyet derecesindeki artışla birlikte bilirubin düzeylerinde daha yüksek bir artış insidansı eğilimi gözlenmiştir. Bilirubin düzeylerindeki bu artışlar, herhangi bir karaciğer güvenlilik bulgusuyla ilişkili değildi. İleri aşamada fibrozu olan hastalarda daha yüksek anemi insidansı bildirilmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviral

ATC Kodu: J05AE14

Etki mekanizması

Simeprevir, viral kopyalama için esas olan HCV NS3/4A serin proteazın spesifik bir inhibitörüdür. Bir biyokimyasal analizde, simeprevir, sırasıyla 0.5 nM ve 1.4 nM ortalama  $K_i$  değerleriyle, rekombinant genotip 1a ve 1b HCV NS3/4A proteazlarının proteolitik aktivitesini inhibe etmiştir.

#### Antiviral aktivite (*in vitro*)

Bir HCV genotip 1b replikonuna karşı ortalama simeprevir  $EC_{50}$  ve  $EC_{90}$  değerleri, sırasıyla 9.4 nM (7.05 ng/ml) ve 19 nM (14.25 ng/ml) idi. HCV PI tedavisi görmemiş genotip 1a ve genotip 1b hastalarından alınan NS3 dizgeleri taşıyan kimerik replikonlar, referans genotip 1b replikonuna kıyasla sırasıyla 1.4 (N=78) ve 0.4 (N=59) simeprevir  $EC_{50}$  değerlerinde medyan kat değişim (FC) göstermiştir. Başlangıç Q80K polimorfizmine sahip genotip 1a ve 1b izolatları, sırasıyla 11 (N=33) ve 8.4 (N=2) simeprevir  $EC_{50}$  değerlerinde medyan FC ile sonuçlanmıştır. Test edilen genotip 2, genotip 3 ve genotip 4 başlangıç izolatlarına karşı medyan simeprevir FC değerleri sırasıyla 25 (N=4), 1,014 (N=2) ve 0.3 (N=8) idi. %50 insan serumu varlığı, simeprevir replikon aktivitesini 2.4 kat azaltmıştır. Simeprevir ile interferon, ribavirin, NS5A veya NS5B inhibitörlerinin *in vitro* kombinasyonu aditif veya sinerjik etkilerle sonuçlanmıştır.

#### Antiviral aktivite (*in vivo*)

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

Tablo 7: Simeprevir 200 mg monoterapinin antiviral aktivitesi (C201 ve C202 çalışmaları)

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

Direnç



### Hücre kültüründeki direnç

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

### Klinik çalışmalardaki direnç

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

SVR elde etmemiş hastalarda simeprevir tedavisiyle ilişkili aminoasit yer değiştirmelerin HCV genotip 1 alt tipine özgü örüntüler gözlenmiştir. HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda ağırlıklı olarak, tek başına ya da NS3 pozisyonları 80, 122 ve/veya 168'de aminoasit yer değiştirmeleriyle kombinasyon halinde ortaya çıkan R155K gözlenirken, HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda çoğunlukla ortaya çıkan D168V yer değiştirmesi gözlenmiştir (Tablo 8).

Başlangıç Q80K aminoasit yer değiştirmesiyle HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda, başarısızlıkta en sıklıkla gözlenen R155K yer değiştirmesiydi.

Tablo 8: Biraraya getirilmiş faz 2 ve faz 3 çalışmalarında tedaviyle ilişkili aminoasit yer değiştirmeleri: peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde 150 mg simeprevir uygulamasıyla SVR elde etmeyen hastalar

NS3'te ortaya çıkan aminoasit yer değiştirmeleri	Tüm HCV genotipleri N=197 % (n)	Genotip 1a <sup>1</sup> N=116 % (n)	Genotip 1b N=81 % (n)
NS3 pozisyonu 43, 80, 122, 155, 156 ya da 168'deki yer değiştirmeler <sup>2</sup>	%91.4 (180)	%94.8 (110)	%86.4 (70)
D168E	%15.7 (31)	%14.7 (17)	%17.3 (14)
D168V	%31.0 (61)	%10.3 (12)	%60.5 (49)
Q80R <sup>3</sup>	%7.6 (15)	%4.3 (5)	%12.3 (10)
R155K	%45.2 (89)	%76.7 (89)	%0 (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	%8.1 (16)	%4.3 (5)	%13.6 (11)
R155X+ D168X <sup>4</sup>	%9.1 (18)	%12.9 (15)	%3.7 (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	%10'dan az	%10'dan az	%10'dan az

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

<sup>2</sup> Tek başına veya diğer yer değiştirmelerle kombinasyon halinde (karışımları içerir).

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

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

<sup>5</sup> İki hastada, ortaya çıkan tek I170T yer değiştirmesi gözlendi.

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

Genotip 4 ile enfekte hastalarda yürütölen HPC3011 çalışmasında, SVR elde etmeyen 32 hastanın 28'i (%88), genotip 1 ile enfekte hastalarda gözlenen yeni aminoasit yer

değiştirmelerine benzer şekilde, NS3 pozisyonları 80, 122, 155, 156 ve/veya 168’de (daha çok 168 pozisyonundaki yer değiştirmeler; 32 hastanın 24’ü [%75]) yeni aminoasit yer değiştirmelerine sahipti.

Ribavirinle veya ribavirinsiz olarak sofosbuvir ile kombinasyon halinde simeprevir tedavisi alan genotip 1 ile enfekte hastalarda yürütölen HPC2002 çalışmasında, nüks yaşamış 6 hastanın 5’inde (%83) yeni aminoasit yer değiştirmeleri R155K veya D168E gözlendi. Sofosbuvir direnciyle ilişkili hiçbir yeni aminoasit yer değiştirmesi gözlenmedi.

Dirençle ilişkilendirilen yer değiştirmelerin persistansı

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

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

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

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

Başlangıç HCV polimorfizmlerinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi

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

Simeprevir *in vitro* aktivitesinin azalmasıyla ilişkilendirilen NS3 pozisyonları 43, 80, 122, 155, 156 ve/veya 168'deki başlangıç polimorfizmleri, HCV genotip 1a hastalarındaki Q80K yer değiştirmesi haricinde, kontrollü faz 2 ve faz 3 çalışmalarında (n=2,007; C208, C216, HPC3007, C206, C205 çalışmaları) HCV genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda genelde yaygın değildi (%1.3). Faz 2 ve faz 3 çalışmalarında genel HCV genotip 1 popülasyonunda başlangıçta gözlenen Q80K polimorfizmi prevalansı %14, HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda %30 ve HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda %0.5'ti. Avrupa'da, genotip 1 genelinde gözlenen Q80K polimorfizmi prevalansı %6 (76/1,254), HCV genotip 1a ile enfekte hastalarda %19 (73/377) ve HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda %0.3'tü (3/877).

Genotip 4 ile enfekte hastalarda Q80K polimorfizmi gözlenmemiştir (HPC3011 çalışması).

