

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OLYSIO 150 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida (capsula)

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Posologia

La dose raccomandata di OLYSIO è di una capsula da 150 mg una volta al giorno per 12 settimane, da assumere con il cibo.

OLYSIO non deve essere somministrato in monoterapia. OLYSIO deve essere usato in associazione ad altri medicinali per il trattamento della CHC (vedere paragrafo 5.1). Quando si prende in considerazione il trattamento con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con HCV di genotipo 1a, il paziente deve essere sottoposto a test per valutare la presenza del virus con polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Fare riferimento anche ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con OLYSIO.

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

Tabella 1: Medicinali co-somministrati raccomandati e durata del trattamento della terapia di associazione con OLYSIO

Popolazione pazienti	Trattamento	Durata
Pazienti naïve al trattamento e recidivanti con HCV di genotipo 1 o 4 <sup>1</sup>	OLYSIO + peginterferone alfa + ribavirina <sup>2</sup>	24 settimane <sup>3</sup> Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina e somministrato per 12 settimane e seguito da ulteriori 12 settimane di peginterferone alfa e ribavirina.
Pazienti precedentemente <i>non-responder</i> (inclusa risposta parziale o nulla) con HCV di genotipo 1 o 4 <sup>1</sup>	OLYSIO + peginterferone alfa + ribavirina <sup>2</sup>	48 settimane Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina e somministrato per 12 settimane e seguito da ulteriori 36 settimane di peginterferone alfa e ribavirina.
Pazienti con HCV di genotipo 1 o 4, indipendentemente dalla risposta precedente al trattamento <sup>4</sup>	OLYSIO + sofosbuvir +/- (+/- ribavirina) <sup>5</sup>	12 settimane (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1)

<sup>1</sup> Include i pazienti con o senza cirrosi e i co-infetti con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Recidivanti o non-responsivi a seguito di trattamento precedente con interferone (pegilato o non pegilato), con o senza ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

<sup>2</sup> Quando si prende in considerazione il trattamento con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con HCV di genotipo 1a, deve essere eseguito il test per il polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

<sup>3</sup> I pazienti naïve al trattamento e recidivanti con cirrosi che sono co-infetti con HIV devono ricevere 48 settimane di trattamento. Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina e somministrato per 12 settimane e seguito da ulteriori 36 settimane di peginterferone alfa e ribavirina. Vedere Popolazioni speciali - *Co-infezione da HCV/virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1)*.

<sup>4</sup> Include i pazienti naïve al trattamento o i pazienti che hanno fallito il trattamento precedente con peginterferone alfa e ribavirina con o senza cirrosi.

<sup>5</sup> OLYSIO con sofosbuvir; deve essere usato solamente nei pazienti che sono intolleranti o non candidabili per la terapia con interferone e che hanno bisogno di un trattamento urgente. Ribavirina potrebbe essere aggiunta sulla base di una valutazione clinica di ogni singolo paziente (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). La durata del trattamento raccomandata è di 12 settimane. Su base individuale, si potrebbe considerare una durata più lunga di trattamento (fino a 24 settimane) di OLYSIO con sofosbuvir (con o senza ribavirina) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Fare riferimento alla tabella 2 per le regole sull'interruzione del trattamento in base ai livelli di HCV RNA alle settimane 4, 12 e 24 per i pazienti che ricevono il trattamento con OLYSIO, peginterferone alfa e ribavirina.

*Interruzione del trattamento nei pazienti con risposta virologica inadeguata in corso di trattamento con OLYSIO, peginterferone alfa e ribavirina.*

È improbabile che i pazienti che presentano una risposta virologica inadeguata in corso di trattamento raggiungano in seguito una risposta virologica prolungata (*Sustained Virologic Response, SVR*), di conseguenza in tali pazienti si raccomanda l'interruzione del trattamento. Le soglie di HCV RNA tali da richiedere l'interruzione del trattamento (ossia le regole per l'interruzione del trattamento) sono presentate nella tabella 2.

Tabella 2: Regole per l'interruzione del trattamento in pazienti con risposta virologica inadeguata in corso di trattamento con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

HCV RNA	Azione
4° settimana di trattamento: ≥ 25 UI/mL	Interrompere OLYSIO, peginterferone alfa e ribavirina

12° settimana di trattamento: rilevabile <sup>1</sup>	Interrompere peginterferone alfa e ribavirina (alla settimana 12 la terapia con OLYSIO è completa)
24° settimana di trattamento: rilevabile <sup>1</sup>	Interrompere peginterferone alfa e ribavirina

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

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

#### *Aggiustamento della dose o interruzione del trattamento con OLYSIO*

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

#### *Aggiustamento della dose o interruzione dei medicinali usati in associazione con OLYSIO per il trattamento della CHC*

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

Se gli altri medicinali usati in associazione con OLYSIO per il trattamento della CHC vengono interrotti definitivamente per qualsiasi motivo, anche la somministrazione di OLYSIO deve essere interrotta.

#### *Dose dimenticata*

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

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

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (oltre 65 anni di età)*

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

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di OLYSIO nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A o B). L'esposizione a simeprevir è significativamente

aumentata nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C) e non è possibile formulare alcuna raccomandazione sul dosaggio in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati condotti studi sulla sicurezza e sull'efficacia di OLYSIO nei pazienti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o grave (classe Child-Pugh B o C); pertanto è raccomandata particolare cautela quando si prescrive OLYSIO ai pazienti con infezione da HCV con compromissione epatica moderata o grave. Per l'uso dei medicinali usati in associazione con OLYSIO nei pazienti con cirrosi scompensata (classe Child-Pugh B o C), fare riferimento ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

#### *Razza*

Tenuto conto dei dati limitati, i rischi potenziali e i benefici di OLYSIO 150 mg devono essere attentamente presi in considerazione prima dell'uso nei pazienti dell'Est Asiatico (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

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

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

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

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generale

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

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

Se gli altri medicinali usati in associazione con OLYSIO per il trattamento della CHC vengono definitivamente interrotti, anche la somministrazione di OLYSIO deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2). Prima di iniziare la terapia con OLYSIO, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali prescritti insieme a OLYSIO. Le avvertenze e le precauzioni relative a questi medicinali si applicano anche al trattamento in associazione con OLYSIO.

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

### Uso di simeprevir nei pazienti infetti con HCV di genotipo 1a

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

I dati sono troppo limitati per valutare se la presenza del polimorfismo Q80K nei pazienti con HCV di genotipo 1a riduce l'efficacia di simeprevir quando OLYSIO è usato in associazione ad altri antivirali ad azione diretta contro l'HCV (vedere paragrafo 5.1). Fino a quando non saranno disponibili i dati confirmatori, il test per la presenza del polimorfismo Q80K deve essere considerato prima di iniziare OLYSIO in associazione a sofosbuvir nei pazienti infetti con HCV di genotipo 1a.

### Terapia senza interferone

I regimi senza interferone con OLYSIO non sono stati valutati negli studi di fase 3 (vedere paragrafo 5.1). Non sono stati stabiliti il regime ottimale e la durata del trattamento. La terapia senza interferone con OLYSIO deve essere usata solamente nei pazienti intolleranti o non elegibili alla terapia con interferone e che necessitano di un trattamento urgente.

### Co-somministrazione con altri antivirali ad azione diretta contro HCV

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

### OLYSIO in associazione a peginterferone alfa-2b

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

### Gravidanza e contraccezione

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

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

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

### Fotosensibilizzazione

Sono state osservate reazioni di fotosensibilizzazione durante la terapia di associazione con OLYSIO (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati del rischio di reazioni di fotosensibilizzazione e sull'importanza dell'uso di misure appropriate per la protezione dai raggi solari durante il trattamento con OLYSIO. Durante il trattamento con OLYSIO, si deve evitare l'esposizione eccessiva ai raggi solari e l'uso di dispositivi abbronzanti. Se si verificano reazioni di fotosensibilizzazione deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con OLYSIO e i pazienti devono essere monitorati fino alla risoluzione della reazione.

### Rash

Rash è stato osservato nei pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione con OLYSIO (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con rash da lieve a moderato devono essere monitorati per la possibile

progressione del rash, incluso lo sviluppo di segni sulle mucose o sintomi sistemici. In caso di grave rash, OLYSIO e gli altri medicinali usati per il trattamento della CHC devono essere interrotti e i pazienti monitorati fino alla risoluzione dei sintomi.

#### Compromissione epatica

L'esposizione plasmatica di simeprevir è aumentata in maniera significativa nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C). La sicurezza e l'efficacia di OLYSIO non sono state studiate nei pazienti infetti da HCV con compromissione epatica moderata o grave (classe Child-Pugh B o C) o in pazienti scompensati; pertanto è raccomandata particolare cautela quando si prescrive OLYSIO a questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

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

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

#### Interazioni con altri medicinali

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

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

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

La sicurezza e l'efficacia di OLYSIO per il trattamento dell'infezione da HCV nei pazienti con co-infezione da HBV non sono state studiate.

#### Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

La sicurezza e l'efficacia di OLYSIO nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo non sono state studiate.

#### Eccipienti delle capsule di OLYSIO

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Medicinali che influenzano l'esposizione a simeprevir

L'enzima primario coinvolto nella bioconversione di simeprevir è CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2) ed è possibile che, attraverso tale enzima, altri medicinali abbiano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di simeprevir. La co-somministrazione di OLYSIO con inibitori moderati o potenti di CYP3A4 può aumentare significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir, mentre la co-somministrazione con induttori moderati o potenti di CYP3A4 può ridurre significativamente l'esposizione plasmatica a simeprevir, riducendone l'efficacia (vedere tabella 3). Di conseguenza, la somministrazione di OLYSIO in concomitanza con sostanze dotate di un'azione moderata o potente di inibizione o induzione di CYP3A4 non è raccomandata.

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

#### Medicinali influenzati dall'uso di simeprevir

Simeprevir inibisce lievemente l'attività di CYP1A2 e l'attività di CYP3A4 a livello intestinale, ma non influenza l'attività di CYP3A4 a livello epatico. La co-somministrazione di OLYSIO con

medicinali il cui metabolismo primario è eseguito da CYP3A4 può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali sostanze (vedere tabella 3). Simeprevir non influenza CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vivo*.

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

#### Tabella sulle interazioni

Nella tabella 3 sono elencate le interazioni comprovate e teoriche tra simeprevir e determinati medicinali (è riportato il rapporto tra medie quadratiche minime con intervallo di confidenza al 90% (IC 90%); “↑” indica un aumento, “↓” indica una diminuzione, “↔” indica nessuna variazione). Gli studi di interazione sono stati condotti su soggetti adulti sani trattati con il dosaggio raccomandato di simeprevir, pari a 150 mg una volta al giorno, ad eccezione di dove specificato diversamente.

Tabella 3: Interazioni e dosaggi raccomandati con altri medicinali

<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Effetto sui livelli del medicinale Rapporto tra medie quadratiche minime (IC 90%)</b>	<b>Raccomandazioni per la co-somministrazione</b>
<b>ANALETTICI</b>		
Caffeina 150 mg	AUC caffeina 1,26 (1,21-1,32) ↑ C <sub>max</sub> caffeina 1,12 (1,06-1,19) ↔ C <sub>min</sub> caffeina non studiata	Non è richiesto aggiustamento della dose.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digossina 0,25 mg	AUC digossina 1,39 (1,16-1,67) ↑ C <sub>max</sub> digossina 1,31 (1,14-1,51) ↑ C <sub>min</sub> digossina non studiata  (inibizione del trasportatore P-gp)	È necessario monitorare le concentrazioni di digossina ed eseguire la titolazione del dosaggio della stessa per ottenere l'effetto clinico desiderato.
Amiodarone Disopiramide Flecainide Mexiletina Propafenone Chinidina	Non studiato. Possono essere ipotizzati lievi aumenti della concentrazione di questi antiaritmici quando vengono somministrati per via orale.  (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)  Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di amiodarone.	Si raccomanda di prestare cautela e di eseguire un monitoraggio terapeutico su questi antiaritmici e/o un monitoraggio clinico (ECG, ecc.) quando questi vengono somministrati per via orale.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Warfarin 10 mg	AUC S-warfarin 1,04 (1,00-1,07) ↔ C <sub>max</sub> S-warfarin 1,00 (0,94-1,06) ↔ C <sub>min</sub> S-warfarin non studiata	Non è richiesto l'aggiustamento della dose. Tuttavia si raccomanda il monitoraggio dell'International Normalized Ratio (INR).
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina Ossacarbazepina Fenobarbitale Fenitoina	Non studiato. Si ipotizzano diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (potente induzione di CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con questi anticonvulsivanti non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di OLYSIO.

