

OLYSIO™
(simeprevir sódico)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Cápsulas duras

150mg blíster com 28 cápsulas

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OLYSIO™

simeprevir sódico

cápsulas

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 150 mg de simeprevir em blíster com 28 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém 154,4 mg de simeprevir sódico (equivalente a 150,0 mg de simeprevir).

Excipientes: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio. Composição da cápsula: gelatina e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OLYSIO™ (simeprevir), associado a outros medicamentos, é indicado para o tratamento da hepatite C crônica (HCC) em adultos (ver itens “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”; “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”; “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

OLYSIO™, (simeprevir) não foi estudado em pacientes que falharam em terapias prévias com inibidores de protease do VHC, incluindo **OLYSIO™** (simeprevir).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **OLYSIO™** em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) genótipo 1 foi avaliada em dois estudos de fase 3 no tratamento de pacientes virgens de tratamento (Estudos C208 e C216), um estudo de fase 3 em pacientes com recidiva anterior após o tratamento anterior com interferona (Estudo HPC3007), um estudo de fase 2 em pacientes que falharam ao tratamento anterior com peginterferona e ribavirina (incluindo pacientes com recidiva, resposta parcial e resposta nula) (Estudo C206) e um estudo de fase 3 em pacientes com infecção concomitante por VHC genótipo 1 e HIV-1, que eram virgens de tratamento para VHC ou que haviam falhado ao tratamento anterior para VHC (Estudo C212).

A eficácia de **OLYSIO™** em associação com alfapecinterferona e ribavirina, em pacientes com infecção pelo VHC genótipo 4 foi avaliada em um estudo de fase 3 em pacientes virgens de tratamento ou pacientes que haviam falhado ao tratamento anterior com alfapecinterferona e ribavirina (Estudo HPC3011).

Recidiva anterior foi definida como pacientes que tinham níveis de RNA VHC não detectáveis ao final do tratamento prévio com interferona e níveis detectáveis de RNA VHC durante o seguimento. Os pacientes com resposta parcial prévia eram aqueles com redução $\geq 2 \log_{10}$ no RNA VHC basal na semana 12 durante o tratamento prévio e RNA VHC detectável no final do tratamento prévio com peginterferona e ribavirina. Pacientes com resposta nula eram aqueles com redução $< 2 \log_{10}$ no RNA VHC basal na semana 12 durante o tratamento prévio com peginterferona e ribavirina. Nestes estudos os pacientes tinham doença hepática compensada (incluindo cirrose), RNA VHC de ao menos 10.000 UI/mL e histopatologia hepática consistente com hepatite C crônica.

Em pacientes virgens de tratamento e pacientes com recidiva anterior, a duração global do tratamento com alfapecinterferona e ribavirina nos estudos de fase 3 foi guiada pela resposta. Nestes pacientes, a duração total planejada do tratamento do VHC era de 24 semanas se os seguintes critérios de tratamento guiado pela resposta, definidos no protocolo, fossem atendidos: RNA VHC < 25 UI/mL detectável ou não na semana 4 e RNA VHC não detectável na semana 12. Os níveis plasmáticos de RNA VHC foram determinados usando o teste COBAS® TaqMan® para VHC (Roche, versão 2.0), para uso com o “High Pure System” [limite inferior do limite de quantificação (LLOQ) de 25 UI/mL e limite de detecção de 15 UI/mL]. As regras para a interrupção do tratamento para VHC foram usadas para garantir que os pacientes com resposta virológica inadequada durante o tratamento descontinuassem o mesmo em tempo hábil. No estudo de fase 3 C212, em pacientes com infecção concomitante por VHC/HIV-1, a duração total do tratamento com alfapecinterferona e ribavirina em pacientes com cirrose virgens de tratamento e com recidiva anterior não foi orientada pela resposta. Estes pacientes receberam uma duração total fixa do tratamento para VHC de 48 semanas. A duração total do tratamento com alfapecinterferona e ribavirina em pacientes sem cirrose coinfectados por VHC/HIV-1, virgens de tratamento ou com recidiva anterior, foi orientada pela resposta utilizando os mesmos critérios.

A eficácia de **OLYSIO™** como parte de um esquema sem interferona, sem ou com ribavirina, foi avaliada em um estudo de fase 2 em pacientes infectados pelo VHC genótipo 1 com resposta nula anterior, com pontuação METAVIR F0-F4 de fibrose ou pacientes virgens de tratamento com pontuação METAVIR F3-F4 de fibrose e doença hepática compensada (Estudo HPC2002).

A RVS (cura virológica) foi definida como RNA VHC não detectável 24 semanas após o fim do tratamento planejado no Estudo C206 e como RNA VHC < 25 UI/mL detectável ou não detectável 12 semanas após o fim do tratamento planejado no Estudo HPC2002 e nos estudos de fase 3.

Tratamento com OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina

- Eficácia em adultos com infecção por VHC genótipo 1 virgens de tratamento

A eficácia de **OLYSIO™** em pacientes virgens de tratamento com infecção por VHC genótipo 1 foi demonstrada em dois estudos de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de 2 braços [Estudo

C208 (QUEST 1) e Estudo C216 (QUEST 2)]. O desenho de ambos os estudos era semelhante. Os pacientes receberam 12 semanas de tratamento uma vez ao dia com 150 mg de **OLYSIO™** ou placebo, mais alfapecinterferona 2a (Estudos C208 e C216) ou alfapecinterferona 2b (Estudo C216) e ribavirina, seguido por 12 ou 36 semanas de tratamento com alfapecinterferona e ribavirina de acordo com os critérios de tratamento guiado pela resposta, definidos no protocolo. Os pacientes nos grupos controle receberam 48 semanas de alfapecinterferona 2a ou 2b e ribavirina.

Na análise agrupada dos Estudos C208 e C216, os 785 pacientes incluídos tinham idade mediana de 47 anos (variação: 18 a 73 anos, com 2% acima de 65 anos); 56% eram do sexo masculino; 91% eram brancos, 7% negros ou afroamericanos, 1% asiáticos e 17% hispânicos; 23% tinham Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 78% tinham níveis basais de RNA VHC $> 800.000 \text{ UI/mL}$; 74% tinham pontuação METAVIR F0, F1 ou F2 de fibrose, 16% pontuação METAVIR F3 de fibrose e 10% pontuação METAVIR F4 de fibrose (cirrose); 48% tinham VHC genótipo 1a e 51% VHC genótipo 1b; 17% da população global e 34% dos pacientes com genótipo 1a tinham polimorfismo Q80K no momento basal; 29% tinham genótipo IL28B CC, 56% genótipo IL28B CT e 15% genótipo IL28B TT. No Estudo C208, todos os pacientes receberam alfapecinterferona 2a; no Estudo C216, 69% dos pacientes receberam alfapecinterferona 2a e 31% receberam alfapecinterferona 2b.

A proporção de pacientes que descontinuaram todos os tratamentos devido a um evento adverso foi 2% no grupo de tratamento **OLYSIO™** com alfapecinterferona e ribavirina comparado a 1% no grupo placebo com alfapecinterferona e ribavirina. A descontinuação de **OLYSIO™** ou placebo isolado devido a um evento adverso foi de 1% em ambos os grupos de tratamento. A Tabela 1 apresenta as taxas de resposta em pacientes adultos virgens de tratamento com infecção por VHC genótipo 1.

Tabela 1: Desfecho do tratamento em pacientes adultos virgens de tratamento com infecção por VHC genótipo 1 (Dados agrupados dos Estudos C208 e C216; Análise de 60 semanas; Conjunto de Análise da intenção de tratar)

Desfecho do tratamento	OLYSIO™ N=521 % (n/N)	Placebo N=264 % (n/N)
RVS12 global	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Desfecho para pacientes sem RVS12		
Falha em tratamento ²	8% (42/521)	33% (87/264)
Recidiva viral ³	11% (51/470)	23% (39/172)
Não atinge RVS12 ⁴	3% (13/521)	2% (6/264)

OLYSIO™: 150 mg de **OLYSIO™** durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a ou 2b e ribavirina por 24 ou 28 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a ou 2b e ribavirina por 48 semanas. RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o final do tratamento planejado.

¹ $p < 0,001$;

² Falha durante o tratamento foi definida como a proporção de pacientes com RNA VHC detectável confirmado no final do tratamento (incluindo, mas não limitado aos pacientes que atenderam às regras de interrupção do tratamento especificadas no protocolo e/ou experimentaram escape viral);

³ As taxas de recidiva viral são calculadas com um denominador de pacientes com RNA VHC não detectável no final do tratamento real. Inclui 4 pacientes tratados com **OLYSIO™** que apresentaram recidiva após RVS12;

⁴ Pacientes com dados faltantes no momento da avaliação da RVS.

Oitenta e oito por cento (n=459/521) dos pacientes tratados com **OLYSIO™** eram elegíveis para uma duração total do tratamento de 24 semanas ao preencher os critérios de tratamento orientado pela resposta, definidos pelo protocolo (RNA VHC < 25 UI/mL detectável ou não detectável na semana 4 e RNA VHC não detectável na semana 12). Nestes pacientes a taxa de RVS foi de 88%.

Setenta e oito por cento (n=404/521) dos pacientes tratados com **OLYSIO™** tinham RNA VHC não detectável na semana 4 (RVR). Nestes pacientes a taxa de RVS era de 90%.. A proporção de pacientes tratados com **OLYSIO™** com RNA VHC < 25 UI/mL detectável na semana 4 foi de 13% (n=70/521); 67% obtiveram RVS12. Sete por cento (n=35/521) dos pacientes tratados com **OLYSIO™** tinham RNA VHC ≥ 25 UI/mL na semana 4. Nestes pacientes a taxa de RVS12 foi de 20%.

Em ambos os Estudos C208 e C216, a adição de **OLYSIO™** a alfapecinterferona e a ribavirina não aumentou a severidade da fadiga relatada pelo paciente, sintomas de depressão ou do comprometimento do trabalho e das atividades diárias além do observado em pacientes tratados com alfapecinterferona e ribavirina isoladas. Adicionalmente, os pacientes tratados com **OLYSIO™** tiveram redução significativa do tempo (semanas) com fadiga e comprometimento do trabalho e da atividade diária comparados com aqueles tratados com alfapecinterferona e ribavirina isoladas.

As taxas de RVS12 foram estatística e significativamente maiores para o grupo de tratamento com **OLYSIO™** comparado ao grupo de tratamento com placebo por sexo, idade, raça, IMC, subtipo de genótipo do VHC, RNA VHC basal (menor ou igual a 800.000 UI/mL, maior que 800.000 UI/mL), pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B. A Tabela 2 apresenta as taxas de RVS por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B.

Tabela 2: Taxas de RVS12 por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B em pacientes adultos virgens de tratamento com infecção por VHC genótipo 1 (Dados agrupados dos Estudos C208 e C216; Análise de 60 semanas; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Subgrupo	OLYSIO™ % (n/N)	Placebo % (n/N)
Pontuação METAVIR de fibrose		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
Genótipo IL28B		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)

OLYSIO™: 150 mg de **OLYSIO™** durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a ou 2b e ribavirina por 24 ou 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a ou 2b por 48 semanas; RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o final do tratamento planejado.

As taxas de RVS12 foram estatística e significativamente maiores em pacientes recebendo **OLYSIO™** com alfapecinterferona 2a ou alfapecinterferona 2b e ribavirina (88% e 78%, respectivamente) comparados aos pacientes recebendo placebo com alfapecinterferona 2a ou alfapecinterferona 2b e ribavirina (62% e 42%, respectivamente) (Estudo C216).

- Eficácia em adultos com infecção por VHC genótipo 1 que falharam ao tratamento anterior

O Estudo HPC3007 (PROMISE) foi um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 2 braços, multicêntrico em pacientes com infecção por VHC genótipo 1 que apresentaram recidivas **após tratamento anterior baseado em interferona**. Os pacientes receberam 12 semanas de tratamento uma vez ao dia com 150 mg de **OLYSIO™** ou placebo, mais alfapecinterferona 2a e ribavirina, seguido por 12 ou 36 semanas de tratamento com alfapecinterferona 2a e ribavirina de acordo com os critérios de tratamento guiado pela resposta, definidos pelo protocolo. Os pacientes no grupo controle receberam 48 semanas de alfapecinterferona 2a e ribavirina.

Os 393 pacientes incluídos no Estudo HPC3007 tinham idade mediana de 52 anos (variação: 20 a 71 anos, com 3% acima de 65 anos); 66% eram do sexo masculino; 94% eram brancos, 3% negros ou afroamericanos, 2% asiáticos e 7% hispânicos; 26% tinham IMC ≥ 30 kg/m²; 84% tinham níveis basais de RNA VHC > 800.000 UI/mL; 69% tinham pontuação METAVIR F0, F1 ou F2 de fibrose, 15% pontuação METAVIR F3 de fibrose e 15% pontuação METAVIR F4 de fibrose (cirrose); 42% tinham VHC genótipo 1a e 58% VHC genótipo 1b; 13% da população global e 31% da população de pacientes com genótipo 1a tinham polimorfismo Q80K no momento basal; 24% tinham genótipo IL28B CC, 64% genótipo IL28B CT e 12% genótipo IL28B TT. O tratamento anterior para VHC baseado em interferona foi alfapecinterferona 2a/ribavirina (68%) ou alfapecinterferona 2b/ribavirina (27%).

A proporção de pacientes que descontinuaram todos os tratamentos devido a um evento adverso foi 0,4% no grupo de tratamento com **OLYSIO™** mais alfapecinterferona e ribavirina, comparado a zero no grupo placebo mais alfapecinterferona e ribavirina. Nenhum dos pacientes descontinuou **OLYSIO™** isolado devido a um evento adverso. A Tabela 3 apresenta as taxas de resposta para os grupos de tratamento com **OLYSIO™** e placebo em pacientes adultos com infecção por VHC genótipo 1 que apresentaram recidivas após tratamento prévio baseado em interferona.

Tabela 3: Desfecho do tratamento em pacientes adultos com infecção por VHC genótipo 1 que tiveram recidivas após tratamento prévio baseado em interferona (Estudo HPC3007; Análise de Intenção de Tratar; Análise de 60 semanas; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar).

Desfecho do tratamento	OLYSIO™ N=260 % (n/N)	Placebo N=133 % (n/N)
RVS12 global	79% (206/260) ¹	37% (49/133)
Desfecho para pacientes sem RVS12		
Falha em tratamento ²	3% (8/260)	27% (36/133)
Recidiva viral ³	19% (46/249)	48% (45/93)
Não atinge RVS12 ⁴	2% (5/260)	4% (5/133)

OLYSIO™: 150 mg de **OLYSIO™** durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 24 ou 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas. RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o final do tratamento planejado.

¹ p<0,001;

² Falha durante o tratamento foi definida como a proporção de pacientes com RNA VHC detectável confirmado no final do tratamento planejado (incluindo, mas não limitado aos pacientes que atenderam às regras de interrupção do tratamento especificadas no protocolo e/ou experimentaram escape viral);

³ As taxas de recidiva viral são calculadas com um denominador de pacientes com RNA VHC não detectável no final do tratamento planejado real e com ao menos uma avaliação de seguimento do RNA VHC. Inclui 5 pacientes tratados com **OLYSIO™** que apresentaram recidivas após RVS12;

⁴ Pacientes com dados faltantes no momento da avaliação da RVS.

Noventa e três por cento (n=241/260) dos pacientes tratados com **OLYSIO™** eram elegíveis para uma duração total do tratamento de 24 semanas ao preencher os critérios de tratamento guiado pela resposta, definidos no protocolo (RNA VHC < 25 UI/mL detectável ou não detectável na semana 4 e RNA VHC não detectável na semana 12). Nestes pacientes a taxa de RVS12 foi 83%.