Faz 3 çalışmaları C208 ve C216'nın biraraya getirilmiş analizinde ve HPC3007 çalışmasında, başlangıçtaki Q80K varlığı, Q80K olmaksızın peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a hastalarına kıyasla peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a hastalarında daha düşük SVR oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir/plasebo ile tedavi edilen HCV genotip 1 hastalarında HCV geno/alt tipine ve başlangıç Q80K polimorfizminin varlığı veya yokluğuna göre SVR12 oranları<sup>1</sup> (Intent-To-Treat analiz seti)

	HCV genotip 1a ile enfekte tüm hastalar <sup>2</sup>	HCV genotip 1a ile enfekte hastalar <sup>2</sup> – başlangıçta Q80K polimorfizmi varlığı veya yokluğu <sup>3</sup>		HCV genotip 1b ile enfekte tüm hastalar
		Var	Yok	
<b>HCV mono-enfekte hastalar (C208, C216, HPC3007 ve C206 çalışmaları)</b>				
<b>Tedavi görmemiş hastalar (bir araya getirilmiş C208 ve C216 çalışmaları)</b>				
Simeprevir	%75 (191/254)	%58 (49/84)	%84 (138/165)	%85 (228/267)
Plasebo	%47 (62/131)	%52 (23/44)	%43(36/83)	%53 (70/133)
<b>Daha önce nüks yaşamış olanlar (çalışma HPC3007)</b>				
Simeprevir	%70 (78/111)	%47 (14/30)	%79 (62/79)	%86 (128/149)
Plasebo	%28 (15/54)	%30 (6/20)	%26 (9/34)	%43 (34/79)
<b>Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar (çalışma C206)</b>				
Simeprevir <sup>4</sup>	%56 (14/25)	%38 (3/8)	%65 (11/17)	%88 (38/43)
Plasebo	%13 (1/8)	%0 (0/2)	%17 (1/6)	%7 (1/15)
<b>Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar (çalışma C206)</b>				
Simeprevir <sup>4</sup>	%42 (11/26)	%75 (3/4)	%38 (8/21)	%58 (14/24)
Plasebo	%0 (0/7)	%0 (0/0)	%0 (0/7)	%33 (3/9)

<b>HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalar (çalışma C212)</b>				
<b>Tedavi görmemiş hastalar</b>				
Simeprevir	%77 (33/43)	%86 (12/14)	%72 (21/29)	%90 (9/10)
<b>Daha önce nüks yaşamış olanlar</b>				
Simeprevir	%83 (10/12)	%33 (1/3)	%100 (9/9)	%100 (3/3)
<b>Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar</b>				
Simeprevir	%67 (6/9)	%100 (1/1)	%63 (5/8)	%100 (1/1)
<b>Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar</b>				
Simeprevir	%54 (13/24)	%50 (6/12)	%58 (7/12)	%75 (3/4)

<sup>1</sup> C206 çalışması için SVR24.

<sup>2</sup> HCV non-genotip 1a/1b ile enfekte birkaç hastayı içerebilir.

<sup>3</sup> Simeprevir tedavi grubundaki hastaların sayısı: sadece dizge verileri mevcut olan hastalar.

<sup>4</sup> Bir araya getirilmiş 150 mg simeprevir tedavi grubu.

Not: C208, C216, HPC3007 ve C206 çalışmalarında, HCV genotip 1b ile enfekte üç hastada başlangıç Q80K polimorfizmi vardı. Üç hastanın hepsinde SVR12 vardı.

SVR12/24: Planlanan tedavi sonundan (EOT) 12/24 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

C208 ve C216 çalışmalarının biraraya getirilmiş analizinde, başlangıçta Q80K polimorfizmi olup peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %69'u (58/84) protokolde tanımlanmış RGT kriterlerini karşılayarak (4. haftada saptanabilen veya saptanamayan HCV RNA <25 IU/mL ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA) 24 haftalık toplam tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %78'di. Q80K polimorfizmi olup peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %65'i (53/81) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti (Hızlı Virolojik Yanıt; RVR); bu hastalarda SVR12 oranı %79'du. Q80K polimorfizmi olup peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %21'i (17/81) 4. haftada HCV RNA  $\geq$ 25 IU/mL'ye sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %12 idi.

HPC3007 çalışmasında, başlangıçta Q80K polimorfizmi olup peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %80'i (24/30) protokolde tanımlanmış RGT kriterlerini karşılayarak (4. haftada saptanabilen veya saptanamayan HCV RNA <25 IU/mL ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA) 24 haftalık toplam tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %58'di. Başlangıçta Q80K polimorfizmi olup peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %43'ü (13/30) 4. haftada

saptanamayan HCV RNA'ya sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %77 idi. Q80K polimorfizmi olup peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde simeprevir ile tedavi edilen HCV genotip 1a ile enfekte hastaların %13'ü (4/30) 4. haftada HCV RNA  $\geq$  25 IU/mL'ye sahipti; bu hastalardan hiçbiri SVR12 elde etmedi.

#### Çapraz direnç

Klinik çalışmalarda (örneğin, R155K) SVR elde etmeyen, simeprevir ile tedavi edilen hastalarda saptanan tedaviyle ilişkili bazı NS3 aminoasit yer değiştirmelerinin, telaprevir, boseprevir ve diğer NS3/4A PI'lerin anti-HCV aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. SVR elde etmeyen hastalarda daha önce simeprevire maruz kalmanın sonraki HCV NS3/4A PI-bazlı tedavi rejimleri üzerindeki etkisi ortaya konmamıştır. NS3/4A PI'lar telaprevir ya da boseprevire maruz kalma geçmişi olan hastalarda simeprevirin etkililiğiyle ilgili hiçbir klinik veri mevcut değildir. İncelenen simeprevir dirençli varyantlar, temsili HCV nükleozit ve non-nükleozit polimeraz inhibitörlerine ve NS5A inhibitörlerine duyarlı kalmıştır. NS5A inhibitörleri (L31F/V, Y93C/H), nükleozit inhibitörleri (S96T, S282T) ve non-nükleozit inhibitörlerine (C316N, M414I/L, P495A) duyarlılığı azalan aminoasit yer değiştirmeleri taşıyan varyantlar, simeprevir *in vitro*'ya duyarlı kalmıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

HCV genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde uygulanan simeprevirin etkililiği, tedavi görmemiş hastalarda yürütülen iki faz 3 çalışmasında (C208 ve C216 çalışmaları), daha önceki interferon-bazlı tedavi sonrasında nüks yaşamış hastalarda yürütülen bir faz 3 çalışmasında (çalışma HPC3007), peginterferon ve ribavirin ile uygulanan daha önceki tedavide başarısız olan hastalarda yürütülen (daha önce nüks yaşamış olanlar, kısmi yanıt vermiş olanlar ve hiç yanıt vermemiş olanlar dahil) bir faz 2 çalışmasında (çalışma C206) ve HCV tedavisi almamış olan ya da önceki HCV tedavisinde başarısız olan HCV genotip 1 ve HCV-1 ko-enfeksiyonu olan hastalarda yürütülen bir faz 3 çalışmasında (çalışma C212) değerlendirilmiştir. Tedavi görmemiş ya da önceki peginterferon alfa ve ribavirin tedavisinde (HPC3011 çalışması) başarısız olmuş hastalarla yürütülen bir faz 3 çalışmada, HCV genotip 4 enfeksiyonu olan hastalarda peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde uygulanan simeprevirin etkililiği değerlendirilmiştir. Ribavirin içeren veya içermeyen interferon-bazlı bir rejimin parçası olarak simeprevirin etkililiği, daha önce yanıt vermemiş ve METAVIR fibroz skoru F0-F2 olan HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda,

ya da tedavi görmemiş olan ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan, METAVIR fibroz skoru F3-F4 olan ve kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda yürütülen bir faz 2a çalışmasında değerlendirilmiştir (çalışma HPC2002).

Daha önce nüks yaşamış olanlar, önceki interferon-bazlı tedavi sonunda saptanamayan HCV RNA'sı ve takip sırasında saptanabilen HCV RNA'sı olan hastalardı; daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar, 12. haftada başlangıca göre HCV RNA değerlerinde önceki tedavi-sirasında  $\geq 2 \log_{10}$  azalması ve peginterferon ve ribavirinle önceki tedavi sonunda saptanabilen HCV RNA değerleri olan hastalardı; ve hiç yanıt vermemiş olan hastalar, peginterferon ve ribavirinle önceki tedavi sırasında 12. haftada başlangıca göre HCV RNA değerlerinde önceki tedavi-sirasında  $< 2 \log_{10}$  azalması olan hastalardı. Bu çalışmalardaki hastalarda kompanse karaciğer hastalığı (siroz dahil), en az 10,000 IU/mL HCV RNA, ve KHC ile tutarlı karaciğer histopatolojisi vardı.