<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
Escitalopram 10 mg una volta al giorno	AUC escitalopram 1,00 (0,97-1,03) ↔ C <sub>max</sub> escitalopram 1,03 (0,99-1,07) ↔ C <sub>min</sub> escitalopram 1,00 (0,95-1,05) ↔ AUC simeprevir 0,75 (0,68-0,83) ↓ C <sub>max</sub> simeprevir 0,80 (0,71-0,89) ↓ C <sub>min</sub> simeprevir 0,68 (0,59-0,79) ↓	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>ANTISTAMINICI</b>		
Astemizolo Terfenadina	Non studiato. Astemizolo e terfenadina sono potenzialmente all'origine di aritmie cardiache. Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di questi antistaminici.  (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	La co-somministrazione di OLYSIO con astemizolo o terfenadina non è raccomandata.
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antibiotici (somministrazione sistemica)</b>		
Azitromicina	Non studiato. Sulla base della via di eliminazione dell'azitromicina, non sono previste interazioni farmacologiche tra azitromicina e simeprevir.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Eritromicina 500 mg tre volte al giorno	AUC eritromicina 1,90 (1,53-2,36) ↑ C <sub>max</sub> eritromicina 1,59 (1,23-2,05) ↑ C <sub>min</sub> eritromicina 3,08 (2,54-3,73) ↑ AUC simeprevir 7,47 (6,41-8,70) ↑ C <sub>max</sub> simeprevir 4,53 (3,91-5,25) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 12,74 (10,19-15,93) ↑  (inibizione degli enzimi CYP3A4 e del trasportatore P-gp da parte di entrambi eritromicina e simeprevir)	La co-somministrazione di OLYSIO con eritromicina sistemica non è raccomandata.
Claritromicina Telitromicina	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (forte inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con claritromicina o telitromicina non è raccomandata.
<b>Antifungini (somministrazione sistemica)</b>		
Itraconazolo Ketoconazolo* Posaconazolo	Non studiato. Si ipotizzano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (inibizione potente dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con itraconazolo, ketoconazolo o posaconazolo per via sistemica non è raccomandata.
Fluconazolo Voriconazolo	Non studiato. Si ipotizzano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (inibizione da lieve a moderata dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con fluconazolo o voriconazolo per via sistemica non è raccomandata.
<b>Antimicobatterici</b>		
Bedaquilina	Non studiato. Non è prevista una interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.

Rifampicina <sup>1</sup> 600 mg una volta al giorno	AUC rifampicina 1,00 (0,93-1,08) ↔ C <sub>max</sub> rifampicina 0,92 (0,80-1,07) ↔ C <sub>min</sub> rifampicina non studiata AUC 25-desacetil-rifampicina 1,24 (1,13-1,36) ↑ C <sub>max</sub> 25-desacetil-rifampicina 1,08 (0,98-1,19) ↔ C <sub>min</sub> 25-desacetil-rifampicina non studiata AUC simeprevir 0,52 (0,41-0,67) ↓ C <sub>max</sub> simeprevir 1,31 (1,03-1,66) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 0,08 (0,06-0,11) ↓  (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con rifampicina non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
Rifabutina Rifapentina	Non studiato. Si ipotizzano diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con rifabutina o rifapentina non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
<b>ANTITUSSIVI</b>		
Destrometorfano (DXM) 30 mg	AUC DXM 1,08 (0,87-1,35) ↑ C <sub>max</sub> DXM 1,21 (0,93-1,57) ↑ C <sub>min</sub> DXM non studiata AUC destrorfano 1,09 (1,03-1,15) ↔ C <sub>max</sub> destrorfano 1,03 (0,93-1,15) ↔ C <sub>min</sub> destrorfano non studiata	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>CALCIO-ANTAGONISTI (somministrazione orale)</b>		
Amlodipina Bepidil Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Nisoldipina Verapamil	Non studiato. Si ipotizzano aumenti delle concentrazioni plasmatiche dei calcio-antagonisti somministrati per via orale.  (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale e del trasportatore P-gp)  Possono verificarsi concentrazioni aumentate di simeprevir a causa della lieve inibizione del CYP3A4 da parte di amlodipina e la moderata inibizione del CYP3A4 da parte di diltiazem e verapamil	Si raccomanda cautela e l'esecuzione del monitoraggio clinico del paziente quando questi calcio-antagonisti vengono somministrati per via orale.
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
Desametasone (sistemico)	Non studiato. Si ipotizzano riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (moderata induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con il desametasone per via sistemica non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
Budesonide Fluticasone Metilprednisolone Prednisone	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.

<b>PRODOTTI GASTROINTESTINALI</b>		
<b>Antiacidi</b>		
ad es. alluminio o magnesio idrossido, calcio carbonato	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub></b>		
ad es. cimetidina, nizatidina, ranitidina	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>Procinetici</b>		
Cisapride	Non studiato. Cisapride può potenzialmente causare aritmie cardiache. Sono possibili aumenti delle concentrazioni di cisapride.  (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	La co-somministrazione di OLYSIO con cisapride non è raccomandata.
<b>Inibitori della pompa protonica</b>		
Omeprazolo 40 mg	AUC omeprazolo 1,21 (1,00-1,46) ↑ C <sub>max</sub> omeprazolo 1,14 (0,93-1,39) ↑ C <sub>min</sub> omeprazolo non studiata	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Dexlansoprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>MEDICINALI PER HCV</b>		
<b>Antivirali</b>		
Sofosbuvir <sup>2</sup> 400 mg una volta al giorno	AUC sofosbuvir 3,16 (2,25-4,44) ↑ C <sub>max</sub> sofosbuvir 1,91 (1,26-2,90) ↑ C <sub>min</sub> sofosbuvir non studiata AUC GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C <sub>max</sub> GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C <sub>min</sub> GS-331007 non studiata AUC simeprevir 0,94 (0,67-1,33) ↔ C <sub>max</sub> simeprevir 0,96 (0,71-1,30) ↔ C <sub>min</sub> simeprevir non studiata	L'aumento dell'esposizione a sofosbuvir osservato nel sottostudio di farmacocinetica preliminare non è stato giudicato clinicamente rilevante.
<b>PRODOTTI FITOTERAPICI</b>		
Cardo mariano ( <i>Silybum marianum</i> )	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con cardo mariano non è raccomandata.
Erba di san Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non studiato. Si ipotizzano riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con prodotti contenenti erba di san Giovanni non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.

<b>MEDICINALI PER HIV</b>		
<b>Antiretrovirali – antagonisti di CCR5</b>		
Maraviroc	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	In caso di co-somministrazione di OLYSIO e maraviroc non è necessario alcun aggiustamento posologico per nessuno dei due medicinali.
<b>Antiretrovirali – inibitori dell'integrasi</b>		
Raltegravir 400 mg 2 volte al giorno	AUC raltegravir 1,08 (0,85-1,38) ↑ C <sub>max</sub> raltegravir 1,03 (0,78-1,36) C <sub>min</sub> raltegravir 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC simeprevir 0,89 (0,81-0,98) ↔ C <sub>max</sub> simeprevir 0,93 (0,85-1,02) C <sub>min</sub> simeprevir 0,86 (0,75-0,98) ↓	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>Antiretrovirali – inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno	AUC efavirenz 0,90 (0,85-0,95) ↔ C <sub>max</sub> efavirenz 0,97 (0,89-1,06) ↔ C <sub>min</sub> efavirenz 0,87 (0,81-0,93) ↔ AUC simeprevir 0,29 (0,26-0,33) ↓ C <sub>max</sub> simeprevir 0,49 (0,44-0,54) ↓ C <sub>min</sub> simeprevir 0,09 (0,08-0,12) ↓  (induzione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con efavirenz non è raccomandata, in quanto potrebbe determinare una perdita dell'effetto terapeutico di OLYSIO.
Rilpivirina 25 mg una volta al giorno	AUC rilpivirina 1,12 (1,05-1,19) ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina 1,04 (0,95-1,13) ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina 1,25 (1,16-1,35) ↑ AUC simeprevir 1,06 (0,94-1,19) ↔ C <sub>max</sub> simeprevir 1,10 (0,97-1,26) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 0,96 (0,83-1,11) ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Altri NNRTI (delavirdina, etravirina, nevirapina)	Non studiato. Si ipotizza un'alterazione delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (Induzione [etravirina o nevirapina] o inibizione [delavirdina] dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con delavirdina, etravirina o nevirapina non è raccomandata.
<b>Antiretrovirali – inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (N(t)RTI)</b>		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno	AUC tenofovir 1,18 (1,13-1,24) ↔ C <sub>max</sub> tenofovir 1,19 (1,10-1,30) ↑ C <sub>min</sub> tenofovir 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC simeprevir 0,86 (0,76-0,98) ↓ C <sub>max</sub> simeprevir 0,85 (0,73-0,99) ↓ C <sub>min</sub> simeprevir 0,93 (0,78-1,11) ↓	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Altri NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, zidovudina)	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.

<b>Antiretrovirali – inibitori della proteasi (IP)</b>		
Darunavir/ritonavir <sup>3</sup> 800/100 mg una volta al giorno	AUC darunavir 1,18 (1,11-1,25) ↑ C <sub>max</sub> darunavir 1,04 (0,99-1,10) ↔ C <sub>min</sub> darunavir 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC ritonavir 1,32 (1,25-1,40) ↑ C <sub>max</sub> ritonavir 1,23 (1,14-1,32) ↑ C <sub>min</sub> ritonavir 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC simeprevir 2,59 (2,15-3,11) ↑* C <sub>max</sub> simeprevir 1,79 (1,55-2,06) ↑* C <sub>min</sub> simeprevir 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * darunavir/ritonavir + 50 mg di simeprevir rispetto a 150 mg di simeprevir in monoterapia.  (forte inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con darunavir/ritonavir non è raccomandata.
Ritonavir <sup>1</sup> 100 mg due volte al giorno	AUC simeprevir 7,18 (5,63-9,15) ↑ C <sub>max</sub> simeprevir 4,70 (3,84-5,76) ↑ C <sub>min</sub> simeprevir 14,35 (10,29-20,01) ↑  (inibizione potente dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con ritonavir non è raccomandata.
Altri PI per il trattamento dell'HIV, potenziati con ritonavir o non potenziati (ad es. atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)	Non studiato. Si ipotizza un'alterazione delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (induzione o inibizione dell'enzima CYP3A4)	La co-somministrazione di OLYSIO con qualsiasi PI per il trattamento dell'HIV, con o senza potenziamento con ritonavir, non è raccomandata.
Medicinali contenenti cobicistat	Non studiato. Si ipotizzano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir.  (forte inibizione dell'enzima CYP3A4)	Non è raccomandata la co-somministrazione di OLYSIO con medicinali contenenti cobicistat.
<b>INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI</b>		
Rosuvastatina 10 mg	AUC rosuvastatina 2,81 (2,34-3,37) ↑ C <sub>max</sub> rosuvastatina 3,17 (2,57-3,91) ↑ C <sub>min</sub> rosuvastatina non studiata  (inibizione del trasportatore OATP1B1)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di rosuvastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Pitavastatina Pravastatina	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina e pravastatina.  (inibizione del trasportatore OATP1B1)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di pitavastatina e pravastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.

Atorvastatina 40 mg	AUC atorvastatina 2,12 (1,72-2,62) ↑ C <sub>max</sub> atorvastatina 1,70 (1,42-2,04) ↑ C <sub>min</sub> atorvastatina non studiata AUC 2-OH-atorvastatina 2,29 (2,08-2,52) ↑ C <sub>max</sub> 2-OH-atorvastatina 1,98 (1,70-2,31) ↑ C <sub>min</sub> 2-OH-atorvastatina non studiata  (inibizione del trasportatore OATP1B1 e/o dell'enzima CYP3A4)  Possono verificarsi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa dell'inibizione di OATP1B1 da parte di atorvastatina.	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di atorvastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Simvastatina 40 mg	AUC simvastatina 1,51 (1,32-1,73) ↑ C <sub>max</sub> simvastatina 1,46 (1,17-1,82) ↑ C <sub>min</sub> simvastatina non studiata AUC della simvastatina acida 1,88 (1,63-2,17) ↑ C <sub>max</sub> della simvastatina acida 3,03 (2,49-3,69) ↑ C <sub>min</sub> della simvastatina acida non studiata  (inibizione del trasportatore OATP1B1 e/o dell'enzima CYP3A4)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di simvastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Lovastatina	Non studiato. Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina.  (inibizione del trasportatore OATP1B1 e/o dell'enzima CYP3A4)	In caso di co-somministrazione con OLYSIO, il dosaggio di lovastatina deve essere titolato con attenzione in modo da impiegare la minima dose efficace, monitorando la sicurezza del paziente.
Fluvastatina	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
Etinilestradiolo e noretindrone 0,035 mg una volta al giorno/ 1 mg una volta al giorno	AUC etinilestradiolo 1,12 (1,05-1,20) ↔ C <sub>max</sub> etinilestradiolo 1,18 (1,09-1,27) ↑ C <sub>min</sub> etinilestradiolo 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC noretindrone 1,15 (1,08-1,22) ↔ C <sub>max</sub> noretindrone 1,06 (0,99-1,14) ↔ C <sub>min</sub> noretindrone 1,24 (1,13-1,35) ↑	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Ciclosporina 100 mg	AUC ciclosporina 1,19 (1,13-1,26) ↑ C <sub>max</sub> ciclosporina 1,16 (1,07-1,26) ↑ C <sub>min</sub> ciclosporina non studiata  Possono verificarsi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa dell'inibizione di OATP1B1 da parte della ciclosporina.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione con OLYSIO. Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina.