Setenta e sete por cento (n=200/260) dos pacientes tratados com **OLYSIO™** tinham RNA VHC não detectável na semana 4 (RVR). Nestes pacientes a taxa de RVS12 foi de 87%. A proporção de pacientes tratados com **OLYSIO™** com RNA VHC < 25 UI/mL detectável na semana 4 foi de 18% (n=47/260); 60% obtiveram RVS12. Cinco por cento (n=12/260) dos pacientes tratados com **OLYSIO™** tinham RNA VHC ≥ 25 UI/mL na semana 4. Nestes pacientes a taxa de RVS12 era de 42%.

No Estudo HPC3007, o aumento na severidade da fadiga, sintomas depressivos e comprometimento do trabalho e das atividades diárias relatados pelo paciente foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Os aumentos foram de duração maior nos pacientes tratados com alfapecinterferona e ribavirina isoladas.

As taxas de RVS12 foram estatística e significativamente maiores para o grupo **OLYSIO™** comparado ao grupo placebo por sexo, idade, raça, IMC, subtipo de genótipo do VHC, RNA VHC basal (≤ 800.000 UI/mL, > 800.000 UI/mL), tratamento anterior para VHC, pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B. A Tabela 4 apresenta as taxas de RVS por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B.

Tabela 4: Taxas de RVS12 por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B em pacientes adultos com infecção por VHC genótipo 1 que tiveram recidiva após tratamento anterior baseado em interferona (Estudo HPC3007; Análise de 60 semanas; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Subgrupo	OLYSIO™ % (n/N)	Placebo % (n/N)
Pontuação METAVIR de fibrose		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Genótipo IL28B		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)

OLYSIO™: 150 mg de **OLYSIO™** durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 24 ou 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas; RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o final do estudo planejado.

O Estudo C206 (ASPIRE) foi um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 7 braços, em pacientes com infecção por VHC genótipo 1, que **falharam ao tratamento anterior com alfapecinterferona e ribavirina (incluindo pacientes com recidiva, resposta parcial ou resposta nula anterior)**. Os pacientes receberam 12, 24 ou 48 semanas de 100 mg ou 150 mg de **OLYSIO™** em combinação com 48 semanas de

alfapecinterferona 2a e ribavirina ou 48 semanas de placebo em combinação com 48 semanas de alfapecinterferona 2a e ribavirina.

Os 462 pacientes incluídos no Estudo C206 tinham idade mediana de 50 anos (variação: 20 a 69 anos, com 3% acima de 65 anos); 67% eram do sexo masculino; 93% eram brancos, 5% negros ou afroamericanos e 2% asiáticos; 25% tinham IMC ≥ 30 kg/m²; 86% tinham níveis basais de RNA VHC > 800.000 UI/mL; 63% tinham pontuação METAVIR F0, F1 ou F2 de fibrose, 19% pontuação METAVIR F3 de fibrose e 18% pontuação METAVIR F4 de fibrose (cirrose); 41% tinham VHC genótipo 1a e 58% VHC genótipo 1b; 12% da população global e 27% dos pacientes com genótipo 1a tinham polimorfismo Q80K no momento basal; 18% tinham genótipo IL28B CC, 65% genótipo IL28B CT e 18% genótipo IL28B TT (informação disponível para 328 pacientes). Quarenta por cento dos pacientes tinham apresentado previamente recidiva, 35% resposta parcial e 25% resposta nula após tratamento prévio com alfapecinterferona e ribavirina. Cento e noventa e nove pacientes receberam 150 mg de **OLYSIO™** uma vez ao dia (análise agrupada), 66 dos quais receberam **OLYSIO™** por 12 semanas e 66 pacientes receberam placebo em combinação com alfapecinterferona e ribavirina.

A proporção de pacientes que descontinuaram todo o tratamento devido a um evento adverso foi 5% nos grupos de tratamento 150 mg **OLYSIO™** por 12 semanas e placebo. Nenhum dos pacientes descontinuou **OLYSIO™** ou placebo isolado. A Tabela 5 apresenta as taxas de resposta para os grupos de tratamento com **OLYSIO™** e placebo em pacientes com resposta anterior parcial e nula.

Tabela 5: Desfecho do tratamento em pacientes adultos com infecção por VHC genótipo 1 que falharam ao tratamento anterior com alfapecinterferona e ribavirina (Estudo C206; pacientes com resposta parcial e resposta nula; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Desfecho do tratamento	OLYSIO™ 150 mg 12 semanas N=66 %(n/N)	OLYSIO™ 150 mg agrupado N=199 % (n/N)	Placebo N=66 % (n/N)
RVS24			
Pacientes com resposta parcial anterior	65% (15/23)	75% (52/69) ¹	9% (2/23)
Pacientes com resposta nula anterior	53% (9/17)	51% (26/51) ²	19% (3/16)
Desfecho para pacientes sem RVS24			
Falha virológica em tratamento ³			
Pacientes com resposta parcial anterior	22% (5/23)	16% (11/69)	78% (18/23)
Pacientes com resposta nula anterior	35% (6/17)	29% (15/51)	75% (12/16)
Recidiva viral ⁴			
Pacientes com resposta parcial anterior	6% (1/17)	5% (3/56)	50% (2/4)
Pacientes com resposta nula anterior	18% (2/11)	28% (10/36)	25% (1/4)

OLYSIO™: 150 mg de **OLYSIO™** durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas; **OLYSIO™ 150 mg agrupado**: 150 mg de **OLYSIO™** por 12, 24 ou 48 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas; Placebo: placebo com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas. RVS24: resposta virológica sustentada 24 semanas após o final do tratamento planejado.

¹ p<0,001;

² p=0,001;

³ Falha virológica durante o tratamento foi definida como a proporção de pacientes que atenderam às regras de interrupção do tratamento especificadas no protocolo (incluindo a regra de interrupção devido ao escape viral) ou que tinham RNA VHC detectável no final do tratamento (para os pacientes que completaram o tratamento);

⁴ As taxas de recidiva viral são calculadas com um denominador de pacientes com RNA VHC não detectável no final do tratamento e pelo menos uma avaliação de seguimento do RNA VHC.

No Estudo C206, não foram observadas diferenças relacionadas ao tratamento na severidade da fadiga relatada pelo paciente. A fadiga aumentou em extensão semelhante e retornou para os níveis basais após a semana 48 em todos os braços de tratamento.

As taxas de RVS24 foram maiores nos pacientes tratados com **OLYSIO™** comparados aos pacientes que receberam placebo em combinação com alfapecinterferona e ribavirina, independente do genótipo/subtipo de VHC, pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B. A Tabela 6 apresenta as taxas de RSV por pontuação METAVIR de fibrose.

Tabela 6: Taxas de RVS24 por pontuação METAVIR de fibrose em pacientes adultos com infecção por VHC genótipo 1 que falharam ao tratamento anterior com alfapecinterferona e ribavirina (Estudo C206; pacientes com resposta anterior parcial e nula; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Pontuação METAVIR de fibrose	Pacientes com resposta parcial anterior		Pacientes com resposta nula anterior	
	OLYSIO™ 150 mg agrupado % (n/N)	Placebo % (n/N)	OLYSIO™ 150 mg agrupado % (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)

OLYSIO™ 150 mg agrupado: 150 mg de **OLYSIO™** durante 12, 24 ou 48 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 48 semanas. RVS24: resposta virológica sustentada 24 semanas após o final do tratamento planejado.

- Eficácia a longo prazo em adultos com infecção por VHC genótipo 1

Os dados interinos de um estudo de seguimento de 3 anos em andamento (Estudo HPC3002), em pacientes que obtiveram RVS com esquema baseado em **OLYSIO™** em estudos anteriores de fase 2, mostraram que todos os pacientes (n=166) mantiveram RNA VHC não detectável durante uma mediana de seguimento de 16 meses.

- Eficácia em adultos com infecção por VHC genótipo 1 e coinfeção por HIV-1

O Estudo C212 é um estudo de fase 3, aberto, de braço único, em pacientes com HIV-1 coinfectados com VHC genótipo 1, que são virgens de tratamento ou que falharam ao tratamento anterior para VHC com alfapecinterferona e ribavirina (incluindo pacientes com recidiva, resposta parcial ou resposta nula anterior). Pacientes sem cirrose, virgens de tratamento ou com recidiva anterior, receberam 12 semanas de tratamento uma vez ao dia com 150 mg de **OLYSIO™** mais alfapecinterferona 2a e ribavirina, seguido por 12 ou 36 semanas de tratamento com alfapecinterferona 2a e ribavirina de acordo com os critérios de tratamento guiado pela resposta, definidos no protocolo. Os pacientes que não responderam anteriormente (resposta parcial e resposta nula) e todos os pacientes com cirrose (pontuação METAVIR F4 de fibrose) receberam 36 semanas de alfapecinterferona 2a e ribavirina após as 12 semanas iniciais de **OLYSIO™** em combinação com alfapecinterferona 2a e ribavirina.

Os 106 pacientes incluídos no Estudo C212 tinham idade mediana de 48 anos (variação: 27 a 67 anos, com 2% acima de 65 anos); 85% eram do sexo masculino; 82% eram brancos, 14% negros ou afroamericanos, 1% asiáticos e 6% hispânicos; 12% tinham IMC ≥ 30 kg/m²; 86% tinham níveis basais de RNA VHC > 800.000 UI/mL; 68% tinham pontuação METAVIR F0, F1 ou F2 de fibrose, 19% pontuação METAVIR F3 de fibrose e 13% pontuação METAVIR F4 de fibrose; 82% tinham VHC genótipo 1a e 17% VHC genótipo 1b; 28% da população global e 34% dos pacientes com genótipo 1a tinham polimorfismo Q80K no momento basal; 27% tinham genótipo IL28B CC, 56% genótipo IL28B CT e 17% genótipo IL28B TT; 50% (n=53) eram virgens de tratamento para VHC, 14% (n=15) tiveram recidiva anterior, 9% (n=10) tiveram resposta parcial anterior e 26% (n=28) tiveram resposta nula ao tratamento anterior. Oitenta e oito por cento (n=93) dos pacientes estavam sob tratamento antirretroviral altamente ativo (TARV) com inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e o inibidor de integrase, sendo o raltegravir o antirretroviral mais usado para HIV. A mediana dos níveis basais de RNA HIV-1 e a contagem de células CD4+ em pacientes que não estavam recebendo TARV era 4,18 log₁₀ cópias/mL (variação: 1,3-4,9 log₁₀ cópias/mL) e 677 x 10⁶ células/L (variação: 489-1076 x 10⁶ células/L), respectivamente. A mediana da contagem basal de células CD4+ em pacientes com TARV era 561 x 10⁶ células/mL (variação: 275-1407 x 10⁶ células/mL). A proporção de pacientes que descontinuaram todo o tratamento devido a um evento adverso foi 3%. A proporção de pacientes que descontinuaram **OLYSIO™** isolado devido a um evento adverso foi 1%. A Tabela 7 apresenta as taxas de resposta em pacientes virgens de tratamento, com recidiva anterior, resposta parcial anterior e resposta nula.

Tabela 7: Desfecho do tratamento em pacientes adultos com infecção concomitante pelo VHC genótipo 1 e HIV-1 (Estudo C212; Análise Final; Conjunto de Análise da Intenção de tratar)

Desfecho do tratamento¹	Pacientes virgens de tratamento N=53 % (n/N)	Pacientes com recidiva anterior N=15 % (n/N)	Pacientes com resposta parcial anterior N=10 % (n/N)	Pacientes com resposta nula anterior N=28 % (n/N)
RVS12	79% (42/53) ²	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ²
Desfecho para pacientes sem SVR12				
Falha durante o tratamento ³	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recidiva viral ⁴	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Não atinge RVS12 ⁵	2% (1/53)	0% (0/15)	10% (1/10)	0% (0/28)

¹ 150 mg de **OLYSIO™** durante 12 semanas com alfapecinterferona 2a e ribavirina por 24 ou 48 semanas.

² p < 0,001 comparado ao controle histórico de alfapecinterferona e ribavirina.

³ Falha durante o tratamento foi definida como a proporção de pacientes com RNA VHC detectável ao final do tratamento (incluindo, mas não limitado aos pacientes que preencheram as regras de interrupção do tratamento definidas no protocolo e/ou apresentaram escape viral).

⁴ As taxas de recidiva viral são calculadas com um denominador de pacientes com RNA VHC não detectável ao final do tratamento real e com pelo menos uma avaliação de seguimento do RNA VHC. Inclui um paciente com resposta anterior nula que apresentou recidiva após RVS12.

⁵ Pacientes com dados faltando no momento da avaliação da RVS.

Oitenta e nove por cento (n=54/61) dos pacientes virgens de tratamento e com recidiva anterior, sem cirrose, tratados com **OLYSIO™** eram elegíveis para o tratamento de 24 semanas ao preencher os critérios para tratamento

orientado pela resposta definidos no protocolo (RNA VHC <25 UI/mL detectável ou não detectável na semana 4 e RNA VHC não detectável na semana 12). Nestes pacientes a taxa de RVS foi 87%.

Setenta e um por cento (n=37/52), 93% (n=14/15), 80% (n=8/10) e 36% (n=10/28) dos pacientes virgens de tratamento, com recidiva anterior, resposta parcial anterior e resposta nula anterior, tratados com **OLYSIO™**, tinha RNA VHC não detectável na semana 4 (RVR). Nestes pacientes, as taxas de RVS12 foram 89%, 93%, 75% e 90%, respectivamente.

Seis por cento (n=3/52), 0% (n=0/15), 20% (n=2/10) e 25% (n=7/28) dos pacientes virgens de tratamento, com recidiva anterior, resposta parcial anterior e resposta nula anterior, tratados com **OLYSIO™**, tinham RNA VHC \geq 25 UI/mL na semana 4. As taxas de RVS12 foram 0% em pacientes virgens de tratamento, com recidiva anterior e com resposta nula anterior e 50% (1/2) em pacientes com resposta parcial anterior.

A Tabela 8 apresenta as taxas de RVS por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B.

Tabela 8: Taxas de RVS12 por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B em pacientes adultos com infecção concomitante pelo VHC genótipo 1 e HIV-1 (Estudo C212; Análise Final; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Desfecho do tratamento	Pacientes virgens de tratamento % (n/N)	Pacientes com recidiva anterior % (n/N)	Pacientes com resposta parcial anterior % (n/N)	Pacientes com resposta nula anterior % (n/N)
Pontuação METAVIR de fibrose				
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)
Genótipo IL28B				
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)

Dois pacientes tiveram falha virológica do HIV, definida como RNA HIV-1 \geq 200 cópias/mL confirmado após < 50 cópias/mL anterior. Estas falhas ocorreram 36 e 48 semanas após o término do tratamento com **OLYSIO™**.

- Eficácia em adultos com infecção por VHC genótipo 4

O Estudo HPC3011 (RESTORE) é um estudo de fase 3, aberto, de braço único, em pacientes com infecção pelo VHC genótipo 4 que são virgens de tratamento ou que falharam ao tratamento anterior com alfapecinterferona e ribavirina (incluindo pacientes com recidiva, resposta parcial ou resposta nula anterior). Os pacientes virgens de tratamento ou com recidiva prévia receberam tratamento uma vez ao dia com 150 mg de **OLYSIO™** mais alfapecinterferona 2a e ribavirina durante 12 semanas, seguido por 12 ou 36 semanas de tratamento com alfapecinterferona 2a e ribavirina, de acordo com os critérios de tratamento guiado pela resposta, definidos no protocolo. Os pacientes que não responderam anteriormente (resposta parcial e resposta nula) receberam tratamento uma vez ao dia com 150 mg de **OLYSIO™** mais alfapecinterferona 2a e ribavirina por 12 semanas, seguido por 36 semanas de alfapecinterferona 2a e ribavirina.