Tedavi görmemiş ve daha önce nüks yaşamış hastalarda, faz 3 çalışmalarında peginterferon alfa ve ribavirinle tedavinin genel süresi yanıt-güdümlüydü. Bu hastalarda, aşağıdaki tedavi protokolünde tanımlanan yanıt-güdümlü tedavi (RGT) kriterleri karşılandığı takdirde, HCV tedavisinin planlanan toplam süresi 24 haftaydı: 4. haftada saptanabilen veya saptanamayan HCV RNA  $< 25$  IU/mL ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA. Plazma HCV RNA seviyeleri, Yüksek Saf Sistem ile kullanım için, COBAS TaqMan HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak ölçülmüştür (25 IU/mL LLOQ ve 15 IU/mL saptama limiti). Gözlemlenmiş virolojik yanıtı yetersiz olan hastaların tedaviyi zamanında sonlandırmalarını garantilemek için, HCV tedavisi için tedaviyi durdurma kuralları kullanılmıştır. HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalarla yürütülen faz 3 çalışması C212'de, tedavi görmemiş ve daha önce nüks yaşamış sirozlu hastalarda peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavinin genel süresi yanıtı dayalı değildi; bu hastalar toplam süresi 48 hafta ile sabit olan bir HCV tedavisi aldılar. Tedavi görmemiş ya da daha önce nüks yaşamış sirotik olmayan HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalarda peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavinin toplam süresi aynı kriterler geçerli olacak şekilde yanıtı dayalıydı.

SVR (virolojik iyileşme), C206 çalışmasında planlanan tedavi sonundan 24 hafta sonra saptanamayan HCV RNA olarak tanımlanmış, HPC2002 çalışmasında ve faz 3 çalışmalarında

ise planlanan tedavi sonundan 12 hafta sonra saptanabilen veya saptanamayan HCV RNA < 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve hiç tedavi görmemiş yetişkinlerde etkililik

Çalışma C208 (QUEST 1) ve çalışma C216 (QUEST 2)

HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve hiç tedavi görmemiş hastalarda simeprevirin etkililiği, iki randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, 2-kollu, çok-merkezli, faz 3 çalışmasında gösterilmiştir (çalışma C208 ve çalışma C216). İki çalışmanın tasarımı benzerdi. Hastalar tedavi protokolünde tanımlanan RGT kriterlerine uygun olarak, 150 mg simeprevir ya da plasebo ile 12 hafta süreyle günde bir kere tedavi, artı peginterferon alfa-2a (C208 ve C216 çalışmaları) ya da peginterferon alfa-2b (çalışma C216) ve ribavirin, bunu takiben peginterferon alfa ve ribavirin ile 12 veya 36 haftalık tedavi aldılar. Kontrol grubundaki hastalar 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ya da -2b ve ribavirin aldı.

C208 ve C216 çalışmalarının bir araya getirilmiş analizinde, 785 kayıtlanmış hastanın medyan yaşı 47 (aralık: 18 ila 73 yaş; %2'si 65 yaş üstü); %56'sı erkek; %91'i Beyaz, %7'si Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı, %1'i Asyalı ve %17'si Hispanik; %23'ünün vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; %78'inin HCV RNA seviyeleri > 800,000 IU/mL; %74'ünün METAVIR fibroz skoru F0, F1 veya F2, %16'sının METAVIR fibroz skoru F3 ve %10'unun METAVIR fibroz skoru F4 (siroz); %48'i HCV genotip 1a ve %51'i genotip 1b ile enfekte; genel popülasyonun %17'si ve genotip 1a ile enfekte hastaların %34'ünde başlangıçta Q80K polimorfizmi; %29'u *IL28B* CC genotipi, %56'sı *IL28B* CT genotipi ve %15'i *IL28B* TT genotipine sahipti. Çalışma C208'de tüm hastalar peginterferon alfa-2a, çalışma C216'da hastaların %69'u peginterferon alfa-2a ve %31'i peginterferon alfa-2b aldı.

Bir advers olay nedeniyle tüm tedaviyi sonlandıran hastaların oranı, peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte simeprevir alan tedavi grubunda %2 ve peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte plasebo alan tedavi grubunda %1'di. Bir advers olay nedeniyle simeprevir ya da plasebonun sonlandırılması her iki tedavi grubunda %1'di. HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve daha önce hiç tedavi görmemiş yetişkin hastalardaki yanıt oranları Tablo 10'da gösterilmektedir.



Tablo 10: HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve daha önce hiç tedavi görmemiş yetişkin hastalarda tedavi sonucu (C208 ve C216 çalışmalarının bir araya getirilmiş verileri; 60. hafta analizi; Intent-To-Treat analiz seti)

<b>Tedavi Sonucu</b>	<b>Simeprevir</b> <b>N=521</b> <b>% (n/N)</b>	<b>Plasebo</b> <b>N=264</b> <b>% (n/N)</b>
<b>Genel SVR12</b>	%80 (419/521) <sup>1</sup>	%50 (132/264)
<b>SVR12'siz hastalar için sonuç</b>		
Tedavide başarısızlık <sup>2</sup>	%8 (42/521)	%33 (87/264)
Viral nüks <sup>3</sup>	%11 (51/470)	%23 (39/172)
Eksik SVR12 verisi <sup>4</sup>	%3 (13/521)	%2 (6/264)

Simeprevir: 24 veya 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a veya -2b ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir; Plasebo: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a veya -2b ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle plasebo.

SVR12: planlanan EOT'dan 12 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

<sup>1</sup> p < 0.001

<sup>2</sup> Tedavi sırasında başarısızlık, EOT'de doğrulanmış saptanabilen HCV RNA'sı olan hastaların oranı olarak tanımlanmıştır (protokolde belirtilen tedavi durdurma kurallını karşılayan ve/veya viral alevlenme yaşayan hastaları kapsar ama bunlarla sınırlı değildir).

<sup>3</sup> Viral nüks oranları, gerçek EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla hesaplanır. SVR12 sonrasında nüks yaşamış, simeprevirle tedavi edilen 4 hastayı içerir.

<sup>4</sup> SVR değerlendirme zaman noktasında eksik verileri olan hastalar.

Protokolde tanımlanan RGT kriterlerini (4. haftada saptanabilen veya saptanamayan HCV RNA < 25 IU/mL ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA) karşılayarak simeprevirle tedavi edilen hastaların %88'i (459/521) 24 haftalık toplam tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %88'di.

Simeprevirle tedavi edilen hastaların %78'i (404/521) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti (RVR); bu hastalarda SVR12 oranı %90'dı. Simeprevirle tedavi edilen ve 4. haftada saptanabilen HCV RNA < 25 IU/mL değerlerine sahip hastaların oranı %13'tü (70/521); %67'si SVR12 elde etti.

Simeprevirle tedavi edilen hastaların %7'si (35/521) 4. haftada HCV RNA < 25 IU/mL değerlerine sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %20'ydi.

C208 ve C216 çalışmalarında, peginterferon alfa ve ribavirine simeprevir eklenmesi, hastalar tarafından bildirilen yorgunluk, depresif semptomlar ya da işte ve günlük aktivitelerde bozuklukların şiddetinde, tek başına peginterferon alfa ve ribavirinle tedavi edilen hastalarda gözlenenin ötesinde bir artışa neden olmamıştır. Buna ek olarak, tek başına peginterferon alfa ve ribavirinle tedavi edilen hastalara kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastalarda, yorgunluğun ve işte ve günlük aktivitelerde bozuklukların gözlemlendiği süre (hafta) anlamlı oranda daha düşüktü.

Plasebo tedavi grubuna kıyasla simeprevir tedavi grubunda, cinsiyet, yaş, ırk, VKİ, HCV genotip alt tipi, başlangıç HCV RNA ( $\leq 800,000$  IU/mL,  $> 800,000$  IU/mL), METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipine göre SVR12 oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipine göre SVR oranları Tablo 11’de gösterilmektedir.

Tablo 11: Daha önce tedavi almamış, HCV genotip 1 ile enfekte yetişkin hastalarda METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipine göre SVR12 oranları (bir araya getirilmiş veriler, C208 ve C216 çalışmaları; 60. hafta analizi; Intent-To-Treat analiz seti)

Alt grup	Simeprevir % (n/N)	Plasebo % (n/N)
<b>METAVIR fibroz skoru</b>		
F0-2	%84 (317/378)	%55 (106/192)
F3-4	%68 (89/130)	%36 (26/72)
F4	%60 (29/48)	%34 (11/32)
<b><i>IL28B</i> genotipi</b>		
CC	%95 (144/152)	%80 (63/79)
CT	%78 (228/292)	%41 (61/147)
TT	%61 (47/77)	%21 (8/38)

Simeprevir: 24 veya 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a veya -2b ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir; Plasebo: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a veya -2b ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle plasebo.