Tacrolimo 2 mg	AUC tacrolimo 0,83 (0,59-1,16) ↓ C <sub>max</sub> tacrolimo 0,76 (0,65-0,90) ↓ C <sub>min</sub> tacrolimo non studiata  Possono verificarsi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa dell'inibizione di OATP1B1 da parte di tacrolimo.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione con OLYSIO. Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di tacrolimo.
Sirolimo	Non studiato. Possono verificarsi lievi aumenti o diminuzioni delle concentrazioni plasmatiche di sirolimo.	Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di sirolimo.
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone <sup>4</sup> 30-150 mg una volta al giorno, dose personalizzata	AUC R(-) metadone 0,99 (0,91-1,09) ↔ C <sub>max</sub> R(-) metadone 1,03 (0,97-1,09) ↔ C <sub>min</sub> R(-) metadone 1,02 (0,93-1,12) ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
Buprenorfina Naloxone	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Non studiato. Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione degli inibitori della PDE-5.  (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)  Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di simeprevir a causa della lieve inibizione di OATP1B1 da parte di sildenafil.	Non è richiesto l'aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di OLYSIO con sildenafil, vardenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile.  Può essere necessario un aggiustamento della dose degli inibitori della PDE-5 in caso di co-somministrazione di OLYSIO con sildenafil o tadalafil nell'ambito di una terapia cronica per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Si consiglia di cominciare con il minore dosaggio possibile di inibitori della PDE-5, aumentandolo se necessario ed eseguendo il monitoraggio clinico appropriato.

<b>SEDATIVI/ANSIOLITICI</b>		
Midazolam <i>Orale</i> : 0,075 mg/kg <i>Endovenoso</i> : 0,025 mg/kg	<p><i>Orale</i>:</p> <p>AUC midazolam 1,45 (1,35-1,57) ↑  C<sub>max</sub> midazolam 1,31 (1,19-1,45) ↑  C<sub>min</sub> midazolam non studiata</p> <p><i>Endovenoso</i>:</p> <p>AUC midazolam 1,10 (0,95-1,26) ↑  C<sub>max</sub> midazolam 0,78 (0,52-1,17) ↓  C<sub>min</sub> midazolam non studiata</p> <p>(lieve inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)</p>	In caso di somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche di midazolam non risultano alterate, in quanto simeprevir non inibisce l'enzima CYP3A4 epatico. Si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione per via orale di OLYSIO con questo medicinale, in quanto esso presenta un indice terapeutico ridotto.
Triazolam (orale)	Non studiato. Possono verificarsi lievi aumenti della concentrazione di triazolam.  (inibizione dell'enzima CYP3A4 intestinale)	Si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione per via orale di OLYSIO con questo medicinale, in quanto esso presenta un indice terapeutico ridotto.
<b>STIMOLANTI</b>		
Metilfenidato	Non studiato. Non si ipotizza alcuna interazione clinicamente rilevante tra medicinali.	Non sono necessari aggiustamenti posologici.

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

- <sup>1</sup> Questo studio sulle interazioni è stato eseguito su un dosaggio di simeprevir maggiore di quello raccomandato, valutando l'effetto massimale sul medicinale co-somministrato. Le raccomandazioni sul dosaggio si riferiscono alla dose raccomandata di simeprevir, pari a 150 mg una volta al giorno.
  - <sup>2</sup> Confronto basato su controlli storici. L'interazione tra simeprevir e il medicinale è stata valutata in un sottostudio preliminare di farmacocinetica nell'ambito di uno studio di fase 2 su 22 pazienti con infezione da HCV. La sicurezza e l'efficacia di simeprevir in combinazione con sofosbuvir non sono state definite in uno studio di fase 3.
  - <sup>3</sup> Il dosaggio di simeprevir in questo studio sull'interazione era di 50 mg quando co-somministrato in combinazione con darunavir/ritonavir, e di 150 mg nel gruppo che riceveva simeprevir in monoterapia.
  - <sup>4</sup> L'interazione tra simeprevir e il medicinale è stata valutata nell'ambito di uno studio di farmacocinetica su adulti dipendenti da oppioidi e sottoposti a terapia di mantenimento stabile a base di metadone.
- \* Ketoconazolo: in attesa di ulteriore classificazione ATC.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

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

In tutte le specie animali esposte a ribavirina sono stati riscontrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi. È necessario prestare estrema cura nell'evitare eventuali gravidanze nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner femminili dei pazienti di sesso maschile. Le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili e i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile

potenzialmente fertili devono usare delle forme contraccettive efficaci durante il trattamento con ribavirina e, dopo il completamento di ribavirina, per il periodo specificato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della ribavirina.

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Uso con peginterferone alfa e ribavirina*

Il profilo di sicurezza complessivo di simeprevir somministrato in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 naïve al trattamento o in cui la terapia precedente a base di interferone con o senza ribavirina sia fallita, si fonda sui dati aggregati di due studi clinici di fase 2b (studio C205 e C206) e tre studi clinici di fase 3 (studi C208, C216 e HPC3007). I dati aggregati provenienti dagli studi di fase 2b e di fase 3 includono 1.486 pazienti trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (dei quali 924 pazienti trattati con simeprevir 150 mg una volta al giorno per 12 settimane) e 540 pazienti trattati con placebo e peginterferone alfa e ribavirina.

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

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

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

Il profilo di sicurezza di simeprevir nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 e di genotipo 1 è risultato assimilabile.

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate nella tabella 4. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Tabella 4: Reazioni avverse di simeprevir in combinazione con peginterferone alfa e ribavirina riportate in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 (studi di fase 3 unificati C208, C216 e HPC3007; prime 12 settimane di trattamento; set di analisi intent-to-treat)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Simeprevir + peginterferone alfa + ribavirina N=781</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	dispnea*
Disturbi gastrointestinali	molto comune comune	nausea stipsi
Disturbi epatobiliari	comune	bilirubina ematica aumentata*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune comune	Rash*, prurito* reazioni di fotosensibilizzazione*

\* per ulteriori informazioni vedere paragrafo seguente.

### Descrizione di alcune reazioni avverse

#### *Rash e prurito*

Durante le 12 settimane di trattamento con simeprevir, rash e prurito sono stati osservati nel 21,8% e 21,9% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto al 16,6% e 14,6% dei pazienti trattati con il placebo, peginterferone alfa e ribavirina, rispettivamente (tutti i gradi; fase 3 aggregata). La maggior parte degli eventi di rash e prurito nei pazienti trattati con simeprevir era di gravità lieve o moderata (grado 1 o 2). Si sono verificati episodi di rash o prurito di grado 3 rispettivamente nello 0,5% e nello 0,1% dei pazienti trattati con simeprevir. L'interruzione di simeprevir a causa del rash o del prurito si è verificata nello 0,8% e 0,1% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto allo 0,3% e nessun paziente dei pazienti trattati con placebo, peginterferone alfa e ribavirina, rispettivamente.

#### *Aumento della bilirubina ematica*

Durante le 12 settimane di trattamento con simeprevir, è stato riportato 'aumento della bilirubina ematica' nello 7,4% dei pazienti trattati con simeprevir rispetto al 2,8% dei pazienti trattati con placebo, peginterferone alfa e ribavirina (tutti i gradi; fase 3 aggregata). Sono stati riportati aumenti della bilirubina ematica di grado 3 o 4 rispettivamente nel 2% e nello 0,3% dei pazienti trattati con simeprevir (studi di fase 3 unificati). L'interruzione di simeprevir a causa dell'aumento della bilirubina ematica è stato raro (0,1%; n=1). Durante la somministrazione di simeprevir con peginterferone alfa e ribavirina, gli aumenti della bilirubina diretta e indiretta non erano in genere associati ad aumenti delle transaminasi epatiche e si normalizzavano al termine del trattamento.

#### *Reazioni di fotosensibilizzazione*

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

#### *Dispnea*

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

### Anomalie di laboratorio:

Tra i due gruppi di trattamento non sono state riscontrate differenze in termini di emoglobina, neutrofili o piastrine. Le anomalie di laboratorio correlate al trattamento osservate con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con simeprevir rispetto ai pazienti trattati con placebo, peginterferone alfa e ribavirina sono riassunte nella tabella 5.

Tabella 5: Anomalie di laboratorio correlate al trattamento (peggiori gradi di tossicità OMS da 1 a 4) osservate con maggiore incidenza nei pazienti trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (studi di fase 3 unificati C208, C216 e HPC3007; prime 12 settimane di trattamento, set di analisi intent-to-treat)

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

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

### *Uso con sofosbuvir con o senza ribavirina*

Nello studio HPC2002, per la valutazione di simeprevir in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina, non sono stati identificati nuovi risultati di sicurezza oltre a quelli osservati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina; le reazioni avverse più comunemente riportate ( $> 10\%$ ) durante le 12 settimane di trattamento con simeprevir in associazione a sofosbuvir erano affaticamento (25%), mal di testa (21%), nausea (17%), insonnia (14%) e prurito (11%). I pazienti che hanno ricevuto ribavirina in associazione con simeprevir e sofosbuvir hanno avuto un aumento nella frequenza ( $> 10\%$ ) di rash (15%) e anemia (11%) rispetto a coloro che non avevano ricevuto ribavirina (4% e 0%, rispettivamente). Altri eventi avversi selezionati riportati erano reazioni di fotosensibilizzazione (7% nei pazienti che ricevevano simeprevir in associazione a sofosbuvir *versus* 6% nei pazienti che ricevevano simeprevir in associazione a sofosbuvir e ribavirina) e bilirubina aumentata (0% *versus* 9%, rispettivamente).

### Altre popolazioni speciali

#### *Pazienti con co-infezione da HIV-1*

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

#### *Compromissione epatica*

L'esposizione di simeprevir è significativamente aumentata nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). È stata osservata una tendenza a una maggiore incidenza di livelli di bilirubina aumentati con aumentata esposizione plasmatica di simeprevir. Questi aumenti dei livelli di bilirubina non sono stati associati con altri eventi avversi epatici. È stata riportata una incidenza maggiore di anemia nei pazienti con fibrosi avanzata.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

##### Meccanismo d'azione

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

##### Attività antivirale *in vitro*

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

##### Attività antivirale *in vivo*

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

Tabella 6: Attività antivirale di simeprevir 200 mg in monoterapia (studi C201 e C202)

Genotipo	Cambiamento mediano (SE) dell'HCV RNA al giorno 7/8 ( $\log_{10}$ UI/mL)
Genotipo 1 (N=9)	-4,18 (0,158)
Genotipo 2 (N=6)	-2,73 (0,71)
Genotipo 3 (N=8)	-0,04 (0,23)

Genotipo 4 (N=8)	-3,52 (0,43)
Genotipo 5 (N=7)	-2,19 (0,39)
Genotipo 6 (N=8)	-4,35 (0,29)

## Resistenza

### *Resistenza in coltura cellulare*

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

### *Resistenza negli studi clinici*

In un'analisi aggregata sui pazienti trattati con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina che non hanno raggiunto la SVR negli studi clinici controllati di fase 2b e 3, sono state osservate sostituzioni aminoacidiche emergenti alle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3 in 180 casi su 197 (91%). Le sostituzioni di D168V e R155K singole o combinate ad altre mutazioni a queste posizioni sono quelle emerse più di frequente (tabella 7). La maggior parte di queste sostituzioni emerse era correlata a una riduzione dell'attività anti-HCV di simeprevir nei saggi su repliconi in colture cellulari.

I pattern specifici per il sottotipo di HCV di genotipo 1 delle sostituzioni aminoacidiche emerse con il trattamento con simeprevir sono stati osservati in pazienti che non hanno raggiunto la SVR. I pazienti con HCV di genotipo 1a presentavano prevalentemente sostituzioni emergenti di R155K, singole o in combinazione con altre sostituzioni aminoacidiche alle posizioni 80, 122 e/o 168 di NS3, mentre i pazienti con HCV di genotipo 1b avevano più spesso sostituzioni emergenti di D168V (tabella 7). Nei pazienti con HCV di genotipo 1a con sostituzione aminoacidica basale di Q80K al fallimento della terapia era più spesso riscontrata una sostituzione emergente di R155K.