Os 107 pacientes com VHC genótipo 4 incluídos no Estudo HPC3011 tinham idade mediana de 49 anos (variação: 27 a 69 anos, com 5% acima de 65 anos); 79% eram do sexo masculino; 72% eram brancos, 28% negros ou afroamericanos e 7% hispânicos; 14% tinham IMC ≥ 30 kg/m²; 60% tinham níveis basais de RNA VHC > 800.000 UI/mL; 57% tinham pontuação METAVIR F0, F1 ou F2 de fibrose, 14% pontuação METAVIR F3 de fibrose e 29% pontuação METAVIR F4 de fibrose; 42% tinham VHC genótipo 4a e 24% tinham VHC genótipo 4d. Nenhum dos pacientes tinha polimorfismo Q80K no momento basal; 8% tinham genótipo IL28B CC, 58% genótipo IL28B CT e 35% genótipo IL28B TT; 33% (n=35) eram pacientes virgens de tratamento para VHC, 21% (n=22) tiveram recidiva anterior, 9% (n=10) resposta parcial anterior e 37% (n=40) resposta nula anterior.

A proporção de pacientes que descontinuaram **OLYSIO™** devido a um evento adverso foi 1%. A Tabela 9 apresenta as taxas de resposta em pacientes virgens de tratamento, com recidiva anterior, resposta parcial anterior e resposta nula. A Tabela 10 apresenta as taxas de RVS por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B.

Tabela 9: Desfecho do tratamento em pacientes adultos com infecção pelo VHC genótipo 4 (Estudo HPC3011; Análise Final; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Desfecho do tratamento ¹	Pacientes virgens de tratamento N=35 % (n/N)	Pacientes com recidiva anterior N=22 % (n/N)	Pacientes com resposta parcial N=10 % (n/N)	Pacientes com resposta nula anterior N=40 % (n/N)
RVS12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Desfecho para pacientes sem RVS12				
Falha durante o tratamento ²	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recidiva viral ³	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Não atinge RVS12 ⁴	0% (0/35)	0% (0/22)	0% (0/10)	0% (0/40)

¹ 150 mg de **OLYSIO™** durante 12 semanas com alfapeginterferona 2a e ribavirina por 24 ou 48 semanas.

² Falha durante o tratamento foi definida como a proporção de pacientes com RNA VHC detectável confirmado ao final do tratamento (incluindo, mas não limitado aos pacientes que atenderam as regras de interrupção do tratamento definidas no protocolo e/ou apresentaram escape viral).

³ As taxas de recidiva viral são calculadas com um denominador de pacientes com RNA VHC não detectável (ou detectável não confirmado) ao final do tratamento real.

⁴ Pacientes com dados faltando na época da avaliação da RVS.

Tabela 10: Taxas de RVS12 por pontuação METAVIR de fibrose e genótipo IL28B em pacientes adultos com infecção pelo VHC genótipo 4 (Estudo HPC3011; Análise Final; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Desfecho do tratamento	Pacientes virgens de tratamento % (n/N)	Pacientes com recidiva anterior % (n/N)	Pacientes com resposta parcial anterior % (n/N)	Pacientes com resposta nula anterior % (n/N)
Pontuação METAVIR de fibrose				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
Genótipo IL28B				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-

CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

Tratamento com um esquema sem interferona

- Eficácia em adultos com infecção pelo VHC genótipo 1

O Estudo HPC2002 (COSMOS) é um estudo de fase 2, aberto, randomizado, para investigar a eficácia e a segurança de 12 ou 24 semanas de **OLYSIO™** (150 mg, uma vez ao dia) em associação com sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia) sem ou com ribavirina em pacientes infectados pelo VHC genótipo 1, com resposta nula anterior e pontuação METAVIR F0-F2 de fibrose (Coorte 1) ou pacientes virgens de tratamento e com resposta nula anterior, com pontuação METAVIR F3-F4 de fibrose e doença hepática compensada (Coorte 2).

Os 80 pacientes sem fibrose hepática avançada incluídos no estudo de Coorte 1 do estudo tinham idade mediana de 56 anos (variação: 27 a 70 anos, com 8% acima de 65 anos); 61% eram do sexo masculino; 71% eram brancos, 29% negros ou afroamericanos e 25% hispânicos; 30% tinham IMC ≥ 30 kg/m²; 98% tinham níveis basais de RNA VHC > 800.000 UI/mL; 41% tinham pontuação METAVIR F0 ou F1 de fibrose e 59% pontuação METAVIR F2 de fibrose; 78% tinham VHC genótipo 1a e o restante dos pacientes tinham VHC genótipo 1b; 39% da população global e 50% dos pacientes com genótipo 1a tinham polimorfismo Q80K no momento basal; 6% tinham genótipo IL28B CC, 70% genótipo IL28B CT e 24% genótipo IL28B TT. Todos os pacientes haviam apresentado resposta anterior nula para alfapeginterferona e ribavirina.

Os 87 pacientes com fibrose hepática avançada incluídos no estudo Coorte 2 tinham idade mediana de 58 anos (variação: 28 a 70 anos, com 3% acima de 65 anos); 67% eram do sexo masculino; 91% eram brancos, 9% negros ou afroamericanos e 17% hispânicos; 44% tinham IMC ≥ 30 kg/m²; 84% tinham basais níveis de RNA VHC > 800.000 UI/mL; 53% tinham pontuação METAVIR F3 de fibrose e 47% tinham pontuação METAVIR F4 de fibrose (cirrose); 78% tinham VHC genótipo 1a e 22% VHC genótipo 1b; 31% da população global e 40% dos pacientes com genótipo 1a tinham polimorfismo Q80K no momento basal; 21% tinham genótipo IL28B CC, 56% genótipo IL28B CT e 23% genótipo IL28B TT. Cinquenta e quatro por cento dos pacientes haviam apresentado resposta anterior nula para alfapeginterferona e ribavirina e 46% eram virgens de tratamento.

Nenhum dos pacientes dos grupos de tratamento durante 12 semanas descontinuou o tratamento devido a um evento adverso.

A taxa global de RVS12 foi 93% (26/28) em pacientes que receberam 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™** associado ao sofosbuvir sem ribavirina quando ambos os Coortes foram agrupados. O uso de ribavirina e o histórico de tratamento anterior (virgens de tratamento ou com resposta nula anterior) não tiveram impacto no desfecho do tratamento. A Tabela 11 apresenta as taxas de resposta para pacientes com resposta nula anterior no Coorte 1 e para pacientes virgens de tratamento e com resposta nula anterior no Coorte 2, que receberam 12 semanas de **OLYSIO™** associado ao sofosbuvir, sem e com ribavirina.

Tabela 11: Desfecho do tratamento em adultos com infecção pelo VHC genótipo 1 que apresentaram resposta nula ao tratamento anterior com alfapeginterferona e ribavirina ou pacientes virgens de tratamento

recebendo 12 semanas de tratamento combinado de OLYSIO™ e sofosbuvir (Estudo HPC2002; Análise Final; Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)

Desfecho do tratamento	Coorte 1 (pacientes com resposta nula anterior; pontuação METAVIR F0-F2 de fibrose)		Coorte 2 (pacientes virgens de tratamento e com resposta nula anterior; pontuação METAVIR F3-F4 de fibrose)	
	OLYSIO™ + sofosbuvir 12 semanas % (n/N)	OLYSIO™ + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas % (n/N)	OLYSIO™ + sofosbuvir 12 semanas % (n/N)	OLYSIO™ + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas % (n/N)
RVS12	93% (13/14)	96% (26/27)	93% (13/14)	93% (25/27)
Desfecho para pacientes sem RVS12				
Falha durante o tratamento ¹	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)
Recidiva viral ²	7% (1/14)	4% (1/27)	7% (1/14)	7% (2/27)
Não atinge RVS12 ³	0% (0/14)	0% (0/27)	0% (0/14)	0% (0/27)

150 mg de OLYSIO™, uma vez ao dia, durante 12 semanas com 400 mg de sofosbuvir, uma vez ao dia, sem ou com ribavirina. RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o término do tratamento planejado.

¹ Falha durante o tratamento foi definida como a proporção de pacientes com RNA VHC detectável confirmado ao final do tratamento (incluindo, mas não limitado aos pacientes que atenderam as regras de interrupção do tratamento definidas no protocolo).

² As taxas de recidiva viral são calculadas com um denominador de pacientes com RNA VHC não detectável ao final de tratamento e com pelo menos uma avaliação de seguimento do RNA VHC.

³ Pacientes com dados faltando na época da avaliação da RVS.

As taxas globais de RVS12 em pacientes recebendo 12 semanas OLYSIO™ associado ao sofosbuvir (sem ou com ribavirina) foram 95% (39/41) e 93% (38/41) no Coorte 1 e Coorte 2, respectivamente e 94% (77/82) quando os Coortes foram agrupados.

No Coorte 1, as taxas de RVS12 em pacientes recebendo 24 semanas de tratamento foram 93% (14/15) no grupo de tratamento de OLYSIO™ com sofosbuvir sem ribavirina e 79% (19/24) no grupo de tratamento do OLYSIO™ com sofosbuvir com ribavirina. No Coorte 2, as taxas de RVS12 em pacientes recebendo 24 semanas de tratamento foram 100% (16/16) no grupo de tratamento do OLYSIO™ com sofosbuvir sem ribavirina e 93% (28/30) no grupo de tratamento do OLYSIO™ com sofosbuvir com ribavirina.

Quando os Coortes foram agrupados, as taxas globais de RVS12 em pacientes recebendo 12 semanas de OLYSIO™ associado ao sofosbuvir sem ribavirina foram 89% (8/9) e 92% (11/12) em pacientes infectados pelo VHC genótipo 1a com e sem polimorfismo Q80K, respectivamente. As taxas globais de RVS12 em pacientes recebendo 12 semanas de OLYSIO™ associado ao sofosbuvir e ribavirina foram 88% (15/17) e 96% (25/26) em pacientes infectados pelo VHC genótipo 1a com e sem polimorfismo Q80K, respectivamente, quando os Coortes foram agrupados.

Referências

Manns M, Reesink H, Berg T, et al.. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. Antivir Ther. 2011;16(7):1021-33.

Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 Aug 2;384(9941):403-13

Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.

Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1669-79.

Zeuzem S, Berg T, Gane E et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):430-41.

Moreno C, Hezode C, Marcellin P et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol*. 2015 Jan 14. pii: S0168-8278(15)00002-1. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.031. [Epub ahead of print]

Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1579-87.

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014 Nov 15;384(9956):1756-65

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O simeprevir é um inibidor da protease NS3/4A do VHC, a qual é essencial para a replicação viral. Em um ensaio bioquímico, o simeprevir inibiu a atividade proteolítica das proteases NS3/4A do VHC genótipo 1a e 1b recombinantes, com mediana de K_i de 0,5 nM e 1,4 nM, respectivamente.

Atividade antiviral

A mediana dos valores de EC_{50} e EC_{90} do simeprevir contra um replicon do VHC genótipo 1b foi 9,4 nM (7,05 ng/mL) e 19 nM (14,25 ng/mL), respectivamente. Replicons quiméricos carregando as sequências NS3 derivadas de pacientes com genótipo 1a e 1b, virgens de tratamento com inibidores de protease do VHC, resultou em mediana de alteração (“fold change”, FC) dos valores de EC_{50} de 1,4 (N=78) e 0,4 (N=59) comparado ao replicon de genótipo 1b de referência, respectivamente. Os isolados de genótipo 1a e 1b com polimorfismo basal Q80K resultaram em FC mediana no EC_{50} do simeprevir de 11 (N=33) e 8,4 (N=2), respectivamente. A mediana dos valores de FC do simeprevir contra os isolados basais de genótipo 2, genótipo 3 e genótipo 4 testados foi 25 (N=4), 1014 (N=2) e 0,3 (n=8), respectivamente. A presença de 50% de soro humano reduziu a atividade do replicon do simeprevir em 2,4 vezes. In vitro, a combinação do simeprevir com interferona, ribavirina, inibidores de NS5A ou NS5B resultou em efeitos aditivos ou sinérgicos.

Resistência

- Resistência em cultura celular

A resistência ao simeprevir foi caracterizada em células contendo replicon de VHC genótipo 1a e 1b. Noventa e seis por cento dos replicons de genótipo 1 selecionados pelo simeprevir carregavam uma ou múltiplas substituições de aminoácidos nas posições 43, 80, 155, 156 e/ou 168 da protease NS3, sendo as substituições na posição D168 da NS3 observadas com mais frequência (78%). Adicionalmente, a resistência ao simeprevir foi avaliada nos ensaios de replicon do VHC genótipo 1a e 1b usando mutantes direcionados para o sítio e replicons quiméricos carregando as sequências de NS3 derivadas dos isolados clínicos. As substituições de aminoácidos nas posições 43, 80, 122, 155, 156 e 168 da NS3 reduziram a atividade do simeprevir. Em geral, substituições tais como D168V ou A e R155K foram associadas à falha ao tratamento com simeprevir e mostraram nível alto de resistência ao simeprevir (FC em $EC_{50} > 50$), ao passo que outras substituições, tais como Q80K ou R, S122R e D168E, mostraram nível baixo de resistência (FC em EC_{50} entre 2 e 50). Outras substituições, como Q80G ou L, S122G, N ou T, não reduziram a atividade do simeprevir (FC em $EC_{50} \leq 2$). As substituições de aminoácidos nas posições 80, 122, 155 e/ou 168 da NS3, associadas ao nível baixo de resistência ao simeprevir quando ocorreu isoladamente, reduziram a atividade do simeprevir em mais de 50 vezes quando presentes, em combinação.

- Resistência em estudos clínicos

Em uma análise agrupada de pacientes tratados com 150 mg de **OLYSIO™** em combinação com alfapecinterferona e ribavirina que não atingiram RVS nos estudos clínicos controlados de fase 2 e fase 3 (Estudo C205, C206, C208, C216, HPC3007), substituições de aminoácidos emergentes nas posições 80, 122, 155 e/ou 168 da NS3 foram observadas em 180 de 197 (91%) pacientes. As substituições D168V e R155k isoladas ou em combinação com outras mutações nestas posições emergiram com mais frequência (Tabela 12). A maioria destas substituições demonstrou reduzir a atividade anti-VHC do simeprevir em ensaios de replicons em culturas celulares.

Os padrões das substituições de aminoácido emergentes do tratamento com simeprevir específicos do subtipo do VHC genótipo 1 foram observados em pacientes que não alcançaram RVS. Os pacientes com VHC genótipo 1a

tinham, predominantemente, R155K emergente isolado ou em combinação com substituições de aminoácidos nas posições 80, 122 e/ou 168 da NS3, enquanto os pacientes com o VHC genótipo 1b tinham mais frequentemente substituição D168V (Tabela 12). Em pacientes com VHC genótipo 1a com substituição de aminoácido Q80K no momento basal, a substituição R155K emergente foi observada mais frequentemente na falha.

