

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OLYSIO 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Simeprevir-Natrium entsprechend 150 mg Simeprevir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 78,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Weißer Gelatine-Kapsel mit einer Länge von ca. 22 mm und dem Aufdruck "TMC435 150" in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Für die Hepatitis-C-Virus (HCV)-genotypspezifische Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit OLYSIO soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der CHC eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Es wird empfohlen, einmal täglich eine Kapsel OLYSIO 150 mg zusammen mit Nahrung einzunehmen.

OLYSIO muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung der CHC vorgesehen sind, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn eine Kombinationstherapie mit OLYSIO und Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1a-Patienten erwogen wird, sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen von Viren mit NS3-Q80K-Polymorphismus getestet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel (im Folgenden Fachinformationen genannt) für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel sind zu beachten.

Die für die Kombinationstherapie mit OLYSIO empfohlenen Arzneimittel und die Behandlungsdauer sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer bei einer Kombinationstherapie aus OLYSIO und Sofosbuvir bei HCV-Genotyp-1- oder -4-Patienten mit oder ohne Ribavirin

Patientengruppe	Behandlungsdauer
Patienten ohne Zirrhose	12 Wochen OLYSIO + Sofosbuvir
Patienten mit Zirrhose ¹	24 Wochen OLYSIO + Sofosbuvir oder 12 Wochen OLYSIO + Sofosbuvir + Ribavirin ² 12 Wochen OLYSIO + Sofosbuvir (ohne Ribavirin) können bei Patienten mit nachfolgenden Wiederbehandlungsoptionen in Betracht gezogen werden, für die das Risiko einer klinischen Progression der Erkrankung als niedrig erachtet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

¹ Bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit Zirrhose, kann ein Nachweis auf das Vorhandensein des Q80K-Polymorphismus vor Beginn der Therapie mit OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

² Die tägliche Dosis an Ribavirin ist gewichtsabhängig (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg) und ist in 2 Dosen aufgeteilt und oral mit Nahrung einzunehmen; dazu sollte auch die Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) von Ribavirin beachtet werden.

Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer bei einer Kombinationstherapie aus OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin¹ bei HCV-Genotyp-1- oder -4

Patientengruppe	Behandlungsdauer
Therapienaive Patienten und vorherige Relapser ²	
mit oder ohne Zirrhose und ohne HIV-Koinfektion	24 Wochen ³ Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa + Ribavirin.
ohne Zirrhose aber mit HIV-Koinfektion	
mit Zirrhose und mit HIV-Koinfektion	48 Wochen ³ Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa + Ribavirin.
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder ²)	
mit oder ohne Zirrhose und mit oder ohne HIV-Koinfektion	48 Wochen ³ Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa + Ribavirin.

¹ Wird eine Kombinationstherapie aus OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a erwogen, soll vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf einen NS3-Q80K-Polymorphismus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

² Nach vorheriger Behandlung mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert), mit oder ohne Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).

³ Empfohlene Behandlungsdauer unter der Voraussetzung, dass der Patient keine der Abbruchregeln (siehe Tabelle 3) erfüllt.

Für die auf den HCV-RNA-Konzentrationen in Woche 4, 12 und 24 basierenden Abbruchregeln für Patienten, die eine Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten, siehe Tabelle 3.

Therapieabbruch bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen

OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir

Für die Kombination von OLYSIO mit Sofosbuvir sind keine virologischen Abbruchregeln der Behandlung etabliert.

OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Da es unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen unter der Behandlung ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR) erreichen, wird bei diesen Patienten ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Die Bestimmungsgrenzen der HCV-RNA-Konzentrationen, die einen Behandlungsabbruch herbeiführen (d. h. die Abbruchkriterien) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Abbruchregeln bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

HCV-RNA	Vorgehen
Behandlungswoche 4: ≥ 25 I.E./ml	OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen
Behandlungswoche 12: ≥ 25 I.E./ml ¹	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen (die Behandlung mit OLYSIO ist in Woche 12 abgeschlossen)
Behandlungswoche 24: ≥ 25 I.E./ml ¹	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen

¹ Vor Absetzen der HCV-Behandlung wird eine erneute Bestimmung der HCV-RNA empfohlen, falls die HCV-RNA ≥ 25 I.E./ml nach vorher nicht nachweisbarer HCV-RNA beträgt.