SVR12: planlanan EOT’dan 12 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

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

HCV genotip 1 enfeksiyonu olup daha önceki tedavide başarısız olan yetişkinlerde etkililik  
*Çalışma HPC3007 (PROMISE)*

Bu çalışma, daha önceki interferon-bazlı tedavi sonrasında nüks yaşamış, HCV genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda yürütülen randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, 2-kollu, çok-merkezli, faz 3 çalışmasıydı. Hastalar protokolda tanımlanan RGT kriterlerine uygun olarak, 150 mg simeprevir ya da plasebo ile 12 hafta süreyle günde bir kere tedavi, artı peginterferon alfa-2a ve ribavirin, bunu takiben peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile 12 veya 36 haftalık tedavi aldılar. Kontrol grubundaki hastalar 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin aldı.

HPC3007 çalışmasına kayıtlanan 393 hastanın medyan yaşı 52 (aralık: 20 ila 71 yaş; %3'ü 65 yaş üstü); %66'sı erkek; %94'ü Beyaz, %3'ü Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı, %2'si Asyalı ve %7'si Hispanik; %26'sının VKİ değeri  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; %84'ünün HCV RNA seviyeleri > 800,000 IU/mL; %69'unun METAVIR fibroz skoru F0, F1 veya F2, %15'inin METAVIR fibroz skoru F3 ve %15'inin METAVIR fibroz skoru F4 (siroz); %42'si HCV genotip 1a ve %58'i genotip 1b ile enfekte; genel popülasyonun %13'ü ve genotip 1a ile enfekte hastaların %31'inde başlangıçta Q80K polimorfizmi; %24'ü *IL28B* CC genotipi, %64'ü *IL28B* CT genotipi ve %12'si *IL28B* TT genotipine sahipti. Daha önceki interferon-bazlı HCV tedavisi, peginterferon alfa-2a/ribavirin (%68) ya da peginterferon alfa-2b/ribavirin (%27) idi. Bir advers olay nedeniyle tüm tedaviyi sonlandıran hastaların oranı, peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte simeprevir alan tedavi grubunda %0.4 ve peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte plasebo alan tedavi grubunda %0'dı. Hiçbir hasta bir advers olay nedeniyle tek başına simeprevir tedavisini sonlandırmadı. HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve daha önceki interferon-bazlı tedavi sonrasında nüks yaşamış yetişkin hastalarda simeprevir ve plasebo tedavi grupları için elde edilen yanıt oranları Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12: HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve daha önceki interferon-bazlı tedavi sonrasında nüks yaşamış yetişkin hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC3007; 60. hafta analizi; Intent-To-Treat analiz seti)

<b>Tedavi sonucu</b>	<b>Simeprevir</b>	<b>Plasebo</b>
	<b>N=260</b>	<b>N=133</b>
	<b>%(n/N)</b>	<b>%(n/N)</b>

<b>Genel SVR12</b>	<b>%79 (206/260)<sup>1</sup></b>	<b>%37 (49/133)</b>
<b>SVR12'siz hastalar için sonuc</b>		
Tedavide başarısızlık <sup>2</sup>	%3 (8/260)	%27 (36/133)
Viral nüks <sup>3</sup>	%19 (46/249)	%48 (45/93)
Eksik SVR12 verisi <sup>4</sup>	%2 (5/260)	%4 (5/133)

Simeprevir: 24 veya 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir;  
Plasebo: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle plasebo. SVR12: planlanan EOT'dan 12 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

<sup>1</sup> p < 0.001

<sup>2</sup> Tedavi sırasında başarısızlık, EOT'de doğrulanmış saptanabilen HCV RNA'sı olan hastaların oranı olarak tanımlanmıştır (protokolde belirtilen tedavi durdurma kuralını karşılayan ve/veya viral alevlenme yaşayan hastaları kapsar ama bunlarla sınırlı değildir).

<sup>3</sup> Viral nüks oranları, gerçek EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır. SVR12 sonrasında nüks yaşamış, simeprevirle tedavi edilen 5 hastayı içerir

<sup>4</sup> SVR değerlendirme zaman noktasında eksik verileri olan hastalar.

Protokolde tanımlanan RGT kriterlerini (4. haftada saptanabilen veya saptanamayan HCV RNA < 25 IU/mL ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA) karşılayarak simeprevirle tedavi edilen hastaların %93'ü (241/260) 24 haftalık toplam tedavi süresi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %83'tü.

Simeprevirle tedavi edilen hastaların %77'si (200/260) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya sahipti (RVR); bu hastalarda SVR12 oranı %87'ydi. Simeprevirle tedavi edilen ve 4. haftada saptanabilen HCV RNA <25 IU/mL değerlerine sahip hastaların oranı %18'di (47/260); %60'ı SVR12 elde etti.

Simeprevirle tedavi edilen hastaların %5'i (12/260) 4. haftada HCV RNA  $\geq$  25 IU/ml değerlerine sahipti; bu hastalarda SVR12 oranı %42'ydi.

HPC3007 çalışmasında, hastalar tarafından bildirilen yorgunluk, depresif semptomlar ya da işte ve günlük aktivitelerde bozuklukların şiddetindeki artışlar her iki tedavi grubunda benzerdi. Bu artışlar, tek başına peginterferon alfa ve ribavirinle tedavi edilen hastalarda daha uzun sürdü.

Plasebo tedavi grubuna kıyasla simeprevir tedavi grubunda, cinsiyet, yaş, ırk, VKİ, HCV genotip alt tipi, başlangıç HCV RNA ( $\leq$ 800,000 IU/mL, >800,000 IU/mL), daha önceki HCV

tedavisi, METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipine göre SVR12 oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipine göre SVR oranları Tablo 13'te gösterilmektedir.

Tablo 13: Daha önceki interferon-bazlı tedavi sonrasında nüks yaşamış, HCV genotip 1 ile enfekte yetişkin hastalarda METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipine göre SVR12 oranları (çalışma HPC3007; 60. hafta analizi; Intent-To-Treat analiz seti)

Alt grup	Simeprevir % (n/N)	Plasebo % (n/N)
METAVIR fibroz skoru		
F0-2	%82 (137/167)	%41 (40/98)
F3-4	%73 (61/83)	%24 (8/34)
F4	%74 (29/39)	%26 (5/19)
<i>IL28B</i> genotipi		
CC	%89 (55/62)	%53 (18/34)
CT	%78 (131/167)	%34 (28/83)
TT	%65 (20/31)	%19 (3/16)

Simeprevir: 24 veya 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir;  
 Plasebo: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle plasebo.  
 SVR12: planlanan EOT'dan 12 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

#### Çalışma C206 (ASPIRE)

Bu çalışma, daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisi başarısız olmuş, HCV genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda (daha önce nüks yaşamış, kısmi yanıt vermiş veya hiç yanıt vermemiş olan hastalar dahil) yürütülen randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, 7-kollu, faz 2 çalışmasıydı. Hastalar 48 haftalık peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyon halinde 12, 24 veya 48 haftalık 100 mg veya 150 mg simeprevir, ya da 48 haftalık peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile kombinasyon halinde 48 haftalık plasebo aldı.