Tabela 12: Substituições de aminoácidos emergentes do tratamento em estudos de fase 2- e fase 3 agrupados: pacientes que não alcançaram RVS com 150 mg de OLYSIO™ em combinação com alfapecinterferona e ribavirina

Substituições emergentes em aminoácidos na NS3	Todos os genótipos de VHC N=197 % (n)	Genótipo 1a ¹ N=116 % (n)	Genótipo 1b N=81 % (n)
Qualquer substituição na posição 43, 80, 122, 155, 156 ou 168 da NS3 ²	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R ³	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+D168 ⁴	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q, D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Menos de 10%	Menos de 10%	Menos de 10%

¹ Pode incluir poucos pacientes com VHC não genótipo 1a/1b;

² Isolado ou em combinação com outras substituições (inclui misturas);

³ Substituições observadas apenas em combinação com outras substituições emergentes em uma ou mais das posições 80, 122, 133 e/ou 168 da NS3;

⁴ Pacientes com estas combinações também estão incluídos em outras linhas descrevendo as substituições individuais. X representa aminoácidos múltiplos. Outras mutações duplas ou triplas foram observadas com frequências menores.

⁵ Dois pacientes tiveram emergência de substituição I170T única.

Nota: substituições na posição 43 e 156 da NS3 associadas com atividade reduzida do simeprevir *in vitro* não foram observadas na época da falha.

No Estudo HPC3011 em pacientes infectados pelo genótipo 4, 28 de 32 (88%) pacientes que não alcançaram RVS tinham substituições de aminoácidos emergentes nas posições 80, 122, 155, 156 e/ou 168 da NS3 [principalmente substituições na posição 168; 24 de 32 (75%) pacientes], que eram semelhantes às substituições de aminoácidos emergentes observadas em pacientes infectados pelo genótipo 1.

No Estudo HPC2002 em pacientes infectados pelo genótipo 1 tratados com **OLYSIO™** associado ao sofosbuvir (com e sem ribavirina), 5 de 6 (83%) pacientes com recidiva tinham substituições de aminoácidos R155K ou D168E emergentes da NS3. Nenhuma substituição de aminoácido NS5B emergente foi observada associada à resistência ao sofosbuvir.

- Persistência da Resistência – Substituições Associadas

A persistência de substituições de aminoácidos da NS3 resistentes ao simeprevir foi avaliada depois da falha ao tratamento.

Na análise agrupada de pacientes recebendo 150 mg de **OLYSIO™** em combinação com alfapecinterferona e ribavirina nos estudos controlados de fase 2 e fase 3, as variantes com resistência ao simeprevir emergentes do tratamento não eram mais detectáveis em 90 de 180 pacientes (50%) no final do estudo após mediana de seguimento de 28 semanas (intervalo de 0 a 70 semanas). Em 32 de 48 pacientes (67%) com D168V emergente isolada e em 34 de 66 (52%) pacientes com R155K emergente isolada, as respectivas variantes emergentes não foram mais detectadas no final dos estudos.

Os dados do estudo de seguimento a longo prazo em andamento (Estudo HPC3002), em pacientes que não atingiram RVS com um esquema baseado em **OLYSIO™** em um estudo fase 2 anterior, demonstraram que em 70% (16/23) destes pacientes as mutações emergentes não eram mais detectadas após mediana de seguimento de 88 semanas (intervalo de 47 a 147 semanas).

O impacto clínico a longo prazo da emergência ou persistência de substituições associadas à resistência ao simeprevir é desconhecido.

- Efeito dos polimorfismos basais do VHC na resposta ao tratamento

Análises foram conduzidas para explorar a associação entre as substituições de aminoácidos da NS3/4 (polimorfismos) de ocorrência natural no momento basal e o desfecho do tratamento.

Os polimorfismos basais nas posições 43, 80, 122, 155, 156 e/ou 168 da NS3, associados com atividade reduzida do simeprevir *in vitro*, foram, em geral, incomuns (1,3%) em pacientes com infecção pelo VHC genótipo 1 nos estudos controlados de fase 2 e fase 3 (n=2007, Estudos C205, C206, C208, C216, HPC3007), com exceção da substituição Q80K de nível baixo de resistência. A prevalência de polimorfismo Q80K observada no momento basal na população global com VHC genótipo 1 dos estudos de fase 2 e fase 3 foi de 14%, 30% em pacientes com VHC genótipo 1a e 0,5% em pacientes com VHC genótipo 1b.

Polimorfismo Q80K não foi observado em pacientes com VHC genótipo 4 (Estudo HPC3011).

Na análise agrupada dos estudos de fase 3 C208 e C216 e no Estudo HPC3007, a presença de Q80K no momento basal foi associada com taxas de RVS menores nos pacientes com VHC genótipo 1 tratados com **OLYSIO™** em combinação com alfapecinterferona e ribavirina comparados aos pacientes com VHC genótipo 1a sem Q80K tratados com **OLYSIO™** em combinação com alfapecinterferona e ribavirina (Tabela 13).

Tabela 13 Taxas¹ de RVS12 por genótipo/subtipo de VHC e presença ou ausência de polimorfismo Q80K no momento basal em pacientes com VHC genótipo 1 tratados com **OLYSIO™/placebo em combinação com alfapecinterferona e ribavirina (Conjunto de Análise da Intenção de Tratar)**

	Todos os pacientes com VHC genótipo 1 ^{a2}	Pacientes com VHC genótipo 1 ^{a2} – Presença/Ausência de polimorfismo Q80K no momento basal ³		Todos os pacientes com VHC genótipo 1b
		Presença	Ausência	
Pacientes com infecção isolada pelo VHC (Estudos C208, C216, HPC3007 e C206)				

Pacientes virgens de tratamento (Estudos C208 e C216)				
OLYSIO™	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)
Pacientes com recidiva anterior (Estudo HPC3007)				
OLYSIO™⁴	70% (78/111)	47% (14/30)	78% (62/79)	86% (128/149)
Placebo	28% (15/54)	30% (6/20)	26% (9/34)	43% (34/79)
Pacientes com resposta parcial anterior (Estudo C206)				
OLYSIO™⁴	56% (14/25)	38% (3/8)	65% (11/17)	88% (38/43)
Placebo	13% (1/8)	0% (0/2)	17% (1/6)	7% (1/15)
Pacientes com reposta nula anterior (Estudo C206)				
OLYSIO™⁴	42% (11/26)	75% (3/4)	38% (8/21)	58% (14/24)
Placebo	0% (0/7)	0% (0/0)	0% (0/7)	33% (3/9)
Pacientes com coinfeção por VHC/HIV-1 (Estudo C212)				
Pacientes virgens de tratamento				
OLYSIO™	77% (33/43)	86% (12/14)	72% (21/29)	90% (9/10)
Pacientes com recidiva anterior				
OLYSIO™	83% (10/12)	33% (1/3)	100% (9/9)	100% (3/3)
Pacientes com resposta parcial anterior				
OLYSIO™	67% (6/9)	100% (1/1)	63% (5/8)	100% (1/1)
Pacientes com resposta nula anterior				
OLYSIO™	54% (13/24)	50% (6/12)	58% (7/12)	75% (3/4)

¹ RVS para o Estudo C206.

² Pode incluir poucos pacientes com VHC não genótipo 1a/1b;

³ Número de pacientes no grupo de tratamento com **OLYSIO™**: apenas pacientes com dados de sequência disponíveis;

⁴ Grupo de tratamento com 150 mg de **OLYSIO™** agrupado.

Nota: nos Estudos C208, C216, HPC3007 e C206, três pacientes infectados por VHC genótipo 1b tinham polimorfismo basal Q80K. Os três pacientes tinham RVS12.

RVS12/24: resposta virológica sustentada 12/24 semanas após o final do estudo planejado.

Na análise agrupada dos Estudos C208 e C216, 69% (n=58/84) dos pacientes infectados por VHC genótipo 1^a, com polimorfismo Q80K no momento basal, tratados com **OLYSIO™** associado à alfapeginterferona e ribavirina eram elegíveis para uma duração total do tratamento de 24 semanas ao atingir os critérios de tratamento orientado pela resposta definidos pelo protocolo (VHC RNA < 25 UI/mL) detectável ou não detectável na semana 4 e VHC RNA não detectável na semana 12); nestes pacientes a RVS foi de 78%.

Sessenta e cinco por cento (n=53/81) dos pacientes infectados por VHC genótipo 1a tratados com **OLYSIO™** associado à alfapeginterferona e ribavirina, com Q80K, tinham RNA VHC não detectável na semana 4 (Resposta Virológica Rápida; RVR) e 79% destes pacientes (n=42/53) alcançaram RVS12. Entre os pacientes com genótipo 1a com Q80K, tratados com **OLYSIO™** associado à alfapeginterferona e ribavirina, e RNA VHC < 25 UI/mL

detectável na semana 4 (14%; n=11/81), 45% (n=5/11) obtiveram RVS12. Vinte e um por cento (n=17/81) dos pacientes infectados com VHC genótipo 1a com Q80K, tratados com **OLYSIO™** em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, tinham VHC RNA ≥ 25 UI/mL na semana 4; nestes pacientes a taxa de RVS era de 12%.

No Estudo HPC3007, 80% (24/30) dos pacientes infectados pelo VHC genótipo 1a com polimorfismo Q80K no momento basal, tratados com **OLYSIO™** associado à alfapeginterferona e ribavirina, eram elegíveis para uma duração total do tratamento de 24 semanas ao atingir os critérios de tratamento orientado pela resposta definidos pelo protocolo (RNA VHC < 25 UI/mL detectável ou não detectável na semana 4 e RNA VHC não detectável na semana 12). Nestes pacientes a RVS foi de 58%. Quarenta e três por cento (n=13/30) dos pacientes infectados pelo VHC genótipo 1a com Q80K, tratados com **OLYSIO™** associado à alfapeginterferona e ribavirina tinham RNA VHC não detectável na semana 4 (RVR), e 77% destes pacientes (n=10/13) obtiveram RVS12. Entre os pacientes com genótipo 1a com Q80K, tratados com **OLYSIO™** associado à alfapeginterferona e ribavirina e RNA VHC < 25 UI/mL detectável na semana 4 (40%; n=12/30), 33% (n=4/12) obtiveram RVS12. Treze por cento (n=4/30) dos pacientes com VHC genótipo 1a com Q80K, tratados com **OLYSIO™** associado à alfapeginterferona e ribavirina, tinham RNA VHC ≥ 25 UI/mL na semana 4. Nenhum destes pacientes alcançou RVS12.

- Resistência cruzada

Algumas das substituições de aminoácidos da NS3 emergentes do tratamento detectadas em pacientes tratados com **OLYSIO™** que não obtiveram RVS em estudos clínicos (por exemplo, R155K) demonstraram redução da atividade anti-VHC do telaprevir, boceprevir e outros inibidores de protease NS3/4A. O impacto da exposição prévia ao simeprevir em pacientes que não obtiveram RVS na eficácia dos esquemas subsequentes de tratamento do VHC a base de inibidores de protease NS3/4A não foi estabelecido. Não há dados clínicos de eficácia de **OLYSIO™** em pacientes com história de exposição aos inibidores de protease NS3/4A telaprevir ou boceprevir. As variantes estudadas resistentes ao simeprevir se mantiveram sensíveis aos inibidores de polimerase nucleosídeos e não nucleosídeos do VHC e inibidores de NS5A. As variantes portadoras de substituições de aminoácidos que conferem sensibilidade reduzida aos inibidores de NS5A (L31F/V, Y93C/H), inibidores nucleosídeos (S96T, S282T) e inibidores não nucleosídeos (C316N, M414I/L, P495A) permaneceram sensíveis ao simeprevir *in vitro*.

Estudo clínico de avaliação do intervalo QT

O efeito de 150 mg de simeprevir uma vez ao dia e 350 mg de simeprevir uma vez ao dia por 7 dias no intervalo QT foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por ativo (moxifloxacino 400 mg, uma vez ao dia), cruzado em 4 vias em 60 indivíduos saudáveis. Não foram observadas alterações significativas no intervalo QT com a dose recomendada de 150 mg uma vez ao dia ou a dose supratrapêutica de 350 mg uma vez ao dia.

Propriedades Farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do simeprevir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes adultos com infecção por VHC. A $C_{\text{máx}}$ plasmática e a área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (ASC) aumentou de maneira mais do que proporcional à dose após doses múltiplas entre 75 mg e 200 mg uma vez ao dia, com ocorrência de acúmulo após administração repetida. O estado de equilíbrio foi alcançado após 7 dias de administração uma vez ao dia. A exposição plasmática do simeprevir (ASC) em pacientes com infecção por VHC foi cerca de 2 a 3 vezes maior comparada com aquela observada em indivíduos saudáveis. A $C_{\text{máx}}$ plasmática e a ASC do simeprevir foram semelhantes durante a coadministração de simeprevir com alfapeginterferona e ribavirina comparada com a administração de simeprevir isolado.

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta média do simeprevir após uma dose única oral de 150 mg de **OLYSIO™** em condições pós-prandiais é de 62%. As concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) são alcançadas, tipicamente, entre 4 a 6 horas após a administração.

Experimentos *in vitro* em células Caco-2 humanas indicaram que o simeprevir é um substrato de P-gp.

Para informações sobre o potencial de inibição do simeprevir nos transportadores veja “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”.

- Efeito do alimento na absorção

Em comparação com a ingestão sem alimento, a administração do simeprevir com um alimento em indivíduos saudáveis aumentou a ASC em 61% após o café da manhã com alto teor lipídico e calórico (928 kcal) e em 69% após um café da manhã normal (533 kcal), e retardou a absorção em 1 hora e 1,5 horas, respectivamente.

- Distribuição

O simeprevir se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (>99,9%), principalmente à albumina e, em menor extensão, à alfa-1 glicoproteína ácida. A ligação à proteína plasmática não é alterada de forma significativa em pacientes com comprometimento renal ou hepático.

Em animais, o simeprevir é amplamente distribuído para o intestino e tecidos hepáticos (proporção fígado: sangue de 29:1 no rato).

- Metabolismo

O simeprevir é metabolizado no fígado. Experimentos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicaram que o simeprevir sofre, principalmente, metabolismo oxidativo pelo sistema do CYP3A hepático. O envolvimento da CYP2C8 e CYP2C19 não pode ser excluído.

Para informação sobre os efeitos dos inibidores e indutores do CYP na farmacocinética do simeprevir e informação sobre o potencial de inibição do simeprevir nas enzimas do CYP veja “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”.

Após a administração de dose oral única de 200 mg de simeprevir marcado com ^{14}C em indivíduos saudáveis, a maior parte da radioatividade no plasma (até 98%) foi representada pela droga inalterada e uma pequena parte da

radioatividade no plasma estava relacionada aos metabólitos (nenhum metabólito principal). Os metabólitos identificados nas fezes foram formados via oxidação na porção macrocíclica ou na metade aromática ou em ambas e pela O-desmetilação seguida por oxidação.

- Eliminação

A eliminação do simeprevir ocorre via excreção biliar. A depuração renal representa um papel insignificante em sua eliminação. Após a administração oral única de 200 mg de simeprevir marcado com ^{14}C em indivíduos sadios, em média, 91% da radioatividade total foi recuperada nas fezes. Menos de 1% da dose administrada foi recuperada na urina. O simeprevir inalterado nas fezes representou, em média, 31% da dose administrada.

A meia-vida de eliminação terminal do simeprevir foi de 10 a 13 horas em indivíduos sadios e 41 horas em pacientes infectados pelo VHC recebendo 200 mg de simeprevir.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (idade inferior a 18 anos)

Não foram conduzidos estudos de caracterização da farmacocinética do simeprevir em pacientes pediátricos.