Dosisanpassung oder Unterbrechung der OLYSIO-Behandlung

Um einem Therapieversagen vorzubeugen, darf weder die Dosis von OLYSIO reduziert noch die Behandlung mit OLYSIO unterbrochen werden. Bei Abbruch der Behandlung mit OLYSIO wegen Nebenwirkungen oder inadäquatem virologischem Ansprechen, darf die Behandlung mit OLYSIO nicht wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit Arzneimitteln, die in Kombination mit OLYSIO zur Therapie der CHC angewendet werden

Falls Nebenwirkungen, möglicherweise verursacht durch Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit diesem oder diesen Arzneimittel(n) erfordern, sind die Anweisungen in der Fachinformation für das betreffende Arzneimittel zu beachten.

Falls andere Arzneimittel in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, aus irgendeinem Grund dauerhaft abgesetzt werden, muss auch OLYSIO abgesetzt werden.

Wenn Ribavirin der Kombination von Olysio und Sofosbuvir hinzugefügt wurde und Ribavirin abgesetzt werden muss, kann die Behandlung mit Olysio und Sofosbuvir ohne Ribavirin fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Vergessene Einnahme

Wurde eine Einnahme von OLYSIO innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO sobald wie möglich zusammen mit Nahrung einnehmen. Die nächste Dosis von OLYSIO ist dann zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.

Wurde die Einnahme von OLYSIO für mehr als 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO nicht mehr einnehmen, sondern die nächste Dosis von OLYSIO zusammen mit Nahrung zum nächsten üblichen Zeitpunkt einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten über 65 Jahre und keine Daten hierzu bei Patienten über 75 Jahre vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung wurden erhöhte Simeprevir-Expositionen beobachtet. OLYSIO wurde bei Patienten mit HCV-Infektion und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) oder mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, nicht untersucht. Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Exposition nicht auszuschließen ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind auch die Fachinformationen für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel zu beachten.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich. Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) wird OLYSIO nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ethnische Zugehörigkeit

Eine Dosisanpassung aufgrund einer ethnischen Zugehörigkeit ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

HCV/HIV-1(humanes Immundefizienzvirus Typ 1)-Koinfektion

Bei Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir: HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten sollten genau so lange wie HCV-monoinfizierte Patienten behandelt werden.

OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin: HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten sollten genauso lange wie HCV-monoinfizierte Patienten behandelt werden. Eine Ausnahme sind koinfizierte Patienten mit Zirrhose. Diese sollten nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin eine 36-wöchige Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten (Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen).

Bezüglich relevanter Wechselwirkungen mit antiretroviralen Wirkstoffen sind die Abschnitte 4.4 und 4.5 zu beachten.

Art der Anwendung

OLYSIO muss einmal täglich zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapsel ist im Ganzen zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Die Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei Patienten mit den HCV-Genotypen 2, 3, 5 oder 6 nicht untersucht. OLYSIO sollte deshalb nicht bei diesen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

OLYSIO darf nicht als Monotherapie, sondern muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung der CHC vorgesehen sind, verordnet werden.