C206 çalışmasına kayıtlı 462 hastanın medyan yaşı 50 (aralık: 20 ila 69 yaş; %3'ü 65 yaş üstü); %67'si erkek; %93'ü Beyaz, %5'i Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı ve %2'si Asyalı; %25'inin VKİ değeri  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; %86'sının HCV RNA seviyeleri >800,000 IU/mL; %63'ünün METAVIR fibroz skoru F0, F1 veya F2, %19'unun METAVIR fibroz skoru F3 ve %18'inin METAVIR fibroz skoru F4 (siroz); %41'i HCV genotip 1a ve %58'i genotip 1b ile enfekte; genel popülasyonun %12'si ve genotip 1a ile enfekte hastaların %27'sinde başlangıçta Q80K polimorfizmi; %18'i *IL28B* CC genotipi, %65'i

*IL28B* CT genotipi ve %18'i *IL28B* TT genotipine sahipti (328 hasta için bilgi mevcut). Peginterferon alfa ve ribavirinle tedaviyi takiben, hastaların %40'ı daha önce nüks yaşamış, %35'i kısmi yanıt vermiş ve %25'i daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalardı. 199 hasta günde bir kere simeprevir 150 mg aldı (biraraya getirilmiş analiz); bunların 66'sı 12 hafta süreyle simeprevir aldı ve 66 hasta peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde plasebo aldı.

Bir advers olay nedeniyle tüm tedaviyi sonlandıran hastaların oranı, 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir alan grupta ve plasebo grubunda %5'ti; hiçbir hasta bir advers olay nedeniyle tek başına simeprevir ya da plasebo tedavisini sonlandırmadı. Daha önce kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastalarda simeprevir ve plasebo tedavi grupları için elde edilen yanıt oranları Tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14: Daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisinde başarısız olan, HCV genotip 1 ile enfekte yetişkin hastalarda tedavi sonucu (çalışma C206; daha önce kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastalar; Intent-To-Treat analiz seti)

<b>Tedavi Sonucu</b>	<b>150 mg simeprevir 12 hafta % (n/N)</b>	<b>Biraraya getirilmiş 150 mg simeprevir % (n/N)</b>	<b>Plasebo % (n/N)</b>
<b>SVR24</b>			
Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar	%65 (15/23)	%75 (52/69) <sup>1</sup>	%9 (2/23)
Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar	%53 (9/17)	%51 (26/51) <sup>2</sup>	%19 (3/16)
<b>SVR24'siz hastalar için sonuç</b>			
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık <sup>3</sup>			
Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar	%22 (5/23)	%16 (11/69)	%78 (18/23)
Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar	%35 (6/17)	%29 (15/51)	%75 (12/16)
<b>Viral Nüks<sup>4</sup></b>			
Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar	%6 (1/17)	%5 (3/56)	%50 (2/4)

Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar	%18 (2/11)	%28 (10/36)	%25 (1/4)
--------------------------------------	------------	-------------	-----------

150 mg simeprevir: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir; bir araya getirilmiş 150 mg simeprevir: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12, 24 veya 48 hafta süreyle 150 mg simeprevir; Plasebo: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte plasebo. SVR24: planlanan EOT'dan 24 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

<sup>1</sup> p < 0.001

<sup>2</sup> p = 0.001

<sup>3</sup> Tedavi sırasında başarısızlık, protokolde belirtilen tedavi durdurma kurallını karşılayan (viral alevlenme nedeniyle durdurma kuralı dahil) ya da EOT'de saptanabilen HCV RNAS'sı olan hastaların (tedaviyi tamamlayan hastalar için) oranı olarak tanımlanmıştır.

<sup>4</sup> Viral nüks oranları, EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır.

Simeprevir ile tedavi edilen, daha önce kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastaların sırasıyla %13'ü (9/69) ve %26'sı (13/51) 4. haftada HCV RNA  $\geq$  25 IU/ml değere sahipti; bu hastalarda SVR24 oranları sırasıyla %11 ve %8'di (biraraya getirilmiş 150 mg simeprevir).

C206 çalışmasında, hasta tarafından bildirilen yorgunluk şiddetinde tedaviyle ilişkili hiçbir fark gözlenmedi. Tüm tedavi kollarında yorgunluk benzer oranda arttı ve 48. haftadan sonra başlangıç seviyelerine döndü.

SVR24 oranları, peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde plasebo alan hastalara kıyasla simeprevirle tedavi edilen hastalarda, HCV geno/alt tipi, METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipi ne olursa olsun, daha yüksekti. METAVIR fibroz skoruna göre SVR oranları Tablo 15'te gösterilmektedir.

Tablo 15: Daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisinde başarısız olan, HCV genotip 1 ile enfekte yetişkin hastalarda METAVIR fibroz skoruna göre SVR oranları (çalışma C206; daha önce kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastalar; Intent-To-Treat analiz seti)

METAVIR fibroz skoru	Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar		Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar	
	Biraraya getirilmiş 150 mg simeprevir % (n/N)	Plasebo % (n/N)	Bir araya getirilmiş 150 mg simeprevir % (n/N)	Plasebo % (n/N)

F0-2	%79 (38/48)	%8 (1/12)	%66 (19/29)	%23 (3/13)
F3-4	%67 (14/21)	%10 (1/10)	%33 (7/21)	%0 (0/3)
F4	%82 (9/11)	%0 (0/2)	%31 (4/13)	%0 (0/2)

Biraraya getirilmiş 150 mg simeprevir: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12, 24 veya 48 hafta süreyle 150 mg simeprevir; Plasebo: 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle plasebo.

SVR24: Planlanan EOT'den 24 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

HCV genotip 1 enfeksiyonu olan yetişkinlerde uzun süreli etkililik

#### *Çalışma HPC3002*

Önceki faz 2 çalışmalarında bir simeprevir-bazlı rejimle SVR elde eden hastalarda sürmekte olan 3 yıllık takip çalışmasından (çalışma HPC3002) elde edilen ara veriler, tüm hastaların (n=166) 16 aylık medyan takip süresi sırasında saptanamayan HCV RNA elde ettiğini göstermiştir.

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

#### *Çalışma C212*

Bu çalışma, daha önce hiç tedavi almamış ya da daha önce peginterferon alfa ve ribavirinle HCV tedavisi başarısız olmuş (daha önce nüks yaşamış, kısmi yanıt vermiş ya da hiç yanıt vermemiş olan hastalar dâhil) HCV genotip 1 ile enfekte HIV-1 hastalarında yürütülen açık etiketli, tek kollu faz 3 çalışmasıdır. Daha önce hiç tedavi almamış ya da daha önce nüks yaşamış sirozsuz hastalar, protokolde tanımlanan RGT kriterlerine uygun olarak, 150 mg simeprevir artı peginterferon alfa-2a ve ribavirinle 12 hafta süreyle günde bir kez tedavi, bunu takiben peginterferon alfa-2a ve ribavirinle 12 veya 36 haftalık tedavi aldı. Daha önce yanıt vermeyen hastalar (kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan) ve tüm sirozlu hastalar (METAVIR fibroz skoru F4), peginterferon alfa-2a ve ribavirinle kombinasyon halinde ilk 12 haftalık simeprevir uygulaması sonrasında 36 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin aldı.

C212 çalışmasına kayıtlı 106 hastanın medyan yaşı 48 (aralık: 27 ila 67 yaş; %2'si 65 yaş üstü); %85'i erkek; %82'si Beyaz, %14'ü Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı, %1'i Asyalı ve %6'sı Hispanik; %12'sinin VKİ değeri  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; %86'sının HCV RNA seviyeleri  $>800,000$  IU/mL; %68'inin METAVIR fibroz skoru F0, F1 veya F2, %19'unun METAVIR fibroz skoru F3 ve %13'ünün METAVIR fibroz skoru F4; %82'si HCV genotip 1a ve %17'si



genotip 1b ile enfekte; genel popülasyonun %28'i ve genotip 1a ile enfekte hastaların %34'ünde başlangıçta Q80K polimorfizmi; %27'si *IL28B* CC genotipi, %56'sı *IL28B* CT genotipi ve %17'si *IL28B* TT genotipine sahipti; %50'si (n=53) daha önce HCV tedavisi almamıştı; %14'ü (n=15) daha önce nüks yaşamıştı, %9'u (n=10) daha önce kısmi yanıt vermişti ve %26'sı (n=28) daha önce hiç yanıt vermemişti. Hastaların %88'i (n=93), en yaygın olarak kullanılan HIV antitertovial ilaçlar olan nükleosit revers transkriptaz inhibitörleri ve integras inhibitörü raltegravir ile oldukça aktif antiretrovial tedavi (HAART) aldı. HAART tedavisi almayan hastalarda medyan başlangıç HIV-1 RNA seviyeleri ve CD4+ hücre sayımı sırasıyla 4.18 log<sub>10</sub> kopya/ml (aralık: 1.3-4.9 log<sub>10</sub> kopya/ml) ve 677 x 10<sup>6</sup> hücre/L (aralık: 489-1,076 x 10<sup>6</sup> hücre/l) idi. HAART tedavisi alan hastalarda medyan başlangıç CD4+ hücre sayımı 561 x 10<sup>6</sup> hücre/ml (aralık: 275-1,407 x 10<sup>6</sup> hücre/ml) idi.