Tabella 7: Sostituzioni aminoacidiche emerse con il trattamento in studi clinici unificati di fase 2b e 3: pazienti che non hanno raggiunto la SVR con simeprevir 150 mg in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (set di analisi intent-to-treat)

<b>Sostituzioni aminoacidiche emergenti in NS3</b>	<b>Tutti i genotipi di HCV N=197 % (n)</b>	<b>Genotipo 1a<sup>1</sup> N=116 % (n)</b>	<b>Genotipo 1b N=81 % (n)</b>
Qualsiasi sostituzione alle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 o 168 di NS3 <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, D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Inferiore al 10%	Inferiore al 10%	Inferiore al 10%
---	------------------	------------------	------------------

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

<sup>2</sup> Singola o combinata con altre sostituzioni (anche miste).

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

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

<sup>5</sup> Due pazienti presentavano sostituzioni emergenti singole di I170T.

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

Nello studio HPC3011 nei pazienti infetti dal genotipo 4, 20 su 22 (91%) pazienti che non hanno raggiunto SVR presentavano sostituzione aminoacidica di NS3 nelle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 (principalmente D168V), simili alle sostituzioni aminoacidiche osservate nei pazienti infetti dal genotipo 1.

Nello studio HPC2002 nei pazienti infetti dal genotipo 1 trattati con simeprevir in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina, 4 su 5 pazienti (80%) con recidiva hanno mostrato sostituzione aminoacidica di R155K o D168E. Non sono state osservate emergenti sostituzioni aminoacidiche associate alla resistenza a sofosbuvir.

#### *Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza*

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

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

I dati provenienti da uno studio di follow-up a lungo termine in corso (studio HPC3002) su pazienti che non hanno raggiunto la SVR con un regime a base di simeprevir in un precedente studio di fase 2b hanno dimostrato che nel 70% (16/23) di questi pazienti le mutazioni emergenti non erano più rilevabili dopo un periodo mediano di follow-up di 88 settimane (intervallo 47-147 settimane).

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

#### *Effetto dei polimorfismi di HCV al basale sulla risposta al trattamento*

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

I polimorfismi basali alle posizioni 43, 80, 122, 155, 156 e/o 168 di NS3 associate a una riduzione dell'attività di simeprevir *in vitro* erano generalmente poco comuni (1,3%) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 negli studi di fase 2b e di fase 3 (n=2.007; studi C208, C216, HPC3007, C206), ad eccezione della sostituzione di Q80K nei pazienti con HCV del genotipo 1a. La prevalenza osservata del polimorfismo Q80K al basale nella popolazione complessiva degli studi di fase 2b e 3 era pari al 14%, 30% nei pazienti con HCV di genotipo 1a e 0,5% nei pazienti con HCV di genotipo 1b. In Europa, la prevalenza osservata del polimorfismo Q80K nel genotipo 1 era complessivamente del 6% (76/1.254), il 19% (73/377) nei pazienti con HCV di genotipo 1a e lo 0,3% (3/877) in quelli con HCV di genotipo 1b.

Il polimorfismo Q80K non è stato osservato in pazienti con genotipo 4 (studio HPC3011).

Nell'analisi aggregata degli studi di fase 3 C208 e C216 e nello studio HPC3007 la presenza di Q80K al basale era associata a minori tassi di SVR nei pazienti con HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina rispetto ai pazienti con HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina senza Q80K (tabella 8).

Tabella 8: Tassi di SVR12<sup>1</sup> per geno/sottotipo di HCV e presenza o assenza di polimorfismo Q80K basale in pazienti con HCV di genotipo 1 trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (set di analisi intent-to-treat)

	Tutti i pazienti con HCV di genotipo 1a <sup>2</sup>	Pazienti con HCV di genotipo 1a <sup>2</sup> in base alla presenza/assenza del polimorfismo Q80K al basale <sup>3</sup>		Tutti i pazienti con HCV di genotipo 1b
		Presenza	Assenza	
<b>Pazienti con mono infezione da HCV (studi C208, C216, HPC3007 e C206)</b>				
<b>Pazienti naïve al trattamento (studi aggregati C208 e C216)</b>				
Simeprevir	75% (191/254)	58% (49/84)	84% (138/165)	85% (228/267)
Placebo	47% (62/131)	52% (23/44)	43% (36/83)	53% (70/133)
<b>Recidive precedenti (studio HPC3007)</b>				
Simeprevir	70% (78/111)	47% (14/30)	79% (62/79)	86% (128/149)
Placebo	28% (15/54)	30% (6/20)	27% (9/34)	43% (34/79)
<b>Risposta parziale precedente (studio C206)</b>				
Simeprevir <sup>4</sup>	56% (14/25)	38% (3/8)	65% (11/17)	88% (38/43)
Placebo	13% (1/8)	0% (0/2)	17% (1/6)	7% (1/15)
<b>Risposta nulla precedente (studio C206)</b>				
Simeprevir <sup>4</sup>	42% (11/26)	75% (3/4)	38% (8/21)	58% (14/24)
Placebo	0% (0/7)	0% (0/0)	0% (0/7)	33% (3/9)
<b>Pazienti con coinfezione da HCV/HIV-1 (studio C212)</b>				
<b>Pazienti naïve al trattamento</b>				
Simeprevir	77% (33/43)	86% (12/14)	72% (21/29)	90% (9/10)
<b>Recidive precedenti</b>				
Simeprevir	83% (10/12)	33% (1/3)	100% (9/9)	100% (3/3)
<b>Risposta parziale precedente</b>				
Simeprevir	67% (6/9)	100% (1/1)	62% (5/8)	100% (1/1)
<b>Risposta nulla precedente</b>				
Simeprevir	54% (13/24)	50% (6/12)	58% (7/12)	75% (3/4)

<sup>1</sup> SVR24 per lo studio C206.

<sup>2</sup> Può includere alcuni pazienti con HCV di genotipo diverso da 1a/1b.

<sup>3</sup> Numero di pazienti del gruppo di trattamento simeprevir: solo pazienti per cui erano disponibili i dati sequenziali.

<sup>4</sup> Gruppo di trattamento unificato trattato con simeprevir 150 mg.

Nota: negli studi C208, C216, HPC3007 e C206, tre pazienti con infezione da HCV di genotipo 1b presentavano un polimorfismo Q80K al basale. Tutti e tre i pazienti hanno ottenuto la SVR12.

SVR12/24: risposta virologica prolungata 12/24 settimane dopo il termine del trattamento (*End Of Treatment, EOT*) pianificato.

Nell'analisi aggregata degli studi C208 e C216, il 69% (58/84) dei pazienti con HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina con polimorfismo Q80K al basale era adatto a una durata totale del trattamento di 24 settimane, in quanto conforme ai criteri della terapia guidata dalla risposta (*Response-Guided Therapy, RGT*) definiti dal protocollo (HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 78%. Il 63% (53/84) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina con polimorfismo Q80K aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 (*Rapid Virologic Response, RVR*); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 79%. Il 20% (17/84) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina con polimorfismo Q80K aveva HCV RNA ≥25 UI/mL alla settimana 4; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 12%.

Nello studio HPC3007, l'80% (24/30) dei pazienti con HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina con polimorfismo Q80K al basale era adatto a una durata totale del trattamento di 24 settimane, in quanto conforme ai criteri RGT definiti dal protocollo (HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 58%. Il 43% (13/30) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina con polimorfismo Q80K al basale aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 (RVR); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 77%. Il 13% (4/30) dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina con polimorfismo Q80K aveva HCV RNA  $\geq$ 25 UI/mL alla settimana 4; nessuno di questi pazienti ha raggiunto la SVR12.

#### Resistenza crociata

Secondo quanto dimostrato, alcune delle sostituzioni aminoacidiche di NS3 correlate al trattamento e individuate in pazienti trattati con simeprevir che non avevano raggiunto la SVR negli studi clinici (ad es. R155K) riducono l'attività anti-HCV di telaprevir, boceprevir e altri PI NS3/4A. L'impatto della precedente esposizione a simeprevir in pazienti che non hanno raggiunto la SVR sull'efficacia di regimi di trattamento successivi per l'HCV a base di PI NS3/4A non è stato stabilito. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia di simeprevir in pazienti con storia di esposizione ai PI NS3/4A telaprevir o boceprevir. Le varianti resistenti a simeprevir studiate restavano suscettibili a inibitori della polimerasi non-nucleosidici e nucleosidici anti-HCV rappresentativi e agli inibitori di NS5A. Le varianti portatrici di sostituzioni aminoacidiche che determinavano una suscettibilità ridotta agli inibitori di NS5A (L31F/V, Y93C/H), agli inibitori nucleosidici (S96T, S282T) e agli inibitori non-nucleosidici (C316N, M414I/L, P495A) restavano suscettibili a simeprevir *in vitro*.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 è stata valutata in due studi clinici di fase 3 su pazienti naïve al trattamento (studi C208 e C216), in uno studio di fase 3 su pazienti relapser dopo una precedente terapia a base di interferone (studio HPC3007), in uno studio di fase 2b su pazienti in cui si era verificato il fallimento della precedente terapia con peginterferone e ribavirina (inclusi precedenti relapser e casi di risposta parziale e nulla) (studio C206) e in uno studio di fase 3 su pazienti con co-infezione da HCV di genotipo 1 e HIV-1 naïve al trattamento dell'HCV o con fallimento di una precedente terapia contro l'HCV (studio C212). Inoltre, sono disponibili dati sulla risposta in corso di trattamento e sulla SVR preliminare provenienti da uno studio di fase 3 in corso su pazienti con infezione da HCV di genotipo 4, naïve al trattamento o con fallimento della terapia precedente (studio HPC3011). L'efficacia di simeprevir come parte di un regime di trattamento privo di interferone con o senza ribavirina, è stato valutato in uno studio clinico di fase 2a nei pazienti infetti con HCV del genotipo 1 con risposta precedente nulla con fibrosi con punteggio METAVIR F0-F2 o pazienti naïve al trattamento e con risposta precedente nulla con fibrosi con punteggio METAVIR F3-F4 e malattia epatica compensata (studio HPC2002).

Per precedenti relapser si intendono i pazienti che presentavano HCV RNA non rilevabile al termine di una precedente terapia a base di interferone e HCV RNA rilevabile durante il follow-up; i pazienti con precedente risposta parziale sono quelli in cui durante un trattamento precedente è stata riscontrata una riduzione  $\geq 2 \log_{10}$  dell'HCV RNA rispetto al basale alla settimana 12 e HCV RNA rilevabile al termine della precedente terapia con peginterferone e ribavirina; i pazienti con risposta nulla sono quelli in cui è stata riscontrata una riduzione  $< 2 \log_{10}$  dell'HCV RNA in corso di trattamento rispetto al basale alla settimana 12, nell'ambito di una terapia precedente con peginterferone e ribavirina. I pazienti coinvolti in questi studi avevano epatopatie compensate (inclusa cirrosi), HCV RNA pari ad almeno 10.000 UI/mL e istopatologia epatica coerente con CHC.

Nei pazienti naïve al trattamento e precedenti relapser, la durata complessiva del trattamento con peginterferone alfa e ribavirina negli studi di fase 3 era guidata dalla risposta. In tali pazienti, la durata totale pianificata del trattamento dell'HCV era di 24 settimane, a condizione che venissero soddisfatti i seguenti criteri RGT in corso di trattamento definiti dal protocollo: HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12. I livelli plasmatici di

HCV RNA erano misurati impiegando il test HCV COBAS TaqMan (versione 2.0), da utilizzare con High Pure System (LLOQ 25 UI/mL e limite di rilevazione 15 UI/mL). Le regole per l'interruzione del trattamento della terapia dell'HCV sono state applicate per essere certi che i pazienti con risposte virologiche inadeguate in corso di trattamento interrompessero tempestivamente la terapia. Nello studio di fase 3 C212, la durata totale del trattamento con peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti naïve al trattamento e nei pazienti precedenti relapser con cirrosi non è stata risposta-guidata; questi pazienti hanno ricevuto una durata complessiva fissa di 48 settimane con peginterferone alfa e ribavirina con simeprevir per 12 settimane.

La SVR (guarigione virologica) era definita in presenza di livelli non rilevabili di HCV RNA 24 settimane dopo il termine del trattamento pianificato nello studio di fase 2b e in presenza di HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile 12 settimane dopo il termine del trattamento pianificato nello studio HPC2002 e negli studi di fase 3.

*Efficacia in adulti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1  
Studio C208 (QUEST 1) e studio C216 (QUEST 2)*

L'efficacia di simeprevir nei pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 è stata dimostrata in due studi clinici di fase 3, multicentrici, a 2 bracci, controllati contro placebo, in doppio cieco e randomizzati (studio C208 e studio C216). I disegni dei due studi erano simili. I pazienti erano trattati per 12 settimane con simeprevir 150 mg una volta al giorno o placebo, più peginterferone alfa-2a (studi C208 e C216) o peginterferone alfa-2b (studio C216) e ribavirina, quindi ricevevano peginterferone alfa e ribavirina per 12 o 36 settimane in base ai criteri RGT in corso di trattamento definiti dal protocollo. I pazienti dei gruppi di controllo ricevevano peginterferone alfa-2a o -2b e ribavirina per 48 settimane.