Vor Beginn einer Therapie sind die Fachinformationen der gemeinsam mit OLYSIO verordneten Arzneimittel zu beachten. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für diese Arzneimittel gelten auch bei ihrer Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Klinische Daten zur Anwendung von OLYSIO bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit einem HCV-NS3-4A-Proteaseinhibitor liegen nicht vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

Hepatische Dekompensation und Leberversagen

Es wurden nach Markteinführung bei Patienten, die mit OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin und in Kombination mit Sofosbuvir behandelt wurden, Fälle von hepatischer Dekompensation und Leberversagen, einschließlich Todesfälle, berichtet. Obwohl eine Kausalität vor dem Hintergrund einer fortgeschrittenen Lebererkrankung schwer zu ermitteln ist, kann ein potentielles Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb sollte bei Patienten mit einem hohen Risiko für hepatische Dekompensation oder Leberversagen die Leberfunktion vor und falls klinisch angezeigt, während der OLYSIO-Kombinationstherapie überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) wird OLYSIO nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von Bradykardie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir und Amiodaron beobachtet. Der Mechanismus ist nicht bekannt.

Die Fälle sind potentiell lebensbedrohlich, weshalb Amiodaron bei Patienten unter einer Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir nur angewendet werden sollte, wenn andere antiarrhythmische Behandlungen nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Sollte die gemeinsame Anwendung mit Amiodaron als notwendig erachtet werden, wird empfohlen, die Patienten zu Beginn der Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir engmaschig zu überwachen. Patienten mit einem hohen Risiko für Bradyarrhythmie sollten kontinuierlich für 48 Stunden in einer angemessenen klinischen Umgebung überwacht werden.

Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von Amiodaron sollte auch bei Patienten, die Amiodaron innerhalb der letzten Monate abgesetzt haben und bei denen eine Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir begonnen werden soll, eine angemessene Überwachung erfolgen.

Alle Patienten, die eine Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne andere Arzneimittel, die die Herzfrequenz herabsetzen, erhalten, müssen vor den Symptomen der Bradykardie und des Herzblocks gewarnt werden. Sie müssen angewiesen werden, bei deren Auftreten dringend ärztlichen Rat einzuholen.

Voruntersuchung auf einen NS3-Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion

OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir

Bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit Zirrhose ist vor Beginn einer Kombinationstherapie aus OLYSIO und Sofosbuvir eine Testung auf einen NS3-Q80K-Polymorphismus zu erwägen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten ohne Zirrhose war die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir bei der empfohlenen Behandlungsdauer von 12 Wochen nicht durch einen NS3-Q80K-Polymorphismus beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.1).

OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a mit NS3-Q80K-Polymorphismus bei Therapiebeginn deutlich geringer als bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a ohne

Q80K-Polymorphismus (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird ein Screening auf Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a dringend empfohlen, wenn eine Therapie mit OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin geplant wird. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und nachgewiesenem Q80K-Polymorphismus oder Nichtdurchführbarkeit des Screenings ist eine Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen.

Gemeinsame Anwendung mit anderen direkt wirkenden antiviralen HCV-Arzneimitteln

OLYSIO sollte nur zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß den verfügbaren Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Daten zu einer gemeinsamen Anwendung von OLYSIO mit Telaprevir oder Boceprevir liegen nicht vor. Da bei diesen HCV-Proteaseinhibitoren mit einer Kreuzresistenz gerechnet werden muss, wird eine gemeinsame Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In klinischen Studien waren bei Patienten, die auf Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin randomisiert waren, die SVR12-Raten numerisch niedriger und viraler Durchbruch sowie viraler Relapse häufiger als bei Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Schwangerschaft und Kontrazeption

OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Die Gegenanzeigen und Warnhinweise bezüglich Schwangerschaft und Kontrazeption für die gemeinsam angewendeten Arzneimittel gelten auch für ihre Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Ribavirin kann Fehlbildungen bis hin zum Tod des Fetus verursachen. Daher muss äußerst sorgfältig darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Photosensitivität

Photosensitivitätsreaktionen, von denen manche zu Hospitalisierung führten, wurden bei Kombinationsbehandlung mit OLYSIO beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen vor dem Risiko von Photosensitivitätsreaktionen gewarnt und auf die Bedeutung der Anwendung geeigneter Sonnenschutzmaßnahmen, wie Tragen von schützender Kleidung und Nutzung von Sonnencreme, während der Behandlung mit OLYSIO hingewiesen werden. Patienten sollen während der Behandlung mit OLYSIO die Sonnenlichtexposition soweit wie möglich begrenzen und die Benutzung von Bräunungsgeräten vermeiden. Bei Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten bis zum Abklingen der Reaktionen überwacht werden.