- Pacientes idosos (idade acima de 65 anos)

Os dados sobre o uso de **OLYSIO™** em pacientes com idade acima de 65 anos são limitados. A idade (18-73 anos) não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do simeprevir com base na análise da farmacocinética da população de pacientes infectados pelo VHC tratados com **OLYSIO™**. Não é necessário ajustar a dose de **OLYSIO™** em pacientes idosos.

- Insuficiência renal

A eliminação renal do simeprevir é insignificante.

Em comparação aos indivíduos sadios com função renal normal [classificados usando a fórmula de eGFR da Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD); $\text{eGFR} \geq 80 \text{ mL/min}$], a ASC média no estado de equilíbrio do simeprevir foi 62% maior em pacientes com insuficiência renal severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$).

Em uma análise da farmacocinética da população de pacientes infectados pelo VHC, com insuficiência renal leve ou moderada, tratados com 150 mg de **OLYSIO™** uma vez ao dia, a depuração de creatinina não demonstrou influenciar os parâmetros farmacocinéticos do simeprevir. Portanto, não é esperado que a insuficiência renal terá efeito clinicamente relevante na exposição ao simeprevir e não é necessário ajustar a dose de **OLYSIO™** em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa. A segurança e a eficácia de **OLYSIO™** não foram estudadas em pacientes infectados pelo VHC com insuficiência renal severa ou doença renal terminal, incluindo pacientes que necessitam de diálise.

Como o simeprevir apresenta ligação alta às proteínas plasmáticas, não é provável que ele seja removido de maneira significativa pela diálise.

Consulte as informações das bulas dos medicamentos usados em associação com **OLYSIO™** em relação ao uso em pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática

O simeprevir é metabolizado principalmente pelo fígado.

A exposição plasmática do simeprevir em pacientes infectados pelo VHC é cerca de 2-3 vezes maior comparada àquela observada em indivíduos saudáveis.

Em comparação aos indivíduos saudáveis com função hepática normal, a média da ASC no estado de equilíbrio do simeprevir foi 2,4 vezes maior em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B) não infectados por VHC e 5,2 vezes maior em pacientes com insuficiência hepática severa (Child-Pugh Classe C) não infectados pelo VHC.

Não é necessário ajustar a dose de **OLYSIO™** em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Não é possível fornecer uma recomendação de dose para pacientes com insuficiência hepática severa (Child-Pugh Classe C). A segurança e a eficácia de **OLYSIO™** não foram estudadas em pacientes infectados pelo VHC com insuficiência hepática moderada ou severa (Child-Pugh Classe B ou C).

Com base na análise da farmacocinética da população de pacientes infectados por VHC tratados com **OLYSIO™**, o estágio da fibrose hepática não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética do simeprevir.

Consulte as informações das bulas dos medicamentos usados em associação com **OLYSIO™** em relação ao uso em pacientes com insuficiência hepática.

- Outras populações

Não é necessário ajustar a dose com base no gênero, peso corporal ou índice de massa corporal. Estas características não têm efeito clinicamente relevante na farmacocinética do simeprevir com base na análise da farmacocinética da população de pacientes infectados pelo VHC tratados com **OLYSIO™**.

Pacientes com infecção concomitante pelo HIV-1

Os parâmetros farmacocinéticos do simeprevir foram comparáveis entre os pacientes com infecção por VHC genótipo 1 com ou sem infecção concomitante por HIV-1.

Raça

Não é necessário ajustar a dose com base na raça.

As estimativas de exposição da farmacocinética da população do simeprevir foram comparáveis entre pacientes caucasianos e negros/afroamericanos infectados por VHC.

A partir de comparações cruzadas entre estudos em indivíduos saudáveis e pacientes infectados pelo VHC, a exposição plasmática do simeprevir em indivíduos do Leste Asiático variou entre 20% menor e até 2,4 vezes maior em comparação aos indivíduos não-asiáticos. Nos estudos de fase 3, com 150 mg de **OLYSIO™** uma vez ao dia, a exposição plasmática do simeprevir em pacientes asiáticos estava dentro do intervalo observado em pacientes não-

asiáticos. Entretanto, a exposição média para estes pacientes (n=14) foi 3,4 vezes maior que aquela para a população da fase 3 agrupada. Considerando os dados limitados, os potenciais riscos e benefícios de **OLYSIO™** devem ser avaliados com cuidado antes do uso em pacientes do Leste Asiático.

4. CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações ao uso dos medicamentos administrados concomitantemente com **OLYSIO™** para o tratamento da hepatite C crônica também se aplicam ao uso de **OLYSIO™** no tratamento combinado. Consulte a lista de contraindicações destes medicamentos nas respectivas bulas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

OLYSIO™ não deve ser administrado isolado, devendo ser prescrito em combinação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica. Portanto, as bulas destes medicamentos devem ser consultadas antes de iniciar o tratamento com **OLYSIO™**.

As advertências e precauções de outros medicamentos usados com **OLYSIO™** para o tratamento da hepatite C crônica também se aplicam ao tratamento em combinação com **OLYSIO™**.

Uso de **OLYSIO™** em combinação com alfapeginterferona e ribavirina

As taxas de resposta virológica sustentada de **OLYSIO™** em combinação com a alfapeginterferona e a ribavirina foram reduzidas em pacientes com hepatite C genótipo 1a com polimorfismo NS3 Q80K, comparados aos pacientes sem polimorfismo Q80K. Quando estiver acessível, recomenda-se a realização do teste para polimorfismo Q80K em pacientes com VHC genótipo 1a e esta informação deve ser levada em conta quando se considera o tratamento com **OLYSIO™** em combinação com alfapeginterferona e ribavirina. Na ausência de informação sobre Q80K, os pacientes podem ser conduzidos utilizando as regras de interrupção do tratamento (ver a Tabela 16, “POSOLOGIA E MODO DE USAR”). As taxas de RVS por níveis de VHC RNA na semana 4 são apresentadas no item “Propriedades Farmacodinâmicas” (ver “Efeito dos polimorfismos do VHC no momento basal sobre a resposta ao tratamento e estudos clínicos”).

Pacientes infectados por VHC genótipo 1a com polimorfismo Q80K na NS3 podem apresentar redução da eficácia antiviral do tratamento combinado de **OLYSIO™** com peginterferona e ribavirina.

A monoterapia com **OLYSIO™ não é recomendada.**

Fotossensibilidade

Reações de fotossensibilidade (a maioria leve ou moderada) foram observadas durante o tratamento combinado com **OLYSIO™**.

Usar medidas de proteção solar durante o tratamento com **OLYSIO™**. Evitar exposição excessiva ao sol e o uso de equipamentos de bronzamento durante o tratamento com **OLYSIO™**.

Exames de laboratório durante o tratamento com OLYSIO™, alfapecinterferona e ribavirina

Os níveis de RNA VHC devem ser monitorados na 4ª e 12ª semanas e conforme clinicamente indicado (ver também as orientações para a duração do tratamento e as regras para a interrupção do tratamento; “POSOLOGIA E MODO DE USAR”). O uso de um teste quantitativo sensível para o monitoramento dos níveis de RNA VHC é recomendável.

Consulte as informações da bula da alfapecinterferona e da ribavirina relacionadas aos requisitos de exames de laboratório no momento basal, durante o tratamento e após o tratamento, incluindo hematologia, bioquímica (incluindo enzimas hepáticas e bilirrubina) e os requisitos para o teste de gravidez.

Uso em pacientes que falharam ao tratamento anterior com antivirais de ação direta contra VHC

A segurança e a eficácia de OLYSIO™ não foram estudadas em pacientes que falharam ao tratamento anterior com OLYSIO™ ou com outros antivirais de ação direta contra o VHC.

Uso em pacientes com outros genótipos do VHC

Os dados clínicos não são suficientes para sustentar o uso de OLYSIO™ em pacientes com os genótipos 2, 3, 5 ou 6 do VHC.

Interações com medicamentos

A administração concomitante de OLYSIO™ com substâncias que induzem ou inibem moderadamente ou fortemente o citocromo P450 3A (CYP3A) não é recomendada, pois pode levar à exposição significativamente menor ou maior do simeprevir, respectivamente.

Infecção concomitante com o vírus da hepatite B (VHB)

A segurança e a eficácia de OLYSIO™ para o tratamento da infecção por VHC em pacientes coinfectados com VHB não foram estudadas.

Transplante de órgãos

A segurança e a eficácia de OLYSIO™ não foram estabelecidas em pacientes submetidos a transplante de órgãos. A administração concomitante de OLYSIO™ com ciclosporina não é recomendada, pois pode levar à exposição significativamente mais elevada ao simeprevir.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

OLYSIO™ não tem efeito conhecido na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Não foram realizados estudos específicos dos efeitos de OLYSIO™ na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

O tratamento combinado com **OLYSIO™** pode afetar a capacidade de dirigir e operar máquinas do paciente. Consulte as informações relativas ao efeito potencial sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, nas bulas dos medicamentos usados com **OLYSIO™** para o tratamento da hepatite C crônica.

Gravidez e lactação

Categoria de Gravidez:

- Terapia combinada com alfa peginterferona e ribavirina: Categoria X.
- **OLYSIO™** (simeprevir): Categoria B. Atenção: este medicamento não é recomendado em monoterapia.

- Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados com **OLYSIO™** em mulheres grávidas. Estudos em animais indicam efeitos sobre a reprodução.

OLYSIO™ só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial. As mulheres em idade reprodutiva devem usar métodos contraceptivos eficazes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento (vide Categoria X da ribavirina).

Uma vez que **OLYSIO™** deve ser usado em combinação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica, as contraindicações e advertências relativas à gravidez e contracepção aplicáveis a estes medicamentos também se aplicam ao tratamento combinado com **OLYSIO™**.

Efeitos teratogênicos ou letais para o embrião foram demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina. Portanto, deve-se tomar extremo cuidado para evitar a gravidez em pacientes do sexo feminino e em companheiras de pacientes do sexo masculino.

Quando **OLYSIO™** é usado com ribavirina, as pacientes em idade reprodutiva potencial, bem como seus parceiros e os pacientes com companheiras em idade reprodutiva potencial devem usar dois métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com a ribavirina e após a conclusão do tratamento com a ribavirina, pelo período especificado na bula da ribavirina.

- Lactação

Consulte as informações sobre lactação nas bulas dos outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica, usados com **OLYSIO™**.

Não se sabe se o simeprevir ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Quando administrado em ratas em lactação, o simeprevir foi detectado no plasma de ratos lactentes, provavelmente devido à excreção do simeprevir no leite. Um risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. Deve-se decidir entre descontinuar a

amamentação ou descontinuar/não realizar o tratamento com **OLYSIO™**, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mãe.

- Fertilidade

Não há dados sobre o efeito do simeprevir sobre a fertilidade humana. Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais.

Informações não-clínicas

Em cães, o simeprevir foi associado com necrose hepatocelular multifocal reversível com aumentos associados de TGP, TGO, fosfatase alcalina e/ou bilirrubina. Este efeito foi observado em exposições sistêmicas mais altas (11 vezes) do que aquelas em seres humanos, na dose recomendada de 150 mg uma vez ao dia.

In vitro, o simeprevir foi muito levemente irritante para os olhos e induziu uma resposta fototóxica após a exposição aos raios UVA. O simeprevir não foi irritante para a pele de coelho e não é provável que cause sensibilização cutânea.

Não houve efeitos adversos do simeprevir nas funções vitais (cardíaca, respiratória e do sistema nervoso central) em estudos em animais.

- Carcinogenicidade e mutagenicidade

O simeprevir não foi genotóxico em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com simeprevir.

- Toxicologia reprodutiva

O simeprevir não teve efeito na fertilidade, sobre o embrião e o feto e no desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, em exposição sistêmica semelhante a ou menor que aquela observada em humanos na dose recomendada de 150 mg, uma vez ao dia. Costelas supranumerárias e atraso na ossificação foram relatadas em camundongos em exposições 4 vezes maiores do que aquelas observadas em humanos na dose recomendada de 150 mg uma vez ao dia.

Em ratas grávidas, as concentrações do simeprevir na placenta, no fígado fetal e no feto foram menores em comparação àquelas observadas no sangue. Quando administrado a ratas em lactação, o simeprevir foi detectado no plasma de ratos lactentes provavelmente devido à excreção do simeprevir através do leite.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avaliação *in vitro* das interações

A principal enzima envolvida no metabolismo do simeprevir é a CYP3A e podem ocorrer efeitos clinicamente relevantes de outros medicamentos na farmacocinética do simeprevir via CYP3A.

O simeprevir não induz a CYP1A2 ou a CYP3A4 em hepatócitos humanos. Estudos *in vitro* mostram que o simeprevir é um inibidor moderado de CYP2A6, CYP2C8 e CYP2D6 (valores de $CI_{50} > 32$ mcg/mL) e um inibidor leve de CYP2C19 e CYP3A (valores de $CI_{50} > 64$ mcg/mL). O simeprevir não é um inibidor clinicamente relevante da atividade da enzima cathepsina A ($IC_{50} > 37$ mcg/mL).

Os experimentos *in vitro* mostram que o simeprevir é um substrato para os transportadores de medicamentos glicoproteína-P (P-gp), MRP2, BCRP, OATP1B1, OATP2B1 e OATP1B3. O simeprevir inibe os transportadores de captação OATP1B1 e NTCP e os transportadores de efluxo P-gp/MDR1, MRP2 e BSEP. O OATP1B1 e MRP2 estão envolvidos no transporte de bilirrubina para dentro e para fora dos hepatócitos.

Avaliação *in vivo* das interações

Estudos específicos de interações com drogas foram conduzidos para investigar os efeitos de inibidores ou indutores de enzimas CYP na farmacocinética do simeprevir. A administração concomitante de **OLYSIO™** com inibidores moderados ou fortes da CYP3A pode aumentar significativamente a exposição plasmática do simeprevir, enquanto que a coadministração com indutores moderados ou fortes da CYP3A pode diminuir significativamente a exposição plasmática do simeprevir e levar à perda da eficácia (Tabela 14). Portanto, a coadministração de **OLYSIO™** com substâncias que inibem ou induzem moderadamente ou fortemente a CYP3A não é recomendada.

Um estudo de interação medicamentosa foi conduzido em indivíduos saudáveis para avaliar os efeitos do simeprevir em várias enzimas CYP via administração simultânea de substratos da CYP1A2 (caféina, oral), CYP2C9 (varfarina, oral), CYP2C19 (omeprazol, oral), CYP2D6 (dextrometorfano, oral) e CYP3A4 (midazolam, oral e intravenoso para investigar o efeito na atividade da CYP3A4 intestinal e hepática, respectivamente). O simeprevir não afeta a CYP2C9. A inibição da CYP2C19 e CYP2D6 observada *in vitro* não é observada *in vivo*. O simeprevir inibe levemente a atividade da CYP1A2 e a atividade da CYP3A4 intestinal, ao passo que não afeta a atividade da CYP3A4 hepática. A coadministração de **OLYSIO™** com medicamentos que são metabolizadas principalmente pela CYP3A4 pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de tais medicamentos (Tabela 14).

Um estudo de interação medicamentosa conduzido em indivíduos saudáveis mostrou que a coadministração de digoxina ou rosuvastatina com o simeprevir resultou em aumento da exposição plasmática da digoxina e da rosuvastatina, devido, provavelmente, à inibição de P-gp e OATP1B1, respectivamente. A coadministração de **OLYSIO™** com medicamentos que são substratos para o transporte por OATP1B1 e P-gp pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de tais medicamentos (Tabela 14).