Nell'analisi aggregata degli studi C208 e C216, i 785 pazienti arruolati avevano un'età mediana di 47 anni (intervallo: da 18 a 73 anni; con il 2% oltre i 65 anni); il 56% era di sesso maschile; il 91% era di etnia caucasica, il 7% era di etnia nera o afroamericana, l'1% asiatica e il 17% ispanica; il 23% aveva un indice di massa corporea (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; il 78% presentava livelli di HCV RNA >800.000 UI/mL; il 74% aveva fibrosi con score METAVIR F0, F1 o F2, il 16% aveva fibrosi con score METAVIR F3 e il 10% aveva fibrosi con score METAVIR F4 (cirrosi); il 48% era infetto da HCV di genotipo 1a e il 51% da HCV di genotipo 1b; il 17% della popolazione complessiva e il 34% dei pazienti con genotipo 1a presentava polimorfismo Q80K al basale; il 29% aveva genotipo *IL28B* CC, il 56% genotipo *IL28B* CT e il 15% genotipo *IL28B* TT. Nello studio C208, tutti i pazienti erano trattati con peginterferone alfa-2a; nello studio C216 il 69% dei pazienti riceveva peginterferone alfa-2a e il 31% riceveva peginterferone alfa-2b.

La percentuale di pazienti che ha interrotto qualsiasi trattamento a causa di eventi avversi era pari al 2% nel gruppo che riceveva simeprevir con peginterferone alfa e ribavirina, rispetto all'1% nel gruppo che riceveva il placebo con peginterferone alfa e ribavirina. L'interruzione della sola terapia con simeprevir o placebo dovuta a eventi avversi è stata pari all'1% in entrambi i gruppi di trattamento. La tabella 9 mostra i tassi di risposta in corso di terapia per i pazienti adulti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1.

Tabella 9: Esiti del trattamento in pazienti adulti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 (dati unificati da studi C208 e C216; set di analisi *intent-to-treat*)

<b>Esito del trattamento</b>	<b>Simeprevir N=521 % (n/N)</b>	<b>Placebo N=264 % (n/N)</b>
<b>SVR12 complessiva</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Esito nei pazienti senza SVR12</b>		
Fallimento in corso di trattamento <sup>2</sup>	8% (42/521)	33% (87/264)
Recidiva virale <sup>3</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
Assenza di SVR12 <sup>4</sup>	3% (13/521)	2% (6/264)

Simeprevir: simeprevir 150 mg per 12 settimane con peginterferone alfa-2a o -2b e ribavirina per 24 o 48 settimane;  
 Placebo: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a o -2b e ribavirina per 48 settimane. SVR12: risposta virologica prolungata 12 settimane dopo il termine del trattamento programmato.

<sup>1</sup> p <0,001

<sup>2</sup> Il fallimento in corso di trattamento era definito come la percentuale di pazienti con livelli di HCV RNA rilevabili confermati al termine del trattamento (inclusi anche i pazienti in condizioni tali da richiedere l'interruzione del trattamento in base alle regole specificate dal protocollo e/o con breakthrough virologico).

<sup>3</sup> I tassi di recidiva virale sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile all'effettiva fine del trattamento. Sono inclusi 4 pazienti trattati con simeprevir che hanno riportato recidive dopo SVR12.

<sup>4</sup> Pazienti per cui mancavano dei dati al momento della valutazione della SVR.

L'88% (459/521) dei pazienti trattati con simeprevir era adatto a una durata totale del trattamento di 24 settimane, in quanto conforme ai criteri RGT definiti dal protocollo (HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'88%.

Il 78% (404/521) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 (RVR); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 90%. La percentuale dei pazienti trattati con simeprevir con HCV RNA < 25 UI/mL rilevabile alla settimana 4 era 13% (70/521); 67% ha raggiunto SVR12.

Il 7% (35/521) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA  $\geq$ 25 UI/mL alla settimana 4; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 20%.

In entrambi gli studi C208 e C216, l'aggiunta di simeprevir alla terapia con peginterferone alfa e ribavirina non aumentava la gravità di parametri valutati dal paziente quali affaticamento, sintomi depressivi o peggioramento delle attività lavorative o quotidiane oltre quanto osservato nei pazienti trattati solo con peginterferone alfa e ribavirina. Inoltre, i pazienti trattati con simeprevir riportavano periodi di tempo significativamente minori (settimane) interessati da affaticamento e incapacità lavorativa e nelle attività quotidiane rispetto a quelli che ricevevano solo peginterferone alfa e ribavirina.

I tassi di SVR12 erano significativamente maggiori dal punto di vista statistico nel gruppo di trattamento che riceveva simeprevir rispetto al gruppo di trattamento che riceveva placebo, in termini di sesso, età, etnia, IMC, sottotipo del genotipo HCV, HCV RNA al basale (inferiore o pari a 800.000 UI/mL, maggiore di 800.000 UI/mL), score METAVIR della fibrosi e genotipo *IL28B*. La tabella 10 mostra i tassi di SVR classificati in base allo score METAVIR della fibrosi e al genotipo *IL28B*.

Tabella 10: Tassi di SVR12 classificati in base allo score METAVIR della fibrosi e al genotipo *IL28B* in pazienti adulti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 (dati unificati da studi C208 e C216; set di analisi *intent-to-treat*)

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

Simeprevir: simeprevir 150 mg per 12 settimane con peginterferone alfa-2a o -2b e ribavirina per 24 o 48 settimane;  
 Placebo: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a o -2b e ribavirina per 48 settimane. SVR12: risposta virologica prolungata 12 settimane dopo il termine del trattamento programmato.

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

*Efficacia in adulti con infezione da HCV di genotipo 1 in cui si è verificato il fallimento della terapia precedente*

*Studio HPC3007 (PROMISE)*

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, a due bracci, multicentrico, di fase 3 prendeva in esame i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 che hanno riportato recidive dopo una precedente terapia a base di interferone. I pazienti ricevevano un trattamento quotidiano della durata di 12 settimane con simeprevir 150 mg una volta al giorno o placebo, in combinazione con peginterferone alfa-2a e ribavirina, seguito da 12 o 36 settimane di terapia con peginterferone alfa-2a e ribavirina in base ai criteri RGT definiti dal protocollo. I pazienti del gruppo di controllo ricevevano peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane.

I 393 pazienti arruolati nello studio HPC3007 avevano un'età mediana di 52 anni (intervallo: da 20 a 71 anni; con il 3% oltre i 65 anni); il 66% era di sesso maschile; il 94% era di etnia caucasica, il 3% di etnia nera o afroamericana, il 2% asiatica e il 7% ispanica; il 26% aveva un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; l'84% presentava livelli di HCV RNA  $>800.000$  UI/mL; il 69% aveva fibrosi con score METAVIR F0, F1 o F2, il 15% aveva fibrosi con score METAVIR F3 e il 15% aveva fibrosi con score METAVIR F4 (cirrosi); il 42% era infetto da HCV di genotipo 1a e il 58% da HCV di genotipo 1b; il 13% della popolazione complessiva e il 31% dei pazienti con genotipo 1a presentava polimorfismo Q80K al basale; il 24% aveva genotipo *IL28B* CC, il 64% genotipo *IL28B* CT e il 12% genotipo *IL28B* TT. La terapia precedente anti-HCV a base di interferone era costituita da peginterferone alfa-2a/ribavirina (68%) o da peginterferone alfa-2b/ribavirina (27%).

La percentuale di pazienti che ha interrotto tutti i trattamenti a causa di eventi avversi era pari allo 0,4% nel gruppo che riceveva simeprevir con peginterferone alfa e ribavirina, rispetto a nessun paziente nel gruppo che riceveva il placebo con peginterferone alfa e ribavirina. Nessuno dei pazienti ha interrotto la sola terapia con simeprevir a causa di eventi avversi. La tabella 11 mostra i tassi di risposta nei gruppi di trattamento simeprevir e placebo in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 recidivanti dopo una precedente terapia a base di interferone.

Tabella 11: Esito del trattamento in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 che hanno riportato recidive dopo una precedente terapia a base di interferone (studio HPC3007; set di analisi *intent-to-treat*)

<b>Esito del trattamento</b>	<b>Simeprevir N=260 % (n/N)</b>	<b>Placebo N=133 % (n/N)</b>
<b>SVR12 complessiva</b>	79% (206/260) <sup>1</sup>	37% (49/133)
<b>Esito nei pazienti senza SVR12</b>		
Fallimento in corso di trattamento <sup>2</sup>	3% (8/260)	27% (36/133)
Recidiva virale <sup>3</sup>	19% (46/249)	48% (45/93)
Assenza di SVR12 <sup>4</sup>	2% (5/260)	4% (5/133)

Simeprevir: simeprevir 150 mg per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane; Placebo: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane. SVR12: risposta virologica prolungata 12 settimane dopo il termine del trattamento programmato.

<sup>1</sup> p <0,001

<sup>2</sup> Il fallimento in corso di trattamento era definito come la percentuale di pazienti con livelli di HCV RNA rilevabili confermati al termine del trattamento (inclusi anche i pazienti in condizioni tali da richiedere l'interruzione del trattamento in base alle regole specificate dal protocollo e/o con *breakthrough* virologico).

<sup>3</sup> I tassi di recidiva virale sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile all'effettiva conclusione del trattamento e con almeno una valutazione dell'HCV RNA al follow-up. Sono inclusi 5 pazienti trattati con simeprevir che hanno riportato recidive dopo SVR12.

<sup>4</sup> Pazienti per cui mancavano dei dati al momento della valutazione della SVR.

Il 93% (241/260) dei pazienti trattati con simeprevir era adatto a una durata totale del trattamento di 24 settimane, in quanto conforme ai criteri RGT definiti dal protocollo (HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'83%.

Il 77% (200/260) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 (RVR); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'87%. La percentuale dei pazienti trattati con simeprevir con HCV RNA < 25 UI/mL rilevabile alla settimana 4 era 18% (47/260); 60% ha raggiunto SVR12.

Il 5% (12/260) dei pazienti trattati con simeprevir aveva HCV RNA  $\geq$ 25 UI/mL alla settimana 4; in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari al 42%.

Nello studio HPC3007 gli aumenti della gravità di parametri riportati dai pazienti quali affaticamento, sintomi depressivi e peggioramento delle capacità lavorative e delle attività quotidiane erano assimilabili nei due gruppi di trattamento. Gli aumenti avevano durata maggiore nei pazienti trattati con i soli peginterferone alfa e ribavirina.

I tassi di SVR12 erano significativamente maggiori dal punto di vista statistico nel gruppo di trattamento che riceveva simeprevir rispetto al gruppo di trattamento che riceveva placebo, in termini di sesso, età, etnia, IMC, sottotipo del genotipo HCV, HCV RNA al basale (inferiore o pari a 800.000 UI/mL, maggiore di 800.000 UI/mL), precedente trattamento anti-HCV, score METAVIR della fibrosi e genotipo *IL28B*. La tabella 12 mostra i tassi di SVR classificati in base allo score METAVIR della fibrosi e al genotipo *IL28B*.

Tabella 12: Tassi di SVR12 classificati in base allo score METAVIR della fibrosi e al genotipo *IL28B* in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 recidivanti dopo una precedente terapia a base di interferone (studio HPC3007; set di analisi *intent-to-treat*)

Sottogruppo	Simeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
Score METAVIR della fibrosi		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Genotipo <i>IL28B</i>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
TC	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)

Simeprevir: simeprevir 150 mg per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane; Placebo: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane. SVR12: risposta virologica prolungata 12 settimane dopo il termine del trattamento programmato.

#### Studio C206 (ASPIRE)

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, a 7 bracci, di fase 2b ha preso in esame pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, con fallimento della terapia precedente a base di peginterferone alfa e ribavirina (inclusi pazienti con precedenti recidive, risposte parziali o risposte nulle). I pazienti erano trattati con simeprevir 100 mg o 150 mg per 12, 24 o 48 settimane in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane, oppure con placebo per 48 settimane in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane.