Hautausschlag

Hautausschlag wurde bei Kombinationsbehandlungen mit OLYSIO beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Hautausschlag sollten auf eine mögliche Progression hin überwacht werden, einschließlich auf Anzeichen einer Schleimhautbeteiligung oder auf systemische Symptome. Bei schwerem Hautausschlag müssen OLYSIO und andere gemeinsam verabreichte Arzneimittel zur Behandlung der CHC abgesetzt und die Patienten bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden.

Laboruntersuchungen während der Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

Die HCV-RNA-Konzentrationen sollten in Woche 4 und 12 sowie bei klinischer Indikation kontrolliert werden (siehe auch Leitlinien zur Behandlungsdauer und Abbruchregeln, Abschnitt 4.2). Zur Bestimmung der HCV-RNA-Konzentrationen während der Behandlung wird der Einsatz eines empfindlichen quantitativen HCV-RNA-Assays empfohlen.

Bezüglich erforderlicher Laboruntersuchungen einschließlich Hämatologie, klinischer Chemie (einschließlich Leberenzyme und Bilirubin) und Schwangerschaftstests vor, während und nach der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin sind die jeweiligen Fachinformationen zu beachten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) mäßig oder stark induzieren oder hemmen, wird nicht empfohlen, da dies zu signifikant niedrigeren oder höheren Simeprevir-Expositionen führen könnte.

Bezüglich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ist Abschnitt 4.5 zu beachten.

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich.

Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Patienten nach Organtransplantation

Eine gemeinsame Anwendung von OLYSIO und Ciclosporin wird nicht empfohlen, weil dies zu einer signifikant höheren Simeprevir-Exposition führt (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil der OLYSIO-Kapseln

OLYSIO-Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Simeprevir-Verfügbarkeit beeinflussen

Das hauptsächlich an der Biotransformation von Simeprevir beteiligte Enzym ist CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Über CYP3A4 können klinisch relevante Effekte durch andere Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Simeprevir auftreten. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöhen, während die gemeinsame Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant reduzieren und zum Verlust der Wirksamkeit führen kann (siehe Tabelle 4). Deshalb wird die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die CYP3A4 mäßig oder stark induzieren oder hemmen, nicht empfohlen.

Die Aufnahme von Simeprevir in die Leberzelle wird durch OATP1B1/3 vermittelt.

OATP1B1/3-Inhibitoren wie Eltrombopag oder Gemfibrozil können zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Simeprevir führen.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Simeprevir beeinflusst werden

Simeprevir bewirkt eine leichte Hemmung der CYP1A2- und der intestinalen CYP3A4-Aktivität, während es die hepatische CYP3A4-Aktivität nicht beeinflusst. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann die Plasmakonzentrationen solcher Arzneimittel erhöhen (siehe Tabelle 4). Simeprevir hat *in vivo* keinen Einfluss auf CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Simeprevir hemmt die OATP1B1/3-, P-gp- und BCRP-Transporter. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Arzneimitteln, die Substrate der OATP1B1/3-, P-gp- und BCRP-Transporter sind, kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen solcher Arzneimittel führen (siehe Tabelle 4).

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit OLYSIO verändern kann, wird eine engmaschige Überwachung der INR-Werte empfohlen.