Interações conhecidas e teóricas entre o simeprevir e medicamentos selecionados estão listadas na Tabela 14 (as razões da média dos mínimos quadrados com intervalos de confiança de 90% são apresentadas; o aumento é indicado por “↑”, a redução por “↓”, sem alteração por “↔” e não avaliado por “NA”). Estudos de interação foram realizados em adultos saudáveis com a dose recomendada de 150 mg de simeprevir uma vez ao dia, exceto se indicado de outra forma.

Consulte as informações relativas às interações nas bulas dos outros medicamentos usados com **OLYSIO™** para o tratamento da hepatite C crônica.

Tabela 14: Resumo de Interações Medicamentosas com simeprevir

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado	Medicamento avaliado	C _{máx}	ASC	C _{mín}
ANALÉPTICOS					
cafeína ¹	150 mg	cafeína	↔ 1,12 (1,06-1,19)	↑ 1,26 (1,21-1,32)	NA
Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com cafeína.					
ANTIARRITMICOS					
digoxina ¹	0,25 mg	digoxina	↑ 1,31 (1,14-1,51)	↑ 1,39 (1,16-1,67)	NA
O uso concomitante de OLYSIO™ com digoxina resultou em aumento da concentração de digoxina devido à inibição da P-gp pelo simeprevir. As concentrações da digoxina devem ser monitoradas e usadas para a titulação da dose da digoxina a fim de obter o efeito clínico desejado quando ela é coadministrada com OLYSIO™ .					
amiodarona disopiramida flecainida mexiletina propafenona quinidina	O uso concomitante de OLYSIO™ com estes antiarrítmicos pode resultar em aumentos leves das concentrações destes antiarrítmicos, apenas quando administrados por via oral, devido à inibição da CYP3A4 intestinal pelo simeprevir. Cautela é justificada e o monitoramento terapêutico destes antiarrítmicos é recomendado, se disponível, quando eles são coadministrados por via oral com OLYSIO™ .				
ANTICOAGULANTES					
varfarina ¹	10 mg	S-varfarina	↔ 1,00 (0,94-1,06)	↔ 1,04 (1,00-1,07)	NA
Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com varfarina. No entanto, é recomendável monitorar a Razão Normalizada Internacional (INR)					
ANTICONVULSIVANTES					
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	O uso concomitante de OLYSIO™ com carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína pode resultar em redução significativa das concentrações plasmáticas de simeprevir devido a forte indução da CYP3A por estes anticonvulsivantes. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO™ . A administração concomitante de OLYSIO™ com estes anticonvulsivantes não é recomendada.				
ANTIDEPRESSIVOS					
escitalopram ¹	10 mg, uma vez ao dia	escitalopram	↔ 1,03 (0,99-1,07)	↔ 1,00 (0,97-1,03)	↔ 1,00 (0,95-1,05)
		simeprevir	↓ 0,80 (0,71-0,89)	↓ 0,75 (0,68-0,83)	↓ 0,68 (0,59-0,79)
	O uso concomitante de OLYSIO™ com escitalopram resultou em diminuição das concentrações de simeprevir. Esta redução não é considerada clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando eles são administrados concomitantemente.				
ANTI-HISTAMÍNICOS					
astemizol terfenadina	O astemizol e a terfenadina têm potencial para arritmias cardíacas. O uso concomitante de OLYSIO™ com astemizol e terfenadina pode resultar em aumentos leves das concentrações destes anti-histamínicos devido à inibição da CYP3A4 intestinal pelo simeprevir. A administração concomitante de OLYSIO™ com astemizol ou terfenadina não é recomendada.				
ANTI-INFECCIOSOS					
Antibióticos macrolídeos (administração sistêmica)					
azitromicina	Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com azitromicina.				
eritromicina ¹	500 mg, 3 vezes	eritromicina	↑ 1,59	↑ 1,90	↑ 3,08

	ao dia	simeprevir	(1,23-2,05) ↑ 4,53 (3,91-5,25)	(1,53-2,36) ↑ 7,47 (6,41-8,70)	(2,54-3,73) ↑ 12,74 (10,19-15,93)
	O uso concomitante de OLYSIO™ com eritromicina resultou em aumento significativo das concentrações plasmáticas de eritromicina e de simeprevir devido à inibição da CYP3A4 e P-gp pela eritromicina e pelo simeprevir. A administração concomitante de OLYSIO™ com eritromicina sistêmica não é recomendada.				
claritromicina telitromicina	O uso concomitante de OLYSIO™ com claritromicina ou telitromicina pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à inibição da CYP3A por estes antibióticos. A administração concomitante de OLYSIO™ com claritromicina ou telitromicina não é recomendada.				
Antifúngicos (administração sistêmica)					
itraconazol cetoconazol posaconazol	O uso concomitante de OLYSIO™ com itraconazol, cetoconazol ou posaconazol sistêmicos pode resultar em aumento significativo das concentrações plasmáticas de simeprevir devido à forte inibição da CYP3A por estes antifúngicos. A administração concomitante de OLYSIO™ com itraconazol, cetoconazol ou posaconazol sistêmicos não é recomendada.				
fluconazol voriconazol	O uso concomitante de OLYSIO™ com fluconazol ou voriconazol sistêmico pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de simeprevir devido à inibição leve a moderada da CYP3A por estes antifúngicos. A administração concomitante de OLYSIO™ com fluconazol ou voriconazol sistêmico não é recomendada.				
Antimicobacterianos					
bedaquilina	Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com bedaquilina.				
rifampicina ^{1,2}	600 mg, uma vez ao dia	rifampicina	↔ 0,92 (0,80-1,07)	↔ 1,00 (0,93-1,08)	NA
		25-desacetil- rifampicina	↔ 1,08 (0,98-1,19)	↑ 1,24 (1,13-1,36)	NA
		simeprevir	↑ 1,31 (1,03-1,66)	↓ 0,52 (0,41-0,67)	↓ 0,08 (0,06-0,11)
	O uso concomitante de OLYSIO™ com rifampicina resultou em diminuição significativa das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à indução da CYP3A4 pela rifampicina. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO™ . A administração concomitante de OLYSIO™ com rifampicina não é recomendada.				
rifabutina rifapentina	O uso concomitante de OLYSIO™ com rifabutina ou rifapentina pode resultar em diminuição significativa das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à indução da CYP3A4 por estes antimicobacterianos. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO™ . A administração concomitante de OLYSIO™ com rifabutina ou rifapentina não é recomendada.				
ANTITUSSÍGENOS					
dextrometorfano (DXM) ¹	30 mg	DXM	↑ 1,21 (0,93-1,57)	↑ 1,08 (0,87-1,35)	NA
		dextrorfano	↔ 1,03 (0,93-1,15)	↔ 1,09 (1,03-1,15)	NA
	Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com dextrometorfano.				
BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO (administração oral)					
anlodipino bepridil diltiazem felodipino nicardipino nifedipino	O uso concomitante de OLYSIO™ com bloqueadores de canal de cálcio orais pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas dos bloqueadores de canal de cálcio devido à inibição da CYP3A4 e/ou da P-gp intestinal pelo simeprevir. Justifica-se cautela e o monitoramento clínico do paciente é recomendado quando OLYSIO™ é coadministrado com bloqueadores de canal de cálcio de uso oral.				

nisoldipino verapamil					
CORTICOSTEROIDES					
dexametasona sistêmica		O uso concomitante de OLYSIO™ com dexametasona sistêmica pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à indução moderada da CYP3A4 pela dexametasona. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO™ . A administração concomitante de OLYSIO™ com dexametasona sistêmica não é recomendada.			
budesonida fluticasona metilprednisolona prednisona		Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com budesonida, fluticasona, metilprednisolona ou prednisona.			
PRODUTOS GASTRINTESTINAIS					
Antiácidos					
hidróxido de alumínio ou de magnésio, carbonato de cálcio		Não é esperado que o uso concomitante de OLYSIO™ com antiácidos resulte em interação clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com antiácidos.			
Antagonistas de receptor H ₂					
cimetidina, nizatidina, ranitidina		Não é esperado que o uso concomitante de OLYSIO™ com antagonistas de receptor H ₂ resulte em interação clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com antagonistas de receptor H ₂ .			
Propulsores					
cisaprida		A cisaprida tem potencial para causar arritmias cardíacas. O uso concomitante de OLYSIO™ com cisaprida pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas da cisaprida devido à inibição da CYP3A4 intestinal pelo simeprevir. A administração concomitante de OLYSIO™ com cisaprida não é recomendada.			
Inibidores de bomba de prótons					
omeprazol ¹		40 mg	omeprazol	↑ 1,14 (0,93-1,39)	↑ 1,21 (1,00-1,46) NA
		O uso concomitante de OLYSIO™ com omeprazol resultou em aumento das concentrações plasmáticas de omeprazol. No entanto, não se espera que este aumento seja clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com omeprazol.			
Outros inibidores de bomba de prótons (dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol)		Não é esperado que o uso concomitante de OLYSIO™ com inibidores de bomba de prótons resulte em interação clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com inibidores de bomba de prótons.			
PRODUTOS PARA VHC					
Antivirais					
sofosbuvir ³		400 mg, uma vez ao dia	sofosbuvir	↑ 1,91 (1,26-2,90)	↑ 3,16 (2,25-4,44) NA
			GS-331007	↓ 0,69 (0,52-0,93)	↔ 1,09 (0,87-1,37) NA
			simeprevir	↔ 0,96 (0,71-1,30)	↔ 0,94 (0,67-1,33) NA
		O uso concomitante de OLYSIO™ com sofosbuvir resultou em aumento das concentrações plasmáticas do sofosbuvir, sem alteração na exposição do metabólito nucleotídeo GS-331007 ou do simeprevir. O aumento na exposição do sofosbuvir não é clinicamente relevante.			
daclatasvir ¹		60 mg, uma vez ao dia	daclatasvir	↑ 1,50 (1,39 – 1,62)	↑ 1,96 (1,84 – 2,10) ↑ 2,68 (2,42 – 2,98)
			simeprevir	↑ 1,39	↑ 1,44 ↑ 1,49

			(1,27 – 1,52)	(1,32 – 1,56)	(1,33 – 1,67)
	O uso concomitante de OLYSIO™ com daclatasvir resultou em aumento das concentrações plasmáticas de daclatasvir e simeprevir. Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando OLYSIO™ é coadministrado com daclatasvir.				
Medicamentos contendo ledipasvir ¹	30 mg, uma vez ao dia	ledipasvir	↑ 1,81 (1,69 – 2,94)	↑ 1,92 (1,77 – 2,07)	NA
		simeprevir	↑ 2,61 (2,34 – 2,86)	↑ 2,69 (2,44 – 2,96)	NA
	O uso concomitante de OLYSIO™ com ledipasvir resultou em aumento das concentrações plasmáticas de ledipasvir e simeprevir. Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando OLYSIO™ é coadministrado com medicamento contendo ledipasvir.				
PRODUTOS FITOTERÁPICOS					
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>)	O uso concomitante de OLYSIO™ com cardo mariano pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à inibição da CYP3A pelo cardo mariano. A administração concomitante de OLYSIO™ e Cardo mariano não é recomendada.				
Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	O uso concomitante de OLYSIO™ com produtos contendo a Erva de São João pode resultar em diminuição significativa das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à indução da CYP3A pela Erva de São João. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO™ . A administração concomitante de OLYSIO™ com produtos contendo a Erva de São João não é recomendada.				
PRODUTOS PARA HIV					
Medicamento contendo cobicistato	O uso concomitante de OLYSIO™ e medicamentos contendo cobicistato pode resultar em aumento significativo das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à forte inibição da CYP3A pelo cobicistato. A administração concomitante de OLYSIO™ com um medicamento contendo cobicistato não é recomendada.				
Antirretrovirais – antagonista de CCR5					
maraviroque	Não é esperado que o uso concomitante de OLYSIO™ com maraviroque resulte em interação clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando OLYSIO™ é coadministrado com maraviroque.				
Antirretrovirais –inibidor de integrase					
raltegravir ¹	400 mg, duas vezes ao dia	raltegravir	↔ 1,03 (0,78-1,36)	↑ 1,08 (0,85-1,38)	↑ 1,14 (0,97-1,36)
		simeprevir	↔ 0,93 (0,85-1,02)	↔ 0,89 (0,81-0,98)	↓ 0,86 (0,75-0,98)
	Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando OLYSIO™ é coadministrado com raltegravir.				
dolutegravir	Não é esperado que o uso concomitante de OLYSIO™ com dolutegravir resulte em interação clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com dolutegravir.				
Antirretroviral – inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN)					
efavirenz ¹	600 mg, uma vez ao dia	efavirenz	↔ 0,97 (0,89-1,06)	↔ 0,90 (0,85-0,95)	↔ 0,87 (0,81-0,93)
		simeprevir	↓ 0,49 (0,44-0,54)	↓ 0,29 (0,26-0,33)	↓ 0,09 (0,08-0,12)
	O uso concomitante de OLYSIO™ com efavirenz resultou em diminuição significativa das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à indução da CYP3A pelo efavirenz. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico de OLYSIO™ . A administração concomitante de OLYSIO™ com efavirenz não é recomendada.				
rilpivirina ¹	25 mg, uma vez ao dia	rilpivirina	↔ 1,04 (0,95-1,13)	↔ 1,12 (1,05-1,19)	↑ 1,25 (1,16-1,35)

		simeprevir	↑ 1,10 (0,97-1,26)	↔ 1,06 (0,94-1,19)	↔ 0,96 (0,83-1,11)
		Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando OLYSIO™ é coadministrado com rilpivirina.			
Outros ITRNN (delavirdina, etravirina, nevirapina)	O uso concomitante de OLYSIO™ com delavirdina, etravirina ou nevirapina pode resultar em alteração das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à inibição (delavirdina) ou indução (etravirina ou nevirapina) da CYP3A por estes medicamentos. A administração concomitante de OLYSIO™ com delavirdina, etravirina ou nevirapina não é recomendada.				
Antirretrovirais – inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos [ITRN(t)]					
fumarato de tenofovir desoproxila ¹	300 mg, uma vez ao dia	tenofovir	↑ 1,19 (1,10-1,30)	↔ 1,18 (1,13-1,24)	↑ 1,24 (1,15-1,33)
		simeprevir	↓ 0,85 (0,73-0,99)	↓ 0,86 (0,76-0,98)	↓ 0,93 (0,78-1,11)
		Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando OLYSIO™ é coadministrado com fumarato de tenofovir desoproxila.			
Outros ITRN (abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, zidovudina)	Não é esperado que o uso concomitante de OLYSIO™ com estes ITRN resulte em interação clinicamente relevante com base nas diferentes vias de eliminação para estes ITRN e simeprevir. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com estes ITRN.				
Antirretroviral – inibidores de protease (IP)					
darunavir/ritonavir ^{1,4}	800/100 mg, uma vez ao dia	darunavir	↔ 1,04 (0,99-1,10)	↑ 1,18 (1,11-1,25)	↑ 1,31 (1,13-1,52)
		simeprevir	↑ 1,79 (1,55-2,06)*	↑ 2,59 (2,15-3,11)*	↑ 4,58 (3,54-5,92)*
		O uso concomitante de OLYSIO™ com darunavir/ritonavir resultou em aumento das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à inibição da CYP3A pelo darunavir/ritonavir. A administração concomitante de OLYSIO™ com darunavir/ritonavir não é recomendada. *Nota: darunavir/ritonavir + 50 mg de simeprevir comparado com 150 mg de simeprevir apenas.			
ritonavir ^{1,2}	100 mg, duas vezes ao dia	simeprevir	↑ 4,70 (3,84-5,76)	↑ 7,18 (5,63-9,15)	↑ 14,35 (10,29-20,01)
		O uso concomitante de OLYSIO™ com ritonavir resultou em aumento significativo das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à forte inibição da CYP3A pelo ritonavir. A administração concomitante de OLYSIO™ com ritonavir não é recomendada.			
Outros IP do HIV potencializados ou não (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir	O uso concomitante de OLYSIO™ com IPs do HIV potencializados ou não com ritonavir pode resultar em alteração das concentrações plasmáticas do simeprevir devido à inibição ou indução da CYP3A por estes IPs do HIV. A administração concomitante de OLYSIO™ com qualquer IP do HIV, com ou sem ritonavir, não é recomendada.				
INIBIDORES DA HMG REDUTASE CoA					
rosuvastatina ¹	10 mg	rosuvastatina	↑ 3,17 (2,57-3,91)	↑ 2,81 (2,34-3,37)	NA
	O uso concomitante de OLYSIO™ com rosuvastatina resultou em aumento das concentrações plasmáticas da rosuvastatina devido à inibição do OATP1B1 pelo simeprevir. Titular a dose de rosuvastatina com cuidado e usar a menor dose necessária, mantendo o monitoramento da segurança quando ela for coadministrada com OLYSIO™ .				
pitavastatina pravastatina	O uso concomitante de OLYSIO™ com pitavastatina ou pravastatina pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de pitavastatina e pravastatina devido à				