I 462 pazienti arruolati nello studio C206 avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: da 20 a 69 anni; con il 3% oltre i 65 anni); il 67% era di sesso maschile; il 93% era di etnia caucasica, il 5% di etnia nera o afroamericana e il 2% asiatica; il 25% aveva un IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>; l'86% presentava livelli di HCV RNA >800.000 UI/mL; il 63% aveva fibrosi con score METAVIR F0, F1 o F2, il 19% aveva fibrosi con score METAVIR F3 e il 18% aveva fibrosi con score METAVIR F4 (cirrosi); il 41% era

infetto da HCV di genotipo 1a e il 58% da HCV di genotipo 1b; il 12% della popolazione complessiva e il 27% dei pazienti con genotipo 1a presentava polimorfismo Q80K al basale; il 18% aveva genotipo *IL28B* CC, il 65% genotipo *IL28B* CT e il 18% genotipo *IL28B* TT (informazioni disponibili per 328 pazienti). In precedenza, il 40% dei pazienti aveva avuto recidive, il 35% aveva presentato una risposta parziale e il 25% una risposta nulla in seguito a una terapia precedente a base di peginterferone alfa e ribavirina. Centonovantanove pazienti sono stati trattati con simeprevir 150 mg una volta al giorno (analisi unificata), dei quali 66 pazienti hanno ricevuto simeprevir per 12 settimane e 66 pazienti hanno ricevuto placebo in associazione a peginterferone alfa e ribavirina.

La percentuale di pazienti che ha interrotto tutti i trattamenti a causa di eventi avversi era pari al 5% nei due gruppi, trattati con simeprevir 150 mg per 12 settimane o placebo; nessuno dei pazienti ha interrotto la sola assunzione di simeprevir o placebo. La tabella 13 mostra i tassi di risposta dei gruppi di trattamento simeprevir e placebo nei pazienti con precedenti risposte parziali e nulle.

Tabella 13: Esito del trattamento in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 in cui si è riscontrato fallimento della terapia precedente a base di peginterferone alfa e ribavirina (studio C206; pazienti con precedente risposta parziale e nulla; set di analisi *intent-to-treat*)

Esito del trattamento	Simeprevir150 mg 12 settimane % (n/N)	Simeprevir 150 mg dati unificati % (n/N)	Placebo % (n/N)
<b>SVR24</b>			
Risposta parziale precedente	65% (15/23)	75% (52/69) <sup>1</sup>	9% (2/23)
Risposta nulla precedente	53% (9/17)	51% (26/51) <sup>2</sup>	19% (3/16)
<b>Esito nei pazienti senza SVR24</b>			
Fallimento virologico in corso di trattamento <sup>3</sup>			
Risposta parziale precedente	22% (5/23)	16% (11/69)	78% (18/23)
Risposta nulla precedente	35% (6/17)	29% (15/51)	75% (12/16)
Recidiva virale <sup>4</sup>			
Risposta parziale precedente	6% (1/17)	5% (3/56)	50% (2/4)
Risposta nulla precedente	18% (2/11)	28% (10/36)	25% (1/4)

Simeprevir 150 mg: simeprevir 150 mg per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane; simeprevir 150 mg dati unificati: simeprevir 150 mg per 12, 24 o 48 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane; Placebo: placebo con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane. SVR24: risposta virologica prolungata 24 settimane dopo il termine del trattamento programmato.

<sup>1</sup> p < 0,001

<sup>2</sup> p = 0,001

<sup>3</sup> Il fallimento virologico in corso di trattamento era definito come la percentuale di pazienti con caratteristiche tali da richiedere l'interruzione del trattamento in base alle regole previste dal protocollo (inclusa la regola che richiede l'interruzione a causa di *breakthrough* virologico) o con livelli di HCV RNA individuabili al termine del trattamento (per i pazienti che hanno completato la terapia).

<sup>4</sup> I tassi di recidiva virale sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile alla conclusione del trattamento e con almeno una valutazione dell'HCV RNA al follow-up.

Il 13% (9/69) e il 26% (13/51) dei pazienti trattati con simeprevir e con precedente risposta rispettivamente parziale o nulla avevano livelli di HCV RNA  $\geq 25$  UI/mL alla settimana 4; in questi pazienti, i tassi di SVR24 erano pari rispettivamente dell'11% e dell'8% (simeprevir 150 mg dati unificati).

Nello studio C206, non sono state osservate differenze correlate al trattamento in termini di gravità dell'affaticamento riportato dai pazienti. L'affaticamento aumentava in modo analogo, per poi riassetarsi ai livelli basali dopo la settimana 48 in tutti i bracci di trattamento.

I tassi di SVR24 erano più alti nei pazienti trattati con simeprevir rispetto ai pazienti che ricevevano il placebo in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, indipendentemente dal geno/sottotipo di HCV, dallo score METAVIR della fibrosi e dal genotipo *IL28B*. La tabella 14 mostra i tassi di SVR classificati in base allo score METAVIR della fibrosi.

Tabella 14: Tassi di SVR24 classificati in base allo score METAVIR della fibrosi in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 in cui si è riscontrato fallimento della terapia precedente a base di peginterferone alfa e ribavirina (studio C206; pazienti con precedente risposta parziale e nulla; set di analisi *intent-to-treat*)

Score METAVIR della fibrosi	Risposta parziale precedente		Risposta nulla precedente	
	Simeprevir 150 mg dati unificati % (n/N)	Placebo % (n/N)	Simeprevir 150 mg dati unificati % (n/N)	Placebo % (n/N)
F0-2	79% (38/48)	8% (1/12)	66% (19/29)	23% (3/13)
F3-4	67% (14/21)	10% (1/10)	33% (7/21)	0% (0/3)
F4	82% (9/11)	0% (0/2)	31% (4/13)	0% (0/2)

Simeprevir 150 mg dati unificati: simeprevir 150 mg per 12, 24 o 48 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane; Placebo: placebo per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 48 settimane. SVR24: risposta virologica prolungata 24 settimane dopo il termine del trattamento programmato.

*Efficacia nel lungo termine in adulti con infezione da HCV di genotipo 1*  
*Studio HPC3002*

I dati ad interim di uno studio di follow-up della durata di tre anni attualmente in corso (studio HPC3002) su pazienti che hanno raggiunto la SVR con un regime a base di simeprevir in precedenti studi di fase 2b hanno dimostrato che tutti i pazienti (n=166) mantenevano livelli non rilevabili di HCV RNA durante un periodo di follow-up medio di 16 mesi.

*Efficacia in adulti con co-infezione da HCV di genotipo 1 e HIV-1*  
*Studio C212*

Questo studio di fase 3, in aperto, a braccio singolo prendeva in esame pazienti con co-infezione da HIV-1 e HCV di genotipo 1, naïve al trattamento o con fallimento di una precedente terapia anti-HCV a base di peginterferone alfa e ribavirina (inclusi pazienti con precedenti recidive, risposte parziali o nulle). I pazienti non-cirrotici naïve al trattamento o con precedenti recidive ricevevano un trattamento quotidiano della durata di 12 settimane con simeprevir 150 mg una volta al giorno, in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina, seguito da 12 o 36 settimane di terapia con peginterferone alfa-2a e ribavirina in base ai criteri RGT definiti dal protocollo. I pazienti precedentemente non-responder (risposta parziale e nulla) e tutti i pazienti cirrotici (fibrosi con score METAVIR F4) ricevevano 36 settimane di peginterferone alfa-2a e ribavirina dopo 12 settimane iniziali di terapia con simeprevir in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina.

I 106 pazienti arruolati nello studio C212 avevano un'età mediana di 48 anni (intervallo: da 27 a 67 anni; con il 2% oltre i 65 anni); l'85% era di sesso maschile; l'82% era di etnia caucasica, il 14% di etnia nera o afroamericana, l'1% asiatica e il 6% ispanica; il 12% aveva un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; l'86% presentava livelli di HCV RNA  $>800.000$  UI/mL; il 68% aveva fibrosi con score METAVIR F0, F1 o F2, il 19% aveva fibrosi con score METAVIR F3 e il 13% aveva fibrosi con score METAVIR F4 (cirrosi); l'82% era infetto da HCV di genotipo 1a e il 17% da HCV di genotipo 1b; il 28% della popolazione complessiva e il 34% dei pazienti con genotipo 1a presentava polimorfismo Q80K al basale; il 27% aveva genotipo *IL28B* CC, il 56% genotipo *IL28B* CT e il 17% genotipo *IL28B* TT; il 50% (n=53) era naïve al trattamento per l'HCV, il 14% (n=15) aveva avuto precedenti recidive, il 9% (n=10) aveva avuto una precedente risposta parziale e il 26% (n=28) aveva avuto una precedente risposta nulla. L'88% (n=93) dei pazienti era sottoposto a terapia antiretrovirale altamente attiva (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART), con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e l'inibitore dell'integrasi raltegravir come antiretrovirali usati più di frequente per trattare l'HIV. I livelli di HIV-1 RNA mediani al basale e la conta delle cellule CD4+ nei pazienti non trattati con HAART erano rispettivamente pari a 4,18 log<sub>10</sub> copie/mL (intervallo: 1,3-4,9 log<sub>10</sub> copie/mL) e 677 x 10<sup>6</sup> cellule/L (intervallo: 489-1,076 x 10<sup>6</sup> cellule/L). La conta delle cellule CD4+ mediana al basale nei pazienti sottoposti ad HAART era pari a 561 x 10<sup>6</sup> cellule/mL (intervallo: 275-1.407 x 10<sup>6</sup> cellule/mL).

La percentuale di pazienti che ha interrotto tutti i trattamenti a causa di eventi avversi era pari al 5%. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento con simeprevir a causa di eventi avversi era pari al 4%. La tabella 15 mostra i tassi di risposta nei pazienti naïve al trattamento o con precedenti recidive, risposte parziali o nulle.

Tabella 15: Esito del trattamento in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 e co-infezione da HIV-1 (studio C212; pazienti naïve al trattamento o con precedenti recidive, risposte parziali e risposte nulle; set di analisi *intent-to-treat*)

<b>Esito del trattamento<sup>1</sup></b>	<b>Pazienti naïve al trattamento N=53 % (n/N)</b>	<b>Recidive precedenti N=15 % (n/N)</b>	<b>Risposte parziali precedenti N=10 % (n/N)</b>	<b>Risposte nulle precedenti 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>Esito nei pazienti senza SVR12</b>				
Fallimento in corso di trattamento <sup>3</sup>	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recidiva virale <sup>4</sup>	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/10)	12% (2/17)
Assenza di SVR12 <sup>5</sup>	2% (1/53)	0% (0/15)	10% (1/10)	0% (0/28)

<sup>1</sup> Simeprevir 150 mg per 12 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 o 48 settimane.

<sup>2</sup> p <0,001 rispetto a controlli storici su peginterferone alfa e ribavirina.

<sup>3</sup> Il fallimento in corso di trattamento era definito come la percentuale di pazienti con livelli di HCV RNA rilevabili confermati al termine del trattamento (inclusi anche i pazienti in condizioni tali da richiedere l'interruzione del trattamento in base alle regole specificate da protocollo e/o con *breakthrough* virologico).

<sup>4</sup> I tassi di recidiva virale sono stati calcolati ponendo al denominatore i pazienti con HCV RNA non rilevabile all'effettiva data di conclusione del trattamento e con almeno una valutazione dell'HCV RNA al follow-up.

<sup>5</sup> Pazienti per cui mancavano dei dati al momento della valutazione della SVR.

L'89% (54/61) dei pazienti naïve al trattamento, con precedenti recidive, senza cirrosi, trattati con simeprevir era adatto a una durata totale del trattamento di 24 settimane, in quanto conforme ai criteri RGT definiti dal protocollo (HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 12); in tali pazienti il tasso di SVR12 era pari all'87%.

I pazienti trattati con simeprevir che alla settimana 4 avevano livelli non rilevabili di HCV RNA (RVR) nei gruppi naïve al trattamento, con precedenti recidive, con precedenti risposte parziali e con precedenti risposte nulle erano rispettivamente il 70% (37/53), il 93% (14/15), l'80% (8/10) e il 36% (10/28). In questi pazienti, i tassi di SVR12 erano rispettivamente l'89%, il 93%, il 75% e il 90%.

I pazienti trattati con simeprevir che alla settimana 4 avevano livelli di HCV RNA  $\geq 25$  UI/mL nei gruppi naïve al trattamento, con precedenti recidive, con precedenti risposte parziali e con precedenti risposte nulle erano rispettivamente il 6% (3/53), lo 0% (0/15), il 20% (2/10) e il 25% (7/28). I tassi di SVR12 erano dello 0% nei pazienti naïve al trattamento, con precedenti recidive e con precedenti risposte nulle, e del 50% (1/2) nei pazienti con precedenti risposte parziali.

La tabella 16 mostra i tassi di SVR classificati in base allo score METAVIR della fibrosi.