Wechselwirkungstabelle

Nachgewiesene und auf theoretischer Basis ermittelte Wechselwirkungen zwischen Simeprevir und ausgewählten Arzneimitteln sind in Tabelle 4 aufgelistet (angegeben sind die 90%-Konfidenzintervalle (90%-KI) der Verhältnisse der Kleinstquadrat-Mittelwerte (*least square mean ratios*), Anstieg ist als “↑”, Abnahme als “↓”, keine Änderung als “↔” dargestellt). Sofern nicht anders angegeben, wurden die Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit der empfohlenen Dosis von 150 mg Simeprevir einmal täglich durchgeführt.

Tabelle 4: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dosisempfehlung

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen <i>Least Square Mean Ratios (90%-KI)</i>	Empfehlung für die gemeinsame Anwendung
ANALEPTIKUM		
Coffein 150 mg	Coffein AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ Coffein C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ Coffein C _{min} nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin 0,25 mg	Digoxin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ Digoxin C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ Digoxin C _{min} nicht untersucht (Hemmung des P-gp-Transporters)	Die Digoxin-Spiegel sollten überwacht werden und Grundlage für die Anpassung der Digoxin-Dosis sein, um die gewünschte klinische Wirkung zu erreichen.
Amiodaron	Nicht untersucht. Bei oraler Anwendung von Amiodaron sind geringe Anstiege der Amiodaron-Konzentrationen zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms) Infolge der Hemmung von CYP3A4 durch Amiodaron kann es zu einem geringfügigen Anstieg der Simeprevir-Konzentrationen kommen.	<i>Behandlungsschema ohne Sofosbuvir:</i> Vorsicht ist geboten und bei oraler Anwendung werden ein therapeutisches Drug-Monitoring für Amiodaron und/oder ein klinisches Monitoring (EKG usw.) empfohlen. <i>Behandlungsschema mit Sofosbuvir:</i> Anwendung nur, wenn keine Alternative möglich ist. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, wenn dieses Arzneimittel mit OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Geringe Anstiege der Konzentrationen dieser Antiarrhythmika sind zu erwarten, wenn diese Arzneimittel oral angewendet werden. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Bei gemeinsamer Anwendung mit diesen Antiarrhythmika ist Vorsicht geboten, und bei oraler Anwendung werden ein therapeutisches Drug-Monitoring und/oder ein klinisches Monitoring (EKG usw.) empfohlen.

ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten	Warfarin 10 mg: S-Warfarin AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-Warfarin C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-Warfarin C _{min} nicht untersucht	Obwohl keine Veränderungen in der Pharmakokinetik von Warfarin erwartet werden, wird eine engmaschige Überwachung des INR-Werts im Zusammenhang mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf möglichen Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit OLYSIO.
ANTIPILEPTIKA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke CYP3A4-Induktion)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit diesen Antiepileptika anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram 10 mg einmal täglich	Escitalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ Escitalopram C _{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ Escitalopram C _{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ Simeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ Simeprevir C _{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ Simeprevir C _{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIHISTAMINIKA		
Astemizol Terfenadin	Nicht untersucht. Astemizol und Terfenadin können Herzrhythmusstörungen auslösen. Geringe Konzentrationsanstiege dieser Antihistaminika sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Astemizol oder Terfenadin anzuwenden.
ANTIINFEKTIVA		
Antibiotika – Makrolide (systemische Anwendung)		
Azithromycin	Nicht untersucht. Aufgrund des Eliminationsweges von Azithromycin sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und Simeprevir zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Erythromycin 500 mg dreimal täglich	Erythromycin AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ Erythromycin C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ Erythromycin C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ Simeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ Simeprevir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ Simeprevir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (Hemmung des CYP3A4-Enzyms und des P-gp-Transporters sowohl durch Erythromycin als auch durch Simeprevir)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Erythromycin anzuwenden.