	inibição do OATP1B1 pelo simeprevir. Titular a dose de pitavastatina e pravastatina com cuidado e usar a menor dose necessária, mantendo o monitoramento da segurança quando elas forem coadministradas com OLYSIO™ .				
atorvastatina ¹	40 mg	atorvastatina	↑ 1,70 (1,42-2,04)	↑ 2,12 (1,72-2,62)	NA
		2-hidróxi-atorvastatina	↑ 1,98 (1,70-2,31)	↑ 2,29 (2,08-2,52)	NA
	O uso concomitante de OLYSIO™ com atorvastatina resultou em aumento das concentrações plasmáticas da atorvastatina devido à inibição do OATP1B1 e/ou da CYP3A4 pelo simeprevir. Titular a dose de atorvastatina com cuidado e usar a menor dose necessária, mantendo o monitoramento da segurança quando ela for coadministrada com OLYSIO™ .				
sinvastatina ¹	40 mg	sinvastatina	↑ 1,46 (1,17-1,82)	↑ 1,51 (1,32-1,73)	NA
		sinvastatina ácida	↑ 3,03 (2,49-3,69)	↑ 1,88 (1,63-2,17)	NA
	O uso concomitante de OLYSIO™ com sinvastatina resultou em aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina devido à inibição do OATP1B1 e/ou da CYP3A4 pelo simeprevir. Titular a dose de sinvastatina com cuidado e usar a menor dose necessária, mantendo o monitoramento da segurança quando ela for coadministrada com OLYSIO™ .				
lovastatina	O uso concomitante de OLYSIO™ com lovastatina pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas da lovastatina devido à inibição do OATP1B1 e/ou da CYP3A4 pelo simeprevir. Titular a dose de lovastatina com cuidado e usar a menor dose necessária, mantendo o monitoramento da segurança quando ela for coadministrada com OLYSIO™ .				
fluvastatina	Não é esperado que o uso concomitante de OLYSIO™ com fluvastatina resulte em interação clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com fluvastatina.				
CONTRACEPTIVOS HORMONAIS					
etinilestradiol ¹ noretisterona ¹	0,035 mg, uma vez ao dia	etinilestradiol	↑ 1,18 (1,09-1,27)	↔ 1,12 (1,05-1,20)	↔ 1,00 (0,89-1,13)
	1 mg, uma vez ao dia	noretisterona	↔ 1,06 (0,99-1,14)	↔ 1,15 (1,08-1,22)	↑ 1,24 (1,13-1,35)
	Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com contraceptivos a base de estrogênio e/ou progestogênio. Devido aos efeitos teratogênicos e/ou embriocidas significativos com a ribavirina, dois métodos contraceptivos eficazes devem ser usados durante o tratamento com ribavirina.				
IMUNOSSUPRESSORES					
ciclosporina	100 mg	ciclosporina ¹	↑ 1,16 (1,07-1,26)	↑ 1,19 (1,13-1,26)	NA
	Dose individualizada para o paciente ⁵	simeprevir ⁶	↑ 4,74 (3,12-7,18)	↑ 5,81 (3,56-9,48)	NA
	O uso concomitante de OLYSIO™ com ciclosporina resultou em aumento significativo das concentrações plasmáticas de simeprevir devido à inibição de OATP1B1, P-gp e CYP3A pela ciclosporina. A coadministração de OLYSIO™ com ciclosporina não é recomendada.				
tacrolimo	2 mg	tacrolimo	↓ 0,76 (0,65-0,90)	↓ 0,83 (0,59-1,16)	NA
	Dose individualizada para o paciente ⁵	simeprevir ⁷	↑ 1,79 (1,22-2,62)	↑ 1,85 (1,18-2,91)	NA

	O uso concomitante de OLYSIO™ com tacrolimo resultou em aumento das concentrações plasmáticas de simeprevir devido à inibição de OATP1B1. Este aumento não é considerado clinicamente relevante. Não é necessário ajustar a dose de nenhum dos medicamentos quando OLYSIO™ é coadministrado com tacrolimo. É recomendado monitorar as concentrações do tacrolimo no sangue.				
sirolimo	O uso concomitante de OLYSIO™ e sirolimo pode resultar em leve aumento ou diminuição das concentrações plasmáticas de sirolimo. É recomendado monitorar as concentrações do sirolimo no sangue.				
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
metadona ⁸	30-150 mg, uma vez ao dia, dose individualizada	R(-)-metadona	↔ 1,03 (0,97-1,09)	↔ 0,99 (0,91-1,09)	↔ 1,02 (0,93-1,12)
	Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com metadona.				
buprenorfina naloxona	Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com buprenorfina ou naloxona.				
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)					
sildenafil tadalafila vardenafila	O uso concomitante de OLYSIO™ e inibidores da PDE-5 pode resultar em aumento leve das concentrações dos inibidores da PDE-5 devido à inibição da CYP3A4 intestinal pelo simeprevir. Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com doses de sildenafil, vardenafila ou tadalafila indicadas para o tratamento da disfunção erétil. Pode ser necessário ajustar a dose do inibidor da PDE-5 quando OLYSIO™ é coadministrado com sildenafil ou tadalafila administradas cronicamente nas doses usadas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Considere iniciar o tratamento com a menor dose do inibidor da PDE-5 e aumentar a dose conforme a necessidade, com monitoramento clínico apropriado.				
SEDATIVOS / ANSIOLÍTICOS					
midazolam ¹	0,075 mg/kg oral	midazolam	↑ 1,31 (1,19-1,45)	↑ 1,45 (1,35-1,57)	NA
	0,025 mg/kg intravenoso		↓ 0,78 (0,52-1,17)	↑ 1,10 (0,95-1,26)	NA
	O uso concomitante de OLYSIO™ e midazolam por via oral resultou em aumento das concentrações plasmáticas do midazolam devido à inibição leve da CYP3A4 intestinal pelo simeprevir. As concentrações plasmáticas do midazolam não foram afetadas quando ele foi administrado por via intravenosa, pois o simeprevir não inibe a CYP3A4 hepática. Justifica-se cautela quando este medicamento de índice terapêutico estreito é coadministrado com OLYSIO™ por via oral.				
triazolam	O uso concomitante de OLYSIO™ e triazolam por via oral pode resultar em aumento leve das concentrações do midazolam devido à inibição da CYP3A4 intestinal pelo simeprevir. Justifica-se cautela quando este medicamento de índice terapêutico estreito é coadministrado com OLYSIO™ por via oral.				
ESTIMULANTES					
metilfenidato	Não é necessário ajustar a dose quando OLYSIO™ é coadministrado com metilfenidato.				

A direção da flecha (↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração) para cada parâmetro farmacocinético é baseado no intervalo de confiança de 90% da razão da média geométrica situado dentro (↔), abaixo (↓) ou acima (↑) do intervalo de 0,80-1,25.

¹ A interação entre **OLYSIO™** e o medicamento foi avaliada em um estudo de farmacocinética em adultos saudáveis. Todas as outras interações apresentadas são previstas.

² Este estudo de interação foi realizado com uma dose maior que a dose recomendada de **OLYSIO™** para avaliar o efeito máximo no medicamento coadministrado. A recomendação posológica é aplicável para a dose recomendada de 150 mg de **OLYSIO™** uma vez ao dia.

³ Comparação baseada em controles de históricos. A interação entre simeprevir e o medicamento foi avaliada em um subestudo de farmacocinética dentro de um estudo de fase 2 em 22 pacientes infectados pelo VHC. A segurança e eficácia de simeprevir + sofosbuvir não foram estabelecidas em estudos clínicos fase III.

⁴ Neste estudo de interação a dose de **OLYSIO™** foi 50 mg quando coadministrado em combinação com darunavir/ritonavir comparada a 150 mg no grupo de tratamento com **OLYSIO™** isolado.

⁵ Dose do paciente individualizada a critério do médico, de acordo com a prática clínica local.

⁶ Comparação baseada nos controles históricos. Dados interinos de um estudo de fase 2 em 9 pacientes infectados pelo VHC após transplante de fígado.

⁷ Comparação baseada nos controles históricos. Dados interinos de um estudo de fase 2 em 11 pacientes infectados pelo VHC após transplante de fígado.

⁸ A interação entre **OLYSIO™** e o medicamento foi avaliada em um estudo de farmacocinética em adultos dependentes de opioides em tratamento de manutenção estável com metadona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **OLYSIO™** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

As cápsulas duras de **OLYSIO™** são brancas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OLYSIO™ não deve ser administrado isolado, mas sim associado a outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica.

Consulte a posologia dos medicamentos usados concomitantemente com **OLYSIO™** nas respectivas bulas.

Posologia – Adultos (≥ 18 anos)

A dose recomendada de **OLYSIO™** é 150 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas, administrada com a refeição.

Os medicamentos recomendados para coadministração e a duração do tratamento para o tratamento combinado com **OLYSIO™** estão na Tabela 15.

A duração do tratamento depende da resposta do paciente ao tratamento e de suas características basais.

Tabela 15: Medicamentos coadministrados e duração do tratamento recomendados para o tratamento associado ao **OLYSIO™**

População de pacientes	Histórico de tratamento	Esquema e Duração do Tratamento
OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina		
Pacientes com ou sem cirrose, monoinfectados por VHC genótipo 1 ou 4	Virgens de tratamento ou com recidiva anterior ¹	12 semanas de OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina seguido por 12 semanas adicionais de alfapecinterferona e ribavirina (duração total do tratamento de 24 semanas) ²
Pacientes com ou sem cirrose monoinfectados por VHC genótipo 1 ou 4	Não respondedores a terapia prévia ³ (incluindo aqueles com resposta parcial e resposta nula)	12 semanas de OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina seguido por 36 semanas adicionais de alfapecinterferona e ribavirina (duração total do tratamento de 48 semanas) ²
Pacientes coinfectados por VHC genótipo 1/ HIV-1, sem cirrose	Virgens de tratamento ou com recidiva anterior ¹	12 semanas de OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina seguido por 12 semanas adicionais de alfapecinterferona e ribavirina (duração total do tratamento de 24 semanas) ²
Pacientes coinfectados por VHC genótipo 1/ HIV-1,	Não respondedores a terapia prévia ³ (incluindo aqueles com resposta parcial e resposta nula), ou com cirrose (independente do histórico de tratamento)	12 semanas de OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina seguido por 36 semanas adicionais de alfapecinterferona e ribavirina (duração total do tratamento de 48 semanas) ²
OLYSIO™ associado ao sofosbuvir		
Pacientes com VHC genótipo 1, com ou sem cirrose, sem infecção por HIV	Virgens de tratamento, com recidiva anterior e sem resposta anterior ³ (incluindo aqueles com resposta parcial e resposta nula)	12 semanas de OLYSIO™ + sofosbuvir (com ou sem ribavirina) ^{4,5}
¹ Recidiva após tratamento anterior com interferona (peguilada ou não-peguilada), com ou sem ribavirina. ² Duração recomendada do tratamento desde que o paciente não preencha uma regra de interrupção do tratamento (ver Tabela 16). ³ Sem resposta após tratamento anterior com interferona (peguilada ou não-peguilada), com ou sem ribavirina. ⁴ Nenhuma regra de interrupção se aplica à combinação de OLYSIO™ com sofosbuvir. ⁵ OLYSIO™ com sofosbuvir deve ser usado apenas por pacientes intolerantes ou ineligíveis a terapia com alfapecinterferona ou quando outra terapia não esteja disponível.-A ribavirina pode ser utilizada baseada em avaliação clínica individual e uma duração de tratamento mais longa (até 24 semanas) de OLYSIO™ com sofosbuvir (com ou sem ribavirina) deve ser considerada baseada em características individuais (ver itens “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”; “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”; “9. REAÇÕES ADVERSAS”). A segurança e a eficácia de OLYSIO™ + sofosbuvir estão sendo estabelecidas em estudo clínico fase III (Optimist-1 e Optimist-2).		

Veja as regras para a interrupção do tratamento em pacientes que estão recebendo **OLYSIO™** associado à alfapecinterferona e ribavirina na Tabela 16.

Interrupção do tratamento em pacientes com resposta virológica inadequada durante o tratamento

- Uso com alfapecinterferona e ribavirina

É improvável que os pacientes com resposta virológica inadequada durante o tratamento alcancem uma resposta virológica sustentada (RVS). Portanto, a interrupção do tratamento é recomendada nestes pacientes.

Os limites de RNA VHC que determinam a interrupção do tratamento (isto é, as regras para interrupção do tratamento) em pacientes recebendo **OLYSIO™** associado à alfapecinterferona e ribavirina são apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16: Regras para a interrupção do tratamento em pacientes com resposta virológica inadequada durante o tratamento, que estão recebendo OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina

RNA VHC	Ação
4ª semana de tratamento: ≥ 25 UI/mL	Interromper OLYSIO™ , alfapecinterferona e ribavirina
12ª semana de tratamento: ≥ 25 UI/mL ¹	Interromper alfapecinterferona e ribavirina (o tratamento com OLYSIO™ é completado na 12ª semana)
24ª semana de tratamento: ≥ 25 UI/mL ¹	Interromper a alfapecinterferona e a ribavirina

¹ É recomendável reavaliar o RNA VHC no caso de RNA VHC ≥ 25 UI/mL após nível anterior não detectável para confirmar os níveis de RNA VHC antes de interromper o tratamento da hepatite C.

Uso com sofosbuvir

Não foram observadas falhas virológicas durante o tratamento em pacientes recebendo **OLYSIO™** associado ao sofosbuvir. Portanto, as regras para interrupção do tratamento não se aplicam ao tratamento combinado de **OLYSIO™** e sofosbuvir.

Ajuste da dose ou interrupção do tratamento com OLYSIO™

Para evitar a falha do tratamento, a dose de **OLYSIO™** não deve ser reduzida ou interrompida. Se o tratamento com **OLYSIO™** for descontinuado devido a reações adversas ou resposta virológica não adequada, o tratamento com **OLYSIO™** não deve ser reiniciado.

Ajuste da dose ou interrupção do tratamento com outros medicamentos usados em combinação com OLYSIO™ para o tratamento da hepatite C crônica

Se reações adversas potencialmente relacionadas aos outros medicamentos usados em combinação com **OLYSIO™** para o tratamento da hepatite C crônica exigirem o ajuste da dose ou a interrupção do(s) medicamento(s), consulte as instruções nas respectivas bulas.