Tabella 16: Tassi di SVR12 classificati in base allo score METAVIR della fibrosi e al genotipo *IL28B* in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 e coinfezione da HIV-1 (studio C212; pazienti naïve al trattamento, con precedenti recidive, risposte parziali e nulle; set di analisi *intent-to-treat*)

<b>Sottogruppo</b>	<b>Pazienti naïve al trattamento % (n/N)</b>	<b>Recidive precedenti % (n/N)</b>	<b>Risposta parziale precedente % (n/N)</b>	<b>Risposta nulla precedente % (n/N)</b>
<b>Score METAVIR della fibrosi</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)
Genotipo <i>IL28B</i>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)

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

*Efficacia in adulti con infezione da HCV di genotipo 4  
Studio HPC3011 (RESTORE)*

Questo studio di fase 3 attualmente in corso, in aperto, a braccio singolo prende in esame pazienti con infezione da HCV di genotipo 4, naïve al trattamento o con fallimento di una precedente terapia a base di peginterferone alfa e ribavirina (inclusi pazienti con precedenti recidive, risposte parziali o nulle). I pazienti naïve al trattamento o con precedenti recidive ricevono un trattamento quotidiano con simeprevir 150 mg una volta al giorno, in combinazione con peginterferone alfa-2a e ribavirina per 12 settimane, seguito da 12 o 36 settimane di terapia con peginterferone alfa-2a e ribavirina in base ai criteri RGT definiti dal protocollo. I pazienti precedentemente non-responder (risposta parziale o nulla) ricevono un trattamento a base di simeprevir 150 mg una volta al giorno più peginterferone alfa-2a e ribavirina per 12 settimane, seguito da 36 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina.

I 107 pazienti arruolati con infezione da HCV di genotipo 4 avevano un'età mediana di 49 anni (intervallo: da 27 a 69 anni; con il 5% sopra i 65 anni); il 79% era di sesso maschile; il 72% era di etnia caucasica, il 28% afroamericana e il 7% ispanica; il 14% aveva un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; il 60% presentava livelli di HCV RNA  $> 800.000$  UI/mL; il 57% aveva fibrosi con score METAVIR F0, F1 o F2, il 14% aveva fibrosi con score METAVIR F3 e il 29% aveva fibrosi con score METAVIR F4 (cirrosi); l'8% aveva genotipo *IL28B* CC, il 58% genotipo *IL28B* CT e il 35% genotipo *IL28B* TT; il 42% aveva HCV di genotipo 4a e il 24% aveva HCV di genotipo 4d; nessun paziente presentava polimorfismo di Q80K al basale; il 33% (n=35) era naïve al trattamento anti-HCV, il 21% (n=22) aveva avuto precedenti recidive, il 9% (n=10) aveva avuto una precedente risposta parziale e il 37% (n=40) aveva avuto una precedente risposta nulla.

Nel momento dell'analisi di questo studio attualmente corso, il 92% dei pazienti (n=98) aveva completato il trattamento con simeprevir e il 62% dei pazienti (31 pazienti naïve al trattamento, 20 con precedenti recidive, 5 con precedenti risposte parziali e 10 con precedenti risposte nulle) aveva terminato tutti i trattamenti. Tre pazienti con precedenti risposte parziali (30%) e 12 pazienti con precedenti risposte nulle (30%) erano ancora in trattamento. Nei pazienti in cui era possibile valutare la SVR12, il tasso complessivo di SVR12 era pari all'85% (52/61); il tasso di SVR12 nei pazienti naïve al trattamento era pari all'88% (28/32), nei pazienti con precedenti recidive era pari al 91% (19/21), nei pazienti con precedenti risposte parziali era pari al 33% (1/3) e nei pazienti con precedenti risposte nulle era pari all'80% (4/5). Nei pazienti naïve al trattamento o con precedenti recidive conformi ai criteri di RGT definiti dal protocollo e sottoposti a una terapia della durata totale di 24 settimane, i tassi di SVR4 e SVR12 erano pari rispettivamente al 96% (49/51) e al 92% (47/51). I tassi di *breakthrough* virologico erano 24% (11/45), 20% (5/25) e 11% (4/36) nei pazienti con genotipo 4a, 4d e 4/altri. Non è nota la rilevanza clinica delle differenze tra queste percentuali di *breakthrough* virologico.

*Efficacia negli adulti con HCV di genotipo 1 trattati con un regime libero da interferone  
Studio HPC2002 (COSMOS)*

Questo è uno studio di fase 2a in aperto, randomizzato per investigare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di 12 o 24 settimane con simeprevir (150 mg una volta al giorno) in associazione a sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) con o senza ribavirina nei pazienti con HCV di genotipo 1 con risposta nulla precedente con fibrosi con punteggio METAVIR F0-F2 (Coorte 1), o pazienti naïve al

trattamento e pazienti con risposta nulla precedente con fibrosi con punteggio METAVIR F3-F4 and e malattia epatica compensata (Coorte 2).

Gli 80 pazienti arruolati senza fibrosi epatica avanzata nella Coorte 1 avevano una età mediana di 56 anni (intervallo 27 a 70 anni; 8% con età superiore ai 65 anni); 61% erano maschi; 71% erano di etnia caucasica, 29% di etnia nera o afro-americana; 30% aveva un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 98% avevano livelli di HCV RNA > 800.000 UI/mL; 41% avevano fibrosi con punteggio METAVIR F0 o F1 e il 59% aveva fibrosi con punteggio METAVIR F2; 78% aveva HCV di genotipo 1a, e i rimanenti pazienti aveva HCV di genotipo 1b; 39% della popolazione totale e il 50% dei pazienti con genotipo 1a aveva polimorfismo Q80K al basale; 6% aveva genotipo *IL28B* CC, 70% genotipo *IL28B* CT e il 24% genotipo *IL28B* TT. Tutti i pazienti avevano risposta nulla precedente a peginterferone alfa e ribavirina.

Gli 87 pazienti arruolati con fibrosi epatica avanzata nella Coorte 2 avevano una età mediana di 58 anni (intervallo 28 a 70 anni; 3% con età superiore ai 65 anni); 67% erano maschi; 91% erano di etnia caucasica, 9% di etnia nera o afro-americana; 44% aveva un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 84% aveva livelli di HCV RNA > 800.000 UI/mL; 53% aveva fibrosi con punteggio METAVIR F3 e il 47% aveva fibrosi con punteggio METAVIR F4 (cirrosi); 78% aveva HCV di genotipo 1a, e il 22% HCV di genotipo 1b; 31% della popolazione totale e il 40% dei pazienti con genotipo 1a aveva polimorfismo Q80K al basale; 21% aveva genotipo *IL28B* CC, 56% genotipo *IL28B* CT e il 23% genotipo *IL28B* TT. Il 54% dei pazienti aveva risposta nulla precedente a peginterferone alfa e ribavirina e il 46% era naïve al trattamento.

In entrambe le coorti, nessuno dei pazienti del gruppo di 12-settimane di trattamento ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso. Nel gruppo di 24-settimane di trattamento, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso era del 3% e 2% nella Coorte 1 e 2, rispettivamente.

La Tabella 17 mostra i tassi di risposta per i pazienti con risposta nulla precedente nella Coorte 1 e per i pazienti naïve al trattamento e pazienti con risposta nulla precedente nella Coorte 2.

Tabella 17: outcome del trattamento nei pazienti adulti con HCV di genotipo 1 con risposta nulla precedente alla terapia con peginterferone alfa e ribavirin o naïve al trattamento che hanno ricevuto 12 settimane di trattamento con simeprevir in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina (studio HPC2002; analisi *intent-to-treat*)

outcome del trattamento	Coorte 1 (risposta nulla precedente; fibrosi con score METAVIR F0-F2)		Coorte 2 (naïve al trattamento e risposta nulla precedente; fibrosi con score METAVIR F3-F4)	
	Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 settimane % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir 12 settimane % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 settimane % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir 12 settimane % (n/N)
<b>SVR12</b>	96% (26/27)	93% (13/14)	93% (25/27)	93% (13/14)
<b>Outcome per i pazienti senza SVR12</b>				
Fallimento in corso di trattamento <sup>1</sup>	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)
Recidiva virale <sup>2</sup>	4% (1/27)	7% (1/14)	7% (2/27)	7% (1/14)
Assenza di SVR12 <sup>3</sup>	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)

Simeprevir 150 mg una volta al giorno per 12 settimane con 400 mg una volta al giorno di sofosbuvir con o senza ribavirina. SVR12: *sustained virologic response* 12 settimane dopo EOT pianificata.

<sup>1</sup> Fallimento in corso di trattamento è stato definito come la percentuale di pazienti con HCV RNA rilevabile confermata a EOT (incluso ma non limitato ai pazienti per i quali è stato interrotto il trattamento per ragioni specifiche del protocollo.

<sup>2</sup> Tassi di recidiva virale sono calcolati con un denominatore di pazienti con HCV RNA non rilevabile a EOT e con almeno una valutazione di follow-up dell'HCV RNA.

<sup>3</sup> Patients with missing data at the SVR assessment time point.

I tassi totali di SVR12 nei pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di simeprevir in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina erano 95% (39/41) e 93% (38/41) nella Coorte 1 e Coorte 2, rispettivamente, e 94% (77/82) in entrambe le coorti. Lo stato prima del trattamento non ha avuto impatto sull'outcome del trattamento.

Nella Coorte 1, i tassi di SVR12 nei gruppi di 24-settimane di trattamento erano 79% (19/24) per il gruppo di trattamento con simeprevir + sofosbuvir + ribavirin e 93% (14/15) nel gruppo di trattamento con simeprevir + sofosbuvir senza ribavirina. Nella Coorte 2, i tassi SVR12 nei gruppi di trattamento di 24-settimane erano 93% (28/30) per il gruppo di trattamento con simeprevir + sofosbuvir + ribavirina e 100% (16/16) nel gruppo di trattamento con simeprevir + sofosbuvir senza ribavirina. Sono stati riportati un totale di 6 pazienti con recidiva virale (6/162; 4%): 4 si sono verificati in pazienti con HCV di genotipo 1a con polimorfismo Q80K al basale (3 nella Coorte 1 e 1 nella Coorte 2), e 2 si sono verificati in pazienti con HCV di genotipo 1a senza polimorfismo Q80K.

La Tabella 18 mostra i tassi di SVR12 per HCV geno/sottotipo e polimorfismo Q80K al basale.

Tabella 18: tassi SVR12 in pazienti adulti con HCV di genotipo 1 con risposta nulla precedente alla terapia con peginterferone alfa e ribavirin o naïve al trattamento per geno/sottotipo e polimorfismo Q80K al basale (studio HPC2002; analisi *intent-to-treat*)

Sottogruppo	Coorte 1 (risposta nulla precedente; fibrosi con score METAVIR F0-F2)		Coorte 2 (naïve al trattamento e risposta nulla precedente; fibrosi con score METAVIR F3-F4)	
	Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 settimane % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir 12 settimane % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 settimane % (n/N)	Simeprevir + sofosbuvir 12 settimane % (n/N)
Genotipo 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)
No Q80K	100% (12/12)	100% (4/4)	93% (13/14)	100% (7/7)
Genotipo 1b	100% (6/6)	100% (4/4)	100% (5/5)	100% (3/3)

Simeprevir 150 mg una volta al giorno per 12 settimane con 400 mg una volta al giorno di sofosbuvir con o senza ribavirina. SVR12: *sustained virologic response* 12 settimane dopo EOT pianificata.

### Studi clinici sull'intervallo QT

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

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di simeprevir sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti adulti con infezione da HCV. L'esposizione plasmatica a simeprevir (AUC) nei pazienti con infezione da HCV era circa da 2 a 3 volte più alta rispetto a quanto osservato nei soggetti sani. La  $C_{max}$  plasmatica e la AUC di simeprevir erano simili durante la co-somministrazione di interferone alfa e ribavirina rispetto alla somministrazione di simeprevir in monoterapia.

### Assorbimento

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

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

### *Effetto del cibo sull'assorbimento*

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

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

Le sperimentazioni *in vitro* dimostrano che simeprevir è un substrato per i trasportatori farmacologici glicoproteina P (P-gp), MRP2, OATP1B1, OATP2B1 e OATP1B3. Simeprevir inibisce i trasportatori di captazione OATP1B1 e NTCP e i trasportatori di efflusso P-gp/MDR1, MRP2 e BSEP. OATP1B1 e MRP2 sono coinvolti nel trasporto della bilirubina all'interno e all'esterno degli epatociti. Il profilo inibitorio *in vitro* di simeprevir sugli enzimi umani BCRP, OATP1B3 e OCT2 non è stato studiato. In seguito a una singola somministrazione orale di  $^{14}C$ -simeprevir 200 mg a soggetti sani, la maggior parte della radioattività plasmatica (fino al 98%) era rappresentata dal medicinale inalterato e una piccola parte della radioattività plasmatica era correlata ai metaboliti (nessuno era un metabolita maggiore). I metaboliti identificati nelle feci erano formati via ossidazione a livello della moiety macrociclica o aromatica o entrambe e via O-demetilazione seguita da ossidazione.