Clarithromycin Telithromycin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Clarithromycin oder Telithromycin anzuwenden.
Antimykotika (systemische Anwendung)		
Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol	Nicht untersucht. Signifikante Anstiege der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Itraconazol, Ketoconazol oder Posaconazol anzuwenden.
Fluconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Signifikante Anstiege der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (leichte bis mäßige Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Fluconazol oder Voriconazol anzuwenden.
Substanzen gegen Mykobakterien		
Bedaquilin	Nicht untersucht. Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Rifampicin ¹ 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ Rifampicin C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ Rifampicin C _{min} nicht untersucht 25-Desacetyl-Rifampicin AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-Desacetyl-Rifampicin C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin C _{min} nicht untersucht Simeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ Simeprevir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ Simeprevir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Rifampicin anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
Rifabutin Rifapentin	Nicht untersucht. Signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Rifabutin oder Rifapentin anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
ANTITUSSIVA		
Dextromethorphan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nicht untersucht Dextrophan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ Dextrophan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ Dextrophan C _{min} nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CALCIUMKANALBLOCKER (orale Anwendung)		
Amlodipin Bepidil Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von oral angewendeten Calciumkanalblockern sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms und des P-gp-Transporters) Aufgrund der leichten Hemmung von CYP3A4 durch Amlodipin bzw. der mäßigen Hemmung von CYP3A4 durch Diltiazem und Verapamil können erhöhte Simeprevir-Konzentrationen auftreten.	Vorsicht ist geboten, und bei oraler Anwendung dieser Calciumkanalblocker wird eine klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
GLUCOCORTICOIDE		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Verminderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (mäßige Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Dexamethason anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
Budesonid Fluticason Methylprednisolon Prednison	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
GASTROINTESTINALE ARZNEIMITTEL		
Antazida		
Aluminium- oder Magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
H₂-Rezeptorantagonisten		
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Prokinetika		
Cisaprid	Nicht untersucht. Cisaprid kann Herzrhythmusstörungen verursachen. Erhöhte Konzentrationen von Cisaprid sind möglich. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Cisaprid anzuwenden.
Protonenpumpenhemmer		
Omeprazol 40 mg	Omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ Omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ Omeprazol C _{min} nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

HCV-ARZNEIMITTEL		
Antiviral		
Daclatasvir 60 mg einmal täglich	Daclatasvir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ Daclatasvir C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ Daclatasvir C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ Simeprevir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ Simeprevir C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ Simeprevir C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Es ist keine Dosisanpassung von Daclatasvir oder OLYSIO erforderlich.
Ledipasvir ² 90 mg einmal täglich	Ledipasvir AUC 1,75 (1,56-1,96) ↑ Ledipasvir C _{max} 1,64 (1,45-1,86) ↑ Ledipasvir C _{min} 1,74 (1,55-1,97) ↑ Simeprevir AUC 3,05 (2,43-3,84) ↑ Simeprevir C _{max} 2,34 (1,95-2,81) ↑ Simeprevir C _{min} 4,69 (3,40-6,47) ↑	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit einem Arzneimittel anzuwenden, das Ledipasvir enthält.
Sofosbuvir ³ 400 mg einmal täglich	Sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ Sofosbuvir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ Sofosbuvir C _{min} nicht untersucht GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} nicht untersucht Simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ Simeprevir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ Simeprevir C _{min} nicht untersucht	Der in der pharmakokinetischen Teilstudie beobachtete Anstieg der Sofosbuvir-Verfügbarkeit ist klinisch nicht relevant.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Mariendistel (<i>Silybum marianum</i>)	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Mariendistelpräparaten anzuwenden.
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Arzneimitteln anzuwenden, die Johanniskraut enthalten, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
HIV-ARZNEIMITTEL		
Antiretroviral – CCR5-Antagonist		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Wenn OLYSIO zusammen mit Maraviroc angewendet wird, ist bei keinem der beiden Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.
Antiretroviral – Integraseinhibitor		
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	Raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ Raltegravir C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ Raltegravir C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ Simeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ Simeprevir C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ Simeprevir C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Dolutegravir	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Antiretroviral – Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ Efavirenz C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ Efavirenz C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ Simeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ Simeprevir C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ Simeprevir C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Efavirenz anzuwenden, da eine gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen könnte.
Rilpivirin 25 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ Rilpivirin C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ Rilpivirin C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ Simeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ Simeprevir C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ Simeprevir C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere NNRTIs (Delavirdin, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht. Veränderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (CYP3A4-Enzyminduktion [Etravirin oder Nevirapin] oder -hemmung [Delavirdin])	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Delavirdin, Etravirin oder Nevirapin anzuwenden.
Antiretroviral – Nukleosidale- oder Nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (N(t)RTIs)		
Tenofovir-Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich	Tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ Tenofovir C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ Tenofovir C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ Simeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ Simeprevir C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ Simeprevir C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere NRTIs (Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin)	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Antiretroviral – Proteaseinhibitoren (PIs)		
Darunavir/Ritonavir ⁴ 800/100 mg einmal täglich	Darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ Darunavir C _{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ Darunavir C _{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ Ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ Ritonavir C _{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ Ritonavir C _{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ Simeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* Simeprevir C _{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* Simeprevir C _{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * Darunavir/Ritonavir + 50 mg Simeprevir im Vergleich zu 150 mg Simeprevir allein. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Darunavir/Ritonavir anzuwenden.
Ritonavir ¹ 100 mg zweimal täglich	Simeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ Simeprevir C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ Simeprevir C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Ritonavir anzuwenden.