Bir advers olay nedeniyle tüm tedaviyi sonlandıran hastaların oranı %3'tü. Bir advers olay nedeniyle yalnızca simeprevir tedavisini sonlandıran hastaların oranı %1'di. Daha önce hiç tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastaların yanıt oranları Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16: HCV genotip 1 enfeksiyonu and HIV-1 ko-enfeksiyonu olan yetişkin hastalarda tedavi sonucu (çalışma C212; daha önce hiç tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastalar; nihai analiz; Intent-To-Treat analiz seti)

<b>Tedavi sonucu<sup>1</sup></b>	<b>Tedavi görmemiş hastalar N=53 % (n/N)</b>	<b>Daha önce nüks yaşamış olanlar N=15 % (n/N)</b>	<b>Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar N=10 % (n/N)</b>	<b>Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar N=28 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	%79 (42/53) <sup>2</sup>	%87 (13/15)	%70 (7/10)	%57 (16/28) <sup>2</sup>
<b>SVR12'siz hastalar için sonuç</b>				
Tedavi sırasında	%9 (5/53)	%0 (0/15)	%20 (2/10)	%39 (11/28)
Viral nüks <sup>4</sup>	%10 (5/48)	%13 (2/15)	%0 (0/7)	%12 (2/17)
Eksik SVR12 verisi <sup>5</sup>	%2 (1/53)	%0 (0/15)	%10 (1/10)	%0 (0/28)

<sup>1</sup> 24 veya 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir.

<sup>2</sup> Peginterferon alfa ve ribavirinin historik kontrolüne kıyasla p < 0.001.

- <sup>3</sup> Tedavi sırasında başarısızlık, EOT'de doğrulanmış saptanabilen HCV RNA'sı olan hastaların oranı olarak tanımlanmıştır (protokolde belirtilen tedavi durdurma kurallını karşılayan ve/veya viral alevlenme yaşayan hastaları kapsar ama bunlarla sınırlı değildir).
- <sup>4</sup> Viral nüks oranları, EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır. SVR12 sonrası nüks yaşayan ve filogenetik analizlere göre HCV enfeksiyonu tekrarladığı düşünülen daha önce hiç yanıt vermemiş bir hastayı içerir.
- <sup>5</sup> SVR değerlendirme zaman noktasında eksik verileri olan hastalar.

Protokolde tanımlanan RGT kriterlerini (4. haftada saptanabilen veya saptanamayan HCV RNA <25 IU/mL ve 12. haftada saptanamayan HCV RNA) karşılayarak simeprevirle tedavi edilen, daha önce tedavi görmemiş ve daha önce nüks yaşamış sirozsuz hastaların %89'u (54/61) 24 haftalık tedavi için uygundu; bu hastalarda SVR12 oranı %87'ydi.

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

Simeprevirle tedavi edilen daha önce tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastaların sırasıyla %6'sı (3/52), %0'ı (0/15), %20'si (2/10) ve %25'i (7/28) 4. haftada HCV RNA  $\geq$  25 IU/mL değerlerine sahipti. SVR12 değerleri daha önce tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastalarda %0 ve daha önce kısmi yanıt vermiş olan hastalarda %50'ydi (1/2).

METAVIR fibroz skorlarına ve IL28B genotipine göre SVR oranları Tablo 17'de gösterilmektedir.

Tablo 17: HCV genotip 1 enfeksiyonu ve HIV-1 ko-enfeksiyonu olan yetişkin hastalarda METAVIR fibroz skoru ve *IL28B* genotipine göre SVR12 oranları (çalışma C212; daha önce hiç tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastalar; nihai analiz; Intent-To-Treat analiz seti)

Alt grup	Tedavi görmemiş hastalar % (n/N)	Daha önce nüks yaşamış olanlar % (n/N)	Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar % (n/N)	Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar % (n/N)
<b>METAVIR fibroz skoru</b>				
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)
<b>IL28B genotipi</b>				
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)

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

HCV genotip 4 enfeksiyonu olan yetişkinlerde etkililik

*Çalışma HPC3011 (RESTORE)*

Bu çalışma, daha önce hiç tedavi almamış ya da daha önce peginterferon alfa ve ribavirinle tedavisi başarısız olmuş (daha önce nüks yaşamış, kısmi yanıt vermiş ya da hiç yanıt vermemiş olan hastalar dahil) HCV genotip 4 enfeksiyonu olan hastalarda yürütülen açık etiketli, tek kollu faz 3 çalışmasıdır. Daha önce hiç tedavi almamış ya da daha önce nüks yaşamış hastalar, protokolde tanımlanan RGT kriterlerine uygun olarak, 150 mg simeprevir artı peginterferon alfa-2a ve ribavirinle 12 hafta süreyle günde bir kez tedavi, bunu takiben peginterferon alfa-2a ve ribavirinle 12 veya 36 haftalık tedavi aldı. Daha önce yanıt vermeyen hastalar (kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan), 150 mg simeprevir artı peginterferon alfa-2a ve ribavirinle 12 hafta süreyle günde bir kez tedavi, bunu takiben 36 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin aldı.

HCP3011 çalışmasına kayıtlı HCV genotip 4 ile enfekte 107 kayıtlı hastanın medyan yaşı 49 (aralık: 27 ila 69 yaş; %5'i 65 yaş üstü); %79'u erkek; %72'si Beyaz, %28'i Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı ve %7'si Hispanik; %14'ünün VKİ değeri  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; %60'ının HCV RNA seviyeleri >800,000 IU/mL; %57'sinin METAVIR fibroz skoru F0, F1 veya F2, %14'ünün METAVIR fibroz skoru F3 ve %29'unun METAVIR fibroz skoru F4; %8'i *IL28B* CC genotipi, %58'i *IL28B* CT genotipi ve %35'i *IL28B* TT genotipine sahipti; %42 HCV genotipi 4a ve %24'ü HCV genotipi 4d'ye sahipti; hastalardan hiçbirinde başlangıç Q80K polimorfizmi

yoktu; %33'ü (n=35) daha önce HCV tedavisi almamıştı, %21'i (n=22) daha önce nüks yaşamıştı, %9'u (n=10) daha önce kısmi yanıt vermişti ve %37'si (n=40) daha önce hiç yanıt vermemişti.

Bir advers olay nedeniyle simeprevir tedavisini bırakan hastaların oranı %1'di. Daha önce tedavi almamış, nüks yaşamış, kısmi yanıt vermiş ve hiç yanıt vermemiş olan hastaların yanıt oranları Tablo 18'de gösterilmektedir.

Tablo 18: HCV genotip 4 enfeksiyonu olan yetişkin hastalarda tedavi sonucu (Çalışma HPC3011; nihai analiz; Intent-to-Treat analiz seti)

<b>Tedavi sonucu<sup>1</sup></b>	<b>Tedavi görmemiş hastalar N=35 % (n/N)</b>	<b>Daha önce nüks yaşamış olanlar N=22 % (n/N)</b>	<b>Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar N=10 % (n/N)</b>	<b>Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar N=40 % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	%83 (29/35)	%86 (19/22)	%60 (6/10)	%40 (16/40)
<b>SVR12'siz hastalar için sonuç</b>				
Tedavi sırasında <sup>2</sup>	%9 (3/35)	%9 (2/22)	%20 (2/10)	%45 (18/40)
Viral nüks <sup>3</sup>	%9 (3/35)	%5 (1/22)	%20 (2/10)	%15 (6/40)
Eksik SVR12 verisi <sup>4</sup>	%0 (0/35)	%0 (0/22)	%0 (0/10)	%0 (0/40)

<sup>1</sup> 24 veya 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile birlikte 12 hafta süreyle 150 mg simeprevir.