### Eliminazione

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

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

### Linearità/Non linearità

La  $C_{max}$  plasmatica e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) aumentavano in modo più che proporzionale all'aumento della dose dopo somministrazioni multiple di dosaggi compresi tra 75 mg e 200 mg una volta al giorno, con il verificarsi di accumulo dopo dosi ripetute. Lo stato stazionario era raggiunto dopo 7 giorni di somministrazione una volta al giorno.

## Popolazioni speciali

### *Anziani (oltre 65 anni di età)*

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

### *Alterazioni della funzionalità renale*

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

Rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale nella norma (valutata usando la formula eGFR MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]; eGFR  $\geq 80$  mL/min), la AUC media nello stato stazionario di simeprevir era del 62% più alta con un intervallo di confidenza al 90% del 27% più basso a 3.6-volte più alto nei soggetti con compromissione renale grave (eGFR minore di 30 mL/min). Poiché l'esposizione a simeprevir può aumentare nei pazienti con infezione da HCV con compromissione renale grave, è raccomandata cautela quando si prescrive simeprevir a questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

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

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

### *Compromissione epatica*

Simeprevir viene metabolizzato principalmente dal fegato.

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

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

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di simeprevir in pazienti con compromissioni lievi o moderate della funzionalità epatica; non è possibile formulare alcuna raccomandazione sul dosaggio in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica gravi (classe Child-Pugh C). Non sono stati condotti studi sulla sicurezza e sull'efficacia di simeprevir in pazienti con infezione da HCV e compromissioni della funzionalità epatica moderate o gravi (classe Child-Pugh B o C), pertanto è raccomandata particolare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

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

### *Sesso*

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

### *Peso corporeo*

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

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

#### *Etnia*

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

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

Negli studi di fase 3 con pazienti infetti da HCV trattati con simeprevir una volta al giorno in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, l'intervallo della esposizione plasmatica di simeprevir nei pazienti di etnia asiatica era compreso nell'intervallo osservato nei pazienti di etnia non asiatica. Tuttavia, l'esposizione plasmatica media a simeprevir in questi pazienti (n=14) era 3,4 volte più alta rispetto alla popolazione complessiva di fase 3. Visti i dati limitati, i potenziali rischi e benefici di simeprevir devono essere attentamente considerati prima dell'uso nei pazienti di etnia asiatica.

#### *Pazienti con coinfezione da HIV-1*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

#### Cancerogenicità e mutagenicità

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

#### Tossicologia riproduttiva

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

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

## Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Laurilsolfato di sodio  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra  
Croscarmellosa sodica  
Lattosio monoidrato

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)

#### Inchiostro nero

Gommalacca (E904)  
Ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura speciale di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Confezioni da 7 o 28 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse  
Belgio

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OLYSIO 150 mg capsule rigide  
simeprevir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 capsule rigide  
28 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltimento: leggere il foglio illustrativo.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Olysio 150 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OLYSIO 150 mg capsule  
simeprevir

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### OLYSIO 150 mg capsule rigide simeprevir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è OLYSIO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere OLYSIO
3. Come prendere OLYSIO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare OLYSIO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è OLYSIO e a cosa serve**

##### **Che cos'è OLYSIO**

- OLYSIO contiene il principio attivo "simeprevir", che agisce contro il virus che causa l'epatite C, chiamato "virus dell'epatite C" (o HCV).
- OLYSIO non deve essere usato da solo, ma deve sempre essere assunto come parte di un ciclo di trattamento con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C. Di conseguenza è importante leggere i fogli illustrativi forniti insieme a questi altri medicinali prima di cominciare ad assumere OLYSIO. Se ha qualsiasi dubbio su uno di questi medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

##### **A cosa serve OLYSIO**

OLYSIO si usa insieme ad altri medicinali per trattare l'epatite C cronica negli adulti.

##### **Come funziona OLYSIO**

OLYSIO contribuisce a combattere l'epatite C facendo in modo che il virus HCV non si moltiplichi. OLYSIO, assunto insieme ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica, contribuisce a eliminare il virus HCV dall'organismo.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere OLYSIO**

**Non prenda OLYSIO** se è allergico a simeprevir o ad uno qualsiasi degli altri componenti del medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non prenda OLYSIO se questo la riguarda. In caso di dubbio, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere il medicinale.

## Avvertenze e precauzioni

Descriva al medico o al farmacista tutti i suoi problemi medici prima di prendere OLYSIO, in particolare se:

- se ha l'epatite C che non è di "genotipo 1" o "genotipo 4"
- se le sono stati dati o se attualmente è in trattamento con i medicinali per l'HCV chiamati "telaprevir" o "boceprevir"
- se ha un qualsiasi problema al fegato in aggiunta all'epatite C
- se ha un'infezione da epatite B
- se è stato sottoposto o sarà sottoposto a un trapianto d'organo
- se è di origine est asiatica.

Se uno dei casi descritti sopra la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere OLYSIO.

### Sensibilità alla luce solare

Durante la terapia con OLYSIO, lei potrebbe diventare più sensibile alla luce solare (fotosensibilizzazione) (vedere paragrafo 4 per informazioni sugli effetti collaterali).

Durante il trattamento con OLYSIO, usi una protezione solare adeguata (ad esempio un cappello, occhiali da sole, una crema protettiva). In particolare si raccomanda di evitare esposizioni intense o prolungate alla luce solare (inclusi i dispositivi abbronzanti).

Se sviluppa una reazione di fotosensibilizzazione durante il trattamento, contatti immediatamente il medico.

### Eruzione cutanea

Durante il trattamento con OLYSIO può manifestarsi una eruzione cutanea. L'eruzione cutanea può diventare grave.

Se sviluppa una eruzione cutanea durante il trattamento, contatti immediatamente il medico.

### Esami del sangue

Il medico le prescriverà degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. Questi esami del sangue sono eseguiti perché il medico possa:

- controllare se il trattamento sta avendo gli effetti desiderati su di lei
- decidere la durata della terapia con OLYSIO e degli altri medicinali usati per il trattamento dell'epatite C.

## Bambini e adolescenti

OLYSIO non deve essere usato in bambini e adolescenti (sotto i 18 anni), perché non sono stati eseguiti studi su questa fascia di età.

## Altri medicinali e OLYSIO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questa informazione è importante, in quanto OLYSIO e altri medicinali potrebbero interagire a vicenda.

In particolare informi il medico o il farmacista se assume uno dei seguenti medicinali:

Medicinale (principio attivo)	Scopo del medicinale
amiodarone, digossina, disopiramide, flecainide, mexiletina, propafenone o chinidina (quando presi per bocca)	trattare il battito cardiaco irregolare
claritromicina, eritromicina (quando presi per bocca o somministrati per iniezione) o telitromicina	trattare le infezioni batteriche
warfarin	prevenire i coaguli sanguigni
carbamazepina, ossacarbazepina, fenobarbitale o fenitoina	prevenire le crisi epilettiche
astemizolo o terfenadina	trattare le allergie

itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, posaconazolo o voriconazolo (presi per bocca o somministrati per iniezione)	trattare le infezioni fungine
rifabutina, rifampicina o rifapentina	trattare infezioni come la tubercolosi
amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina o verapamil (quando presi per bocca)	ridurre la pressione arteriosa
desametasone (somministrato per iniezione o preso per bocca)	trattare l'asma o infiammazioni e malattie autoimmuni
cisapride	trattare i problemi di stomaco
cardo mariano (un prodotto erboristico)	per i problemi al fegato
erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> , un prodotto erboristico)	per l'ansia o la depressione
cobicistat	per aumentare i livelli di alcuni medicinali usati per trattare l'infezione da HIV
atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir o tipranavir	trattare l'infezione da HIV
atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina	ridurre i livelli di colesterolo
ciclosporina, sirolimo o tacrolimo	ridurre la risposta immunitaria o prevenire il fallimento dei trapianti d'organo
sildenafil o tadalafil	trattare l'ipertensione arteriosa polmonare
midazolam o triazolam (presi per bocca)	agevolare il sonno o ridurre l'ansia

Se uno dei casi descritti sopra la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere OLYSIO.

## **Gravidanza, contraccezione e allattamento**

### Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne in gravidanza non devono prendere OLYSIO senza specifica indicazione del medico.

Quando OLYSIO è usato insieme a ribavirina, legga il foglio illustrativo di ribavirina per le informazioni riguardanti la gravidanza. La ribavirina può avere effetti sul feto.

- Se lei è una donna, **faccia in modo di non restare incinta durante il trattamento e per alcuni mesi dopo aver completato il trattamento.**
- Se lei è un uomo e ha una compagna di sesso femminile, quest'ultima **deve fare in modo di non restare incinta durante il trattamento e per alcuni mesi dopo il termine del trattamento.**

In caso di gravidanza durante questo periodo, contatti immediatamente il suo medico.

### Contracezione

Le donne devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con OLYSIO.

Quando OLYSIO è usato con ribavirina, leggere il foglio illustrativo della ribavirina per le informazioni relative alla contraccezione. Lei e il/la suo/a partner siete tenuti a usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per alcuni mesi dopo il termine del trattamento.

### Allattamento

Se sta allattando, chieda consiglio al medico prima di assumere OLYSIO. Questa precauzione è importante, in quanto non è noto se simeprevir possa passare nel latte materno. Il medico le indicherà se smettere di allattare o se interrompere l'assunzione di OLYSIO durante l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Il trattamento combinato con OLYSIO ed altri medicinali usati per il trattamento dell'epatite C può influenzare la sua capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Non guidi e non usi macchinari se si

sente svenire o ha problemi di vista. Legga il foglio illustrativo di questi altri medicinali per ulteriori informazioni sulla guida di veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

### **OLYSIO contiene lattosio**

OLYSIO contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, ne parli con il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere OLYSIO**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

OLYSIO deve essere assunto come parte di un ciclo di trattamento con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C. Un ciclo di OLYSIO dura 12 settimane ma potrebbe essere necessario prendere gli altri medicinali per un periodo più lungo, secondo le istruzioni del medico. Legga il foglio illustrativo di questi medicinali per verificare il dosaggio e le modalità con cui assumerli.

### **Assunzione**

- La dose raccomandata di OLYSIO è di una capsula (150 milligrammi) una volta al giorno.
- Sul blister sono stampati i giorni della settimana, in modo da aiutarla a prendere sempre la capsula.
- Se possibile, prenda OLYSIO ogni giorno alla stessa ora.
- Prenda sempre OLYSIO a stomaco pieno. Il tipo di cibo è indifferente.
- Prenda il medicinale per bocca.
- Deglutisca la capsula intera.

### **Se prende più OLYSIO di quanto deve**

Se prende più OLYSIO di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

### **Se dimentica di prendere OLYSIO**

- Se mancano più di 12 ore all'orario in cui è prevista la dose successiva, prenda la dose mancante appena possibile e a stomaco pieno. Quindi prosegua la terapia con OLYSIO come al solito.
- Se mancano meno di 12 ore all'orario in cui è prevista la dose successiva, non prenda la dose mancante. Assuma la dose successiva di OLYSIO all'orario pianificato.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha dei dubbi, chieda consiglio al medico o al farmacista.

### **Non interrompa il trattamento con OLYSIO**

Non interrompa l'assunzione di OLYSIO senza l'approvazione del medico, altrimenti il medicinale potrebbe non avere l'effetto desiderato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, OLYSIO può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati che possono verificarsi con questo medicinale quando usato insieme a peginterferone alfa e ribavirina:

**Molto comuni:** possono verificarsi in più di 1 persona su 10:

- sensazione di malessere (nausea)
- prurito della pelle
- eritema (rash)
- respiro corto.

**Comuni:** possono verificarsi in fino a 1 persona su 10:

- aumento dei livelli di “bilirubina” nel sangue (la bilirubina è un pigmento originato dal fegato)
- aumento della sensibilità alla luce solare (fotosensibilizzazione)
- costipazione.

Legga il foglio illustrativo degli altri medicinali usati per il trattamento dell’epatite C per informazioni sugli effetti indesiderati associati a questi medicinali.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell’[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare OLYSIO**

- Tenga questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura speciale di conservazione.
- Conservi il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.
- Questo medicinale può rappresentare un rischio per l’ambiente. Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene OLYSIO**

- Il principio attivo è simeprevir. Ogni capsula contiene simeprevir sodico equivalente a 150 milligrammi di simeprevir.
- Gli altri componenti sono laurilsolfato di sodio, magnesio stearato, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, gelatina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro nero (E172) e gommalacca (E904).

### **Descrizione dell’aspetto di OLYSIO e contenuto della confezione**

Le capsule rigide sono bianche, con la sigla “TMC435 150” stampata in nero.

OLYSIO è confezionato in blister a pressione da 7 capsule. Sul blister sono stampati i giorni della settimana.

OLYSIO è disponibile in confezioni da 7 capsule (1 blister) o da 28 capsule (4 blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

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