Andere Ritonavir-geboosterte oder nicht-geboosterte HIV-PIs (Atazanavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Nicht untersucht. Veränderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion oder Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit irgendeinem HIV-PI mit oder ohne Ritonavir anzuwenden.
Cobicistat-haltige Arzneimittel	Nicht untersucht. Signifikante Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Cobicistat-haltigen Arzneimitteln anzuwenden.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Rosuvastatin 10 mg	Rosuvastatin AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ Rosuvastatin C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ Rosuvastatin C _{min} nicht untersucht (Hemmung der OATP1B1/3- und BCRP-Transporter)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Rosuvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Pitavastatin Pravastatin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pitavastatin und Pravastatin sind zu erwarten. (Hemmung der OATP1B1/3-Transporter)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Pitavastatin- und Pravastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Atorvastatin 40 mg	Atorvastatin AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ Atorvastatin C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ Atorvastatin C _{min} nicht untersucht 2-OH-Atorvastatin AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-Atorvastatin C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-Atorvastatin C _{min} nicht untersucht (Hemmung der OATP1B1/3-Transporter und/oder des CYP3A4-Enzyms) Aufgrund der Hemmung von OATP1B1 durch Atorvastatin kann es zu erhöhten Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Atorvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Simvastatin 40 mg	Simvastatin AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ Simvastatin C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ Simvastatin C _{min} nicht untersucht Simvastatinsäure AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ Simvastatinsäure C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ Simvastatinsäure C _{min} nicht untersucht (Hemmung des OATP1B1-Transporters und/oder des CYP3A4-Enzyms)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Simvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.