Se algum dos outros medicamentos usados em combinação com **OLYSIO™** para o tratamento da hepatite C crônica for descontinuado permanentemente por qualquer razão, a descontinuação de **OLYSIO™** deve ser considerada. **OLYSIO™** não deve ser administrado isoladamente.

Dose esquecida

Se houver esquecimento de uma dose de **OLYSIO™** e o paciente se lembrar dentro de 12 horas após o horário usual da administração, a dose esquecida deve ser administrada o quanto antes com alimento e, então, a próxima dose de **OLYSIO™** deve ser tomada no horário habitual. Se o esquecimento ultrapassar 12 horas, a dose esquecida não deve ser tomada e a próxima dose deve ser administrada no horário normal programado.

Populações especiais

- **Pacientes pediátricos** (idade inferior a 18 anos): a segurança e a eficácia de **OLYSIO™** não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

- **Pacientes idosos** (idade acima de 65 anos): os dados de segurança e eficácia de **OLYSIO™** em pacientes com mais de 65 anos de idade são limitados. Não é necessário ajustar a dose de **OLYSIO™** em pacientes idosos.

- **Pacientes com comprometimento renal:** não é necessário ajustar a dose de **OLYSIO™** em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa. A segurança e a eficácia de **OLYSIO™** não foram estudadas em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C com insuficiência renal severa (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min) ou doença renal terminal, incluindo pacientes que necessitam de diálise. O simeprevir tem ligação alta às proteínas plasmáticas e, portanto, não é provável que a diálise resulte em remoção significativa do simeprevir. Consulte as recomendações de uso dos medicamentos usados em combinação com **OLYSIO™** para pacientes com comprometimento renal nas respectivas bulas.

- **Pacientes com comprometimento hepático:** não é necessário ajustar a dose de **OLYSIO™** em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh Classe A ou B). Não se pode recomendar uma dose para pacientes com insuficiência hepática severa (Child-Pugh Classe C). A segurança e a eficácia de **OLYSIO™** não foram estudadas em pacientes infectados pelo VHC com comprometimento hepático moderado ou severa (Child-Pugh Classe B ou C).

Consulte as bulas dos medicamentos usados em combinação **OLYSIO™** quanto ao uso em pacientes com comprometimento hepático. A combinação com alfapeginterferona é contraindicada em pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh Classe B ou C).

Raça

Considerando os dados limitados, os potenciais riscos e benefícios de **OLYSIO™** 150 mg devem ser avaliados com cuidado antes do uso em pacientes do Leste Asiático.

Infecção concomitante pelo vírus tipo 1 da imunodeficiência humana (HIV-1) e VHC

Não é necessário ajustar a dose de **OLYSIO™** em pacientes com infecção concomitante pelo VHC e pelo HIV-1.

OLYSIO™ associado à alfapecinterferona e ribavirina: pacientes com infecção concomitante por VHC/HIV-1, independente do histórico de tratamento anterior para o VHC, devem ser tratados da mesma forma que os pacientes com infecção apenas pelo VHC, exceto os pacientes com infecção concomitante e cirrose que devem receber 36 semanas de tratamento com alfapecinterferona e ribavirina após completar 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™**, alfapecinterferona e ribavirina (duração total do tratamento de 48 semanas).

Para informações sobre interações com agentes antirretrovirais veja o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”.

Administração

OLYSIO™ deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia com a refeição. O tipo de alimento não afeta a exposição ao simeprevir. A cápsula deve ser deglutida inteira.

OLYSIO™ deve ser usado em combinação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C. Portanto, consulte a bula destes medicamentos usados em combinação com **OLYSIO™**, quanto às instruções específicas de dosagem.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

OLYSIO™ deve ser administrado em combinação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica. Consulte as informações relativas às reações adversas destes medicamentos nas respectivas bulas.

As reações adversas são apresentadas ao longo desta seção. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de simeprevir, com base na avaliação abrangente da informação disponível de eventos adversos. Uma relação causal com simeprevir não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Uso com alfapecinterferona e ribavirina

O perfil global de segurança de **OLYSIO™** em combinação com alfapecinterferona e ribavirina em pacientes com infecção pelo VHC genótipo 1 que eram virgens de tratamento ou que falharam ao tratamento anterior com interferona, com ou sem ribavirina, é baseado nos dados agrupados de dois estudos clínicos de fase 2 (Estudos C205 e C206) e três estudos clínicos de fase 3 (Estudos C208, C216 e HPC3007). Os dados agrupados dos estudos de fase 2 e fase 3 incluíram 1486 pacientes que receberam **OLYSIO™** em combinação com alfapecinterferona e ribavirina (924 dos quais deveriam receber 150 mg de **OLYSIO™** uma vez ao dia durante 12 semanas) e 540 pacientes que receberam placebo com alfapecinterferona e ribavirina.

A Tabela 17 apresenta uma lista de reações adversas de severidade pelo menos moderada (\geq Grau 2) relatadas em pacientes durante as 12 semanas de tratamento com 150 mg de **OLYSIO™** uma vez ao dia ou placebo, em combinação com alfapecinterferona e ribavirina, nos estudos de fase 3 agrupados (estudos C208, C216 e HPC3007). As reações adversas estão listadas por classe de sistema orgânico (SOC) e frequência. Não foram identificadas reações adversas adicionais em outros estudos clínicos.

Nos dados de segurança agrupados da fase 3, a maioria das reações adversas relatadas durante 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™** eram de grau 1 ou 2. Reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em 2,8% dos pacientes recebendo **OLYSIO™** com alfapecinterferona e ribavirina versus 0,5% dos pacientes recebendo placebo com alfapecinterferona e ribavirina. Reações adversas graves foram relatadas em 0,3% dos pacientes tratados com **OLYSIO™** e em nenhum dos pacientes recebendo placebo com alfapecinterferona e ribavirina. A descontinuação de **OLYSIO™** ou placebo devido a reações adversas ocorreu em 0,9% e 0,3% dos pacientes recebendo **OLYSIO™** com alfapecinterferona e ribavirina e pacientes recebendo placebo com alfapecinterferona e ribavirina, respectivamente.

O perfil de segurança de **OLYSIO™** é comparável entre pacientes com infecção pelo VHC genótipo 4 (N=107) e genótipo 1.

Tabela 17: Reações adversas de severidade pelo menos moderada (graus 2 a 4¹) relatadas em pacientes adultos com infecção por VHC genótipo 1 (Estudos de fase 3 agrupados C208, C216 e HPC3007; primeiras 12 semanas de tratamento; análise da intenção de tratar)

Classe de sistema orgânico, Termo agrupado	OLYSIO™ + alfapecinterferona e ribavirina N=781 n(%)	Placebo + alfapecinterferona e ribavirina N=397 n(%)
Distúrbios gastrointestinais		
Constipação ²	2 (0,3%)	2 (0,5%)
Distúrbios hepatobiliares		
Aumento da bilirrubina no sangue ³	42 (5,4%)	9(2,3%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Rash ⁴	59 (7,6%)	15 (3,8%)
Prurido ⁵	24 (3,1%)	3 (0,8%)
Reação de fotossensibilidade ⁶	6 (0,8%)	0 (0,0%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Dispneia	11 (1,4%)	3 (0,8%)

¹ De acordo com a escala de graduação da toxicidade da OMS;

² O termo agrupado “constipação” incluiu o termo preferido constipação;

³ O termo agrupado “aumento da bilirrubina no sangue” incluiu os termos preferidos aumento da bilirrubina conjugada, aumento da bilirrubina no sangue, aumento da bilirrubina não conjugada e hiperbilirrubinemia;

⁴ O termo agrupado “rash” incluiu os termos preferidos bolha, erupção medicamentosa, eritema, eritema de pálpebra, rash esfoliativo, eritema generalizado, mácula, eritema palmar, pápula, pitíriase rosácea, erupção polimórfica à luz, rash, rash eritematoso, rash folicular, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash morbiliforme, rash papular, rash pruriginoso, rash pustular, eritema escrotal, esfoliação da pele, irritação da pele, reação de pele, rash tóxico, eritema umbilical e rash vasculítico;

⁵ O termo agrupado “prurido” incluiu os termos preferidos prurido palpebral, prurigo, prurido e prurido generalizado;

⁶ O termo agrupado “reação de fotossensibilidade” incluiu os termos preferidos fotodermatose, reação de fotossensibilidade, dermatite solar e queimadura do sol.

Rash e prurido

Durante as 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™** foram observados rash e prurido em 21,8% e 21,9% dos pacientes tratados com **OLYSIO™** comparados a 16,6% e 14,6% em pacientes tratados com placebo, alfapecinterferona e ribavirina, respectivamente (todos os graus; fase 3 agrupada). Nos pacientes tratados com **OLYSIO™**, a maioria dos eventos de rash e prurido era de severidade leve ou moderada (grau 1 ou grau 2). Rash e prurido de grau 3 ocorreram em 0,5% e 0,1% dos pacientes tratados com **OLYSIO™**, respectivamente. Não houve relatos de rash ou prurido de grau 4. A descontinuação de **OLYSIO™** devido a ocorrência de rash ou prurido ocorreu em 0,8% e 0,1% dos pacientes tratados com **OLYSIO™**, comparado a 0,3% e nenhum paciente tratado com placebo, alfapecinterferona e ribavirina, respectivamente.

Dispneia

Durante 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™**, foi relatada dispneia em 12% dos pacientes tratados, comparado com 8% dos pacientes tratados com placebo (todos os graus; estudos de fase 3 agrupados). Todos os eventos de dispneia relatados nos pacientes tratados com **OLYSIO™** foram de severidade leve ou moderada (Grau 1 ou 2). Não houve relatos de eventos de dispneia Graus 3 ou 4 e nenhum paciente descontinuou o tratamento com **OLYSIO™** devido à dispneia. Sessenta e um por cento (61%) dos eventos de dispneia ocorreram nas primeiras 4 semanas de tratamento com **OLYSIO™**.

Aumento da bilirrubina no sangue

Durante as 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™**, “aumento da bilirrubina no sangue” foi relatado em 7,4% dos pacientes tratados com **OLYSIO™** comparado a 2,8% dos pacientes tratados com placebo, alfapecinterferona e ribavirina (todos os graus; fase 3 agrupada). “Aumento da bilirrubina no sangue” de grau 3 ou 4 foi relatado em 2% e 0,3% dos pacientes tratados com **OLYSIO™**, respectivamente (estudos de fase 3 agrupados). A descontinuação de **OLYSIO™** devido a “aumento da bilirrubina no sangue” foi rara (0,1%; n=1).

Os aumentos na bilirrubina direta e indireta foram principalmente leves ou moderados e reversíveis. Em geral, os aumentos da bilirrubina não estavam associados com elevação das transaminases hepáticas e são atribuídos à redução da eliminação da bilirrubina relacionada com a inibição dos transportadores OATP1B1 e MRP2 dos hepatócitos pelo simeprevir. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes.

Reações de fotossensibilidade

Durante as 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™** foram relatadas reações de fotossensibilidade em 4,7% dos pacientes tratados com **OLYSIO™** comparado a 0,8% dos pacientes tratados com placebo, alfapecinterferona e ribavirina (todos os graus; fase 3 agrupada). A maioria das reações de fotossensibilidade em pacientes tratados com **OLYSIO™** foi de severidade leve ou moderada (grau 1 ou grau 2). 0,1% dos pacientes tratados com **OLYSIO™** experimentaram reações de fotossensibilidade de grau 3. Não houve relatos de reações de fotossensibilidade de grau 4. Nenhum dos pacientes descontinuou o tratamento devido a reações de fotossensibilidade.

Anormalidades de laboratório

Não houve diferença na hemoglobina, neutrófilos ou plaquetas entre ambos os grupos de tratamento. São fornecidas na Tabela 18 as anormalidades de laboratório resultantes do tratamento que foram observadas em incidência maior nos pacientes tratados com **OLYSIO™** do que nos pacientes tratados com placebo, alfapéginterferona e ribavirina.

Tabela 18: Anormalidades de laboratório resultantes do tratamento (Graus 1 a 4 de pior toxicidade da OMS) observadas em maior incidência nos pacientes tratados com OLYSIO™ (estudos de fase 3 agrupados C208, C216 e HPC3007; primeiras 12 semanas de tratamento; análise de intenção de tratar)

Parâmetro de laboratório	Intervalo de toxicidade da OMS	OLYSIO™ + alfapéginterferona e ribavirina N=781 n(%)	placebo + alfapéginterferona e ribavirina N=397 n(%)
Químico			
Fosfatase alcalina			
Grau 1	$\geq 1,25$ a $\leq 2,50$ x ULN	26 (3,3%)	5 (1,3%)
Grau 2	$> 2,50$ a $\leq 5,00$ x ULN	1 (0,1%)	0 (0%)
Hiperbilirrubinemia			
Grau 1	$\geq 1,1$ a $\leq 1,5$ x ULN	208 (26,7%)	61 (15,4%)
Grau 2	$> 1,5$ a $\leq 2,5$ x ULN	143 (18,3%)	36 (9,1%)
Grau 3	$> 2,5$ a $\leq 5,0$ x ULN	32 (4,1%)	6 (1,5%)
Grau 4	$> 5,0$ x ULN	3 (0,4%)	0 (0%)

ULN = limite superior do normal

Não foram observadas alterações de grau 3 ou 4 na fosfatase alcalina.

Uso com sofosbuvir

No estudo HPC2002, os eventos adversos mais comuns ($> 10\%$) relatados durante 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™** associado ao sofosbuvir sem ribavirina foram fadiga (25%), cefaleia (21%), náusea (21%), insônia (14%) e prurido (11%).

Outros eventos adversos de interesse selecionados (termos agrupados), relatados durante 12 semanas de tratamento com **OLYSIO™** foram rash (11% em pacientes recebendo **OLYSIO™** associado ao sofosbuvir versus 20% em pacientes recebendo **OLYSIO™** associado ao sofosbuvir e ribavirina), anemia (0% versus 13%, respectivamente), reações de fotossensibilidade (7% versus 6%, respectivamente) e aumento da bilirrubina (0% versus 9%, respectivamente).

Informação adicional para populações especiais

- Pacientes coinfectados com HIV-1

O perfil de segurança de **OLYSIO™** associado à alfapéginterferona e ribavirina é comparável em pacientes com infecção por VHC genótipo 1 com (N=106) e sem coinfeção por HIV-1.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

A experiência com ingestão de dose excessiva de **OLYSIO™** em humanos é limitada. Em geral, **OLYSIO™** foi bem tolerado quando administrado em doses únicas de até 600 mg ou doses diárias de até 400 mg durante 5 dias em indivíduos adultos saudáveis e 200 mg uma vez ao dia durante 4 semanas em pacientes adultos com VHC.

Tratamento

Não há antídoto específico para a superdose de **OLYSIO™**. No evento de uma superdose, recomenda-se empregar as medidas de suporte habituais e observação do estado clínico do paciente.

O simeprevir apresenta alta ligação às proteínas e, portanto, a diálise não resultará em remoção significativa do simeprevir.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236. 3409

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A., Latina -Itália.

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154,
São José dos Campos – SP
CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC 0800 7011851
www.janssen.com.br

™ Marca de Ind. e Com.

Venda sob prescrição médica.

CCDS0115
VPS02



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2015	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	06/04/2015	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Cápsulas duras em blíster com 28 cápsulas
N/A	N/A	N/A	24/09/2013	0812493/13-7	Registro Eletrônico de Medicamento Novo	11/03/2015	Nova Bula	VP/VPS	Cápsulas duras em blíster com 28 cápsulas