<sup>2</sup> Tedavi sırasında başarısızlık, EOT'de doğrulanmış saptanabilen HCV RNA'sı olan hastaların oranı olarak tanımlanmıştır (protokolde belirtilen tedavi durdurma kurallını karşılayan ve/veya viral alevlenme yaşayan hastaları kapsar ama bunlarla sınırlı değildir).

<sup>3</sup> Viral nüks oranları, EOT'de saptanamayan (veya saptanabildiği doğrulanmış) HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla hesaplanır.

<sup>4</sup> SVR değerlendirme zaman noktasında eksik verileri olan hastalar.

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

Simeprevir ile tedavi edilen tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastaların sırasıyla %80'i (28/35), %82'si (18/22), %40'ı (4/10) ve %48'i (19/40) 4. haftada saptanamayan HCV RNA'ya (RVR) sahipti. Bu hastalarda SVR12 oranları sırasıyla %96, %94, %100 ve %68'di.

Simeprevir ile tedavi edilen tedavi görmemiş, daha önce nüks yaşamış, daha önce kısmi yanıt vermiş ve daha önce hiç yanıt vermemiş olan hastaların sırasıyla %11 (4/35), %5 (1/22), %10

(1/10) ve %23'ünün (9/40) 4. haftada HCV RNA düzeyi  $\geq 25$  IU/mL idi; hiç biri SVR12'ye ulaşamadı.

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

METAVIR fibroz skorlarına ve *IL28B* genotipine göre SVR oranları Tablo 19'da gösterilmektedir.

Tablo 19: HCV genotip 4 enfeksiyonu olan yetişkin hastalarda METAVIR fibroz skoruna ve *IL28B* genotipine göre SVR12 oranları (Çalışma HPC3011; nihai analiz; Intent-To-Treat analiz seti)

Alt grup	Tedavi görmemiş hastalar % (n/N)	Daha önce nüks yaşamış olanlar % (n/N)	Daha önce kısmi yanıt vermiş olanlar % (n/N)	Daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar % (n/N)
METAVIR fibroz skoru				
F0-2	%85 (22/26)	%91 (10/11)	%100 (5/5)	%47 (8/17)
F3-4	%78 (7/9)	%82 (9/11)	%20 (1/5)	%35 (7/20)
F4	%50 (1/2)	%78 (7/9)	%20 (1/5)	%36 (5/14)
<i>IL28B</i> genotipi				
CC	%100 (7/7)	%100 (1/1)	-	-
CT	%2 (14/17)	%82 (14/17)	%60 (3/5)	%41 (9/22)
TT	%80 (8/10)	%100 (4/4)	%60 (3/5)	%39 (7/18)

Bir interferonsuz rejimle tedavi edilen, HCV genotip 4 enfeksiyonu olan yetişkinlerde etkililik  
*Çalışma HPC2002 (COSMOS)*

Bu çalışma, HCV genotip 1 ile enfekte olup daha önce hiç yanıt vermemiş ve METAVIR fibroz skoru F0-F2 (Kohort 1) olan, ya da daha önce tedavi görmemiş ve daha önce hiç yanıt vermemiş, METAVIR fibroz skoru F3-F4 ve kompanse karaciğer hastalığı olan (Kohort 2) hastalarda, ribavirinle veya ribavirinsiz sofosbuvir (günde bir kere 400 mg) ile kombinasyon halinde 12 veya 24 hafta süreyle uygulanan simeprevirin (günde bir kere 150 mg) etkililiğini ve güvenliliğini araştırmak amacıyla yürütülen açık-etiketli, randomize faz 2a çalışmasıdır.

Kohort 1'de ileri aşamada hepatik fibrozu olmayan kayıtlı 80 hastanın medyan yaşı 56 (aralık: 27 ila 70 yaş; %8'i 65 yaş üstü); %61'i erkek; %71'i Beyaz, %29'u Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı; %25'i Hispanik; %30'unun VKİ değeri  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; %98'inin HCV RNA seviyeleri  $>800,000$  IU/mL; %41'inin METAVIR fibroz skoru F0 veya F1 ve %59'unun

METAVIR fibroz skoru F2; %78'i HCV genotip 1a ile ve geri kalanı HCV genotip 1b ile enfekte; genel popülasyonun %39'u ve genotip 1a ile enfekte hastaların %50'sinde başlangıçta Q80K polimorfizmi; %6'sı *IL28B* CC genotipi, %70'si *IL28B* CT genotipi ve %24'ü *IL28B* TT genotipine sahipti. Tüm hastalar peginterferon alfa ve ribavirine daha önce hiç yanıt vermemiş hastalardı.

Kohort 2'de ileri aşamada hepatik fibrozu olan kayıtlı 87 hastanın medyan yaşı 58 (aralık: 28 ila 70 yaş; %3'ü 65 yaş üstü); %67'si erkek; %91'i Beyaz, %9'u Siyahi veya Afrika kökenli Amerikalı; %25'i Hispanik; %44'ünün VKİ değeri  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; %84'ünün HCV RNA seviyeleri >800,000 IU/mL; %53'ünün METAVIR fibroz skoru F3 ve %47'sinin METAVIR fibroz skoru F4 (siroz); %78'i HCV genotip 1a ile ve %22'si HCV genotip 1b ile enfekte; genel popülasyonun %31'i ve genotip 1a ile enfekte hastaların %40'ında başlangıçta Q80K polimorfizmi; %21'i *IL28B* CC genotipi, %56'sı *IL28B* CT genotipi ve %23'ü *IL28B* TT genotipine sahipti. Hastaların %54'ü peginterferon alfa ve ribavirine daha önce hiç yanıt vermemiş ve %46'sı daha önce tedavi görmemiş hastalardı.

Her iki kohortta, 12 haftalık tedavi gruplarındaki hastalardan hiçbiri bir advers olay nedeniyle tedaviyi sonlandırmadı. 24 haftalık tedavi gruplarında, bir advers olay nedeniyle tedaviyi sonlandıran hastaların oranı Kohort 1 ve 2'de sırasıyla %3 ve %2'ydi.

Kohort 1'de daha önce hiç yanıt vermemiş hastaların ve Kohort 2'de tedavi görmemiş ve daha önce hiç yanıt vermemiş hastaların yanıt oranları Tablo 20'de gösterilmektedir.

Tablo 20: HCV genotip 1 ile enfekte olup daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine hiç yanıt vermemiş ya da ribavirinle veya ribavirinsiz sofosbuvir ile 12 haftalık simeprevir kombinasyon tedavisi alan ve daha önce hiç tedavi görmemiş yetişkin hastalarda tedavi sonucu (çalışma HPC2002; nihai analiz; Intent-to-Treat analiz seti)

<b>Tedavi sonucu</b>	<b>Kohort 1 (daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar; METAVIR fibroz skoru F0-F2)</b>	<b>Kohort 2 (Tedavi görmemiş hastalar ve daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar; METAVIR fibroz skoru F3-F4)</b>
----------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<b>Simeprevir + sofosbuvir + ribavirin 12 hafta % (n/N)</b>	<b>Simeprevir + sofosbuvir 12 hafta % (n/N)</b>	<b>Simeprevir + sofosbuvir + ribavirin 12 hafta % (n/N)</b>	<b>Simeprevir + sofosbuvir 12 hafta % (n/N)</b>
<b>SVR12</b>	%96 (26/27)	%93 (13/14)	%93 (25/27)	%93 (13/14)
<b>SVR12'siz hastalar için sonuç</b>				
Tedavide başarısızlık <sup>1</sup>	%0 (0/27)	%0 (0/14)	%0 (0/27)	%0 (0/14)
Viral nüks <sup>2</sup>	%4 (1/27)	%7 (1/14)	%7 (2/27)	%7 (1/14)
Eksik SVR12 verisi <sup>3</sup>	%0 (0/27)	%0 (0/14)	%0 (0/27)	%0 (0/14)

Ribavirinle veya ribavirinsiz günde bir kere 400 mg sofosbuvir ile 12 hafta süreyle günde bir kere 150 mg simeprevir.  
SVR12: planlanan EOT'den 12 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

- <sup>1</sup> Tedavi sırasında başarısızlık, EOT'de doğrulanmış saptanabilen HCV RNA'sı olan hastaların oranı olarak tanımlanmıştır (protokolde belirtilen tedavi durdurma kurallını karşılayan hastaları kapsar ama bunlarla sınırlı değildir)
- <sup>2</sup> Viral nüks oranları, EOT'de saptanamayan HCV RNA'sı olan hastaların paydasıyla ve en az bir takip HCV RNA değerlendirmesiyle hesaplanır.
- <sup>3</sup> SVR değerlendirme zaman noktasında eksik verileri olan hastalar.