Lovastatin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin sind zu erwarten. (Hemmung des OATP1B1-Transporters und/oder des CYP3A4-Enzyms)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Lovastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Fluvastatin	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol und Norethisteron 0,035 mg einmal täglich/ 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ Ethinylestradiol C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ Ethinylestradiol C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ Norethisteron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ Norethisteron C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ Norethisteron C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin 100 mg Individuell für den Patienten festzulegende Dosis ⁵	Ciclosporin AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ Ciclosporin C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ Ciclosporin C _{min} nicht untersucht Simeprevir AUC 5,68 (3,58-9,00) ↑ ⁶ Simeprevir C _{max} 4,53 (3,05-6,74) ↑ ⁶ Simeprevir C _{min} nicht untersucht ⁶ (Hemmung von OATP1B1/3, P-gp und CYP3A durch Ciclosporin)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Ciclosporin anzuwenden.
Tacrolimus 2 mg Individuell für den Patienten festzulegende Dosis ⁵	Tacrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ Tacrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ Tacrolimus C _{min} nicht untersucht Simeprevir AUC 1,90 (1,37-2,63) ↑ ⁷ Simeprevir C _{max} 1,85 (1,40-2,46) ↑ ⁷ Simeprevir C _{min} nicht untersucht ⁷ (Hemmung von OATP1B1 durch Tacrolimus)	Wenn OLYSIO zusammen mit Tacrolimus angewendet wird, ist bei keinem der beiden Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung der Blutkonzentrationen von Tacrolimus wird empfohlen.
Sirolimus	Nicht untersucht. Es kann zu leicht erhöhten oder leicht verminderten Plasmakonzentrationen von Sirolimus kommen.	Eine Überwachung der Blutkonzentrationen von Sirolimus wird empfohlen.
NARKOANALGETIKA		
Methadon ⁸ 30-150 mg einmal täglich, individuell festzulegende Dosis	R(-)-Methadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-)-Methadon C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-)-Methadon C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Buprenorphin Naloxon	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

PHOSPHODIESTERASE-5-HEMMER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nicht untersucht. Es kann zu leicht erhöhten Konzentrationen der PDE-5-Hemmer kommen. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms) Aufgrund der leichten Hemmung von OATP1B1 durch Sildenafil kann es zu geringen Erhöhungen der Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn OLYSIO zusammen mit Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, in Dosen die zur Behandlung der erektilen Dysfunktion indiziert sind, angewendet wird. Eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers kann erforderlich sein, wenn OLYSIO zusammen mit Sildenafil oder Tadalafil angewendet wird, die als Dauertherapie zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie angewendet werden. Es sollte erwogen werden, mit der niedrigsten Dosis des PDE-5-Hemmers zu beginnen und diesen nach Bedarf unter geeigneter klinischer Überwachung zu erhöhen.
SEDATIVA/ANXIOLYTIKA		
Midazolam <i>Oral:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenös:</i> 0,025 mg/kg	<i>Oral:</i> Midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ Midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ Midazolam C _{min} nicht untersucht <i>Intravenös:</i> Midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ Midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ Midazolam C _{min} nicht untersucht (leichte Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Die Plasmakonzentrationen von Midazolam waren bei intravenöser Verabreichung nicht verändert, da Simeprevir das hepatische CYP3A4 nicht hemmt. Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite peroral zusammen mit OLYSIO angewendet wird.
Triazolam (oral)	Nicht untersucht. Geringe Erhöhungen der Konzentrationen von Triazolam sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite peroral zusammen mit OLYSIO angewendet wird.

STIMULANZIEN		
Methylphenidat	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Pfeilrichtung (\uparrow = Anstieg, \downarrow = Abnahme, \leftrightarrow = keine Änderung) für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90%-Konfidenzintervall des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte, das innerhalb (\leftrightarrow), unter (\downarrow) oder über (\uparrow) dem 0,80-1,25-Bereich liegt.

- ¹ Diese Interaktionsstudie wurde mit einer höheren als der für Simeprevir empfohlenen Dosis durchgeführt, um die Maximalwirkung des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels zu bestimmen. Die Dosisempfehlung gilt für die empfohlene Dosis von 150 mg Simeprevir einmal täglich.
 - ² Die Wechselwirkung zwischen Simeprevir und dem Arzneimittel wurde in einer pharmakokinetischen Phase-II-Studie mit 20 HCV-infizierten Patienten evaluiert.
 - ³ Auf historischen Kontrollen basierender Vergleich. Die Wechselwirkung zwischen Simeprevir und dem Arzneimittel wurde in einer pharmakokinetischen Teilstudie im Rahmen einer Phase-II-Studie mit 22 HCV-infizierten Patienten evaluiert.
 - ⁴