Her iki kohortun verileri birleştirildiğinde, ribavirinsiz sofosbuvir ile kombinasyon halinde 12 hafta süreyle simeprevir alan hastalarda genel SVR12 oranı %93'tü (26/28).

Ribavirinle veya ribavirinsiz sofosbuvir ile kombinasyon halinde 12 hafta süreyle simeprevir alan hastalarda genel SVR12 oranları Kohort 1 ve Kohort 2'de sırasıyla %95 (39/41) ve %93 (38/41), her iki kohortta %94'tü (77/82). Ribavirin kullanımı ve önceki tedavi statüsü (tedavi görmemiş hastalar ve daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar) tedavi sonucunu etkilememiştir.

Kohort 1'de, 24 haftalık tedavi gruplarındaki SVR12 oranları, ribavirinle sofosbuvir artı simeprevir tedavi grubu için %79 (19/24) ve ribavirinsiz sofosbuvir artı simeprevir tedavi grubu için %93'tü (14/15). Kohort 2'de, 24 haftalık tedavi gruplarındaki SVR12 oranları, ribavirinle sofosbuvir artı simeprevir tedavi grubu için %93 (28/30) ve ribavirinsiz sofosbuvir artı simeprevir tedavi grubu için %100'dü (16/16). Viral yanıtı olan toplam 6 hasta bildirildi (6/162, %4): başlangıç Q80K polimorfizmi olan HCV genotip 1a hastalarında 4 (Kohort 1'de 3 ve Kohort 2'de 1) ve başlangıç Q80K polimorfizmi olmayan HCV genotip 1a hastalarında 2.

HCV geno/alt tipi ve Q80K başlangıç polimorfizmine göre SVR12 oranları Tablo 21’de gösterilmektedir.

Tablo 21: HCV genotip 1 ile enfekte olup daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine hiç yanıt vermemiş ya da daha önce hiç tedavi görmemiş yetişkin hastalarda geno/alt tip ve Q80K başlangıç polimorfizmine göre SVR12 oranları (çalışma HPC2002; nihai analiz; Intent-To-Treat analiz seti)

Alt grup	Kohort 1 (daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar; METAVIR fibroz skoru F0-F2)		Kohort 2 (Tedavi görmemiş hastalar ve daha önce hiç yanıt vermemiş olanlar; METAVIR fibrosis score F3-F4)	
	Simeprevir + sofosbuvir + ribavirin 12 hafta % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir 12 hafta % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir + ribavirin 12 hafta % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir 12 hafta % (n/N)
Genotip 1a	%95 (20/21)	%90 (9/10)	%91 (20/22)	%91 (10/11)
Q80K	%89 (8/9)	%83 (5/6)	%88 (7/8)	%100 (3/3)
Q80K yok	%100 (12/12)	%100 (4/4)	%93 (13/14)	%88 (7/8)
Genotip 1b	%100 (6/6)	%100 (4/4)	%100 (5/5)	%100 (3/3)

Ribavirinle veya ribavirinsiz günde bir kere 400 mg sofosbuvir ile 12 hafta süreyle günde bir kere 150 mg simeprevir. SVR12: planlanan EOT'den 12 hafta sonra sürekli virolojik yanıt.

#### QT aralığını inceleyen klinik çalışma

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

#### Pediyatrik popülasyon

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



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

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

### Emilim:

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

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

### Yiyeceklerin ilacın emilimi üzerindeki etkisi

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

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

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Simeprevir karaciğerde metabolize edilir. İnsan karaciğer mikrozoamlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, simeprevirin hepatik CYP3A4 sistemiyle esas olarak oksidatif metabolizmaya uğradığını göstermiştir. CYP2C8 ve CYP2C19 tutulumu göz ardı edilemez. Orta güçte veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri simeprevirin plazma maruziyet derecesini anlamlı oranda artırırken, orta güçte veya güçlü CYP3A4 indükleyicileri simeprevirin plazma maruziyet derecesini anlamlı oranda azaltır. Simeprevir CYP1A2 veya CYP3A4'yi *in vitro* olarak indüklemez. Simeprevir, katepsin A enzimi aktivitesinin klinik olarak anlamlı inhibitörü değildir.

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

Sağlıklı deneklerde oral yolla tek doz 200 mg <sup>14</sup>C-simeprevir uygulamasını takiben, plazmadaki radyoaktivitenin çoğunun (%98'e kadar) nedeni değişmemiş ilaçla açıklanırken, plazmadaki radyoaktivitenin küçük bir kısmı metabolitlerle ilgiliydi (hiçbiri majör metabolitler değildir). Feçeste belirlenen metabolitler, makro halkalı kısımlar veya aromatik kısımlardaki oksidasyon veya her ikisi aracılığıyla ve oksidasyonu takip eden O-demetilasyonla oluşmuştur.

Eliminasyon:

Simeprevirin eliminasyonu, biliyer atılımla gerçekleşir. Renal klirens simeprevirin eliminasyonunda önemli olmayan bir rol oynar. Sağlıklı deneklerde oral yolla tek doz 200 mg <sup>14</sup>C-simeprevir uygulamasını takiben, feçeste ortalama toplam %91 radyoaktivite geri kazanılmıştır. Uygulanan dozun %1'inden azı idrarda geri kazanılmıştır. Feçesteki değişmemiş simeprevir, uygulanan dozun ortalama %31'ini oluşturur.

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

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Günde bir kere 75 mg ve 200 mg arasında çoklu dozlarla uygulama sonrasında plazma  $C_{maks}$  ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) doz orantısız orandan daha fazla oranda artmış olup, tekrarlanan dozlardan sonra birikme meydana gelmiştir. Kararlı duruma, 7 gün süreyle günde bir kere doz uygulamasından sonra ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Normal böbrek fonksiyonuna sahip (Renal Hastalıkta Diyet Modifikasyonu [MDRD] eGFR formülü kullanılarak sınıflandırılır;  $eGFR \geq 80$  ml/dk) sağlıklı deneklerle kıyaslandığında, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ( $eGFR < 30$  ml/dk) simeprevirin ortalama kararlı durum EAA değeri %62 daha yüksek olup, %90 güven aralığı ile %27 daha düşük ila 3.6 kat daha yüksekti. HCV ile enfekte olup şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda maruziyet derecesi artabileceğinden, bu hastalara simeprevir verilirken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Simeprevir esas olarak karaciğerde metabolize edilir.

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

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

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda simeprevir için hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir; şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh C Sınıfı) hastalar için hiçbir doz önerisi verilemez. Simeprevirin güvenliliği ve etkililiği, orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B veya C Sınıfı) araştırılmadığından, bu hastalarda özel dikkat gösterilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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

Cinsiyet:

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

Kilo:

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

İrk:

İrka göre doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.

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

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

Yaşlılık:

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

HIV-1 ile ko-enfekte hastalar:

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

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda simeprevirin farmakokinetiği araştırılmamıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

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

## Karsinogenez ve mutajenez

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

## Fertilite bozukluğu

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

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

## Çevresel Risk Değerlendirmesi

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### *Kapsül içeriği*

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum stearat

Kolloidal susuz silika

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz monohidrat

#### *Kapsül kabuğu*

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

*Siyah baskı mürekkebi*

Şelak (E904)

Demir oksit siyah (E172)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

## **6.3. Raf ömrü**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

28 kapsüllük ambalajlarda

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

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

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

**8. RUHSAT NUMARASI**

2015/596

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

10.08.2015

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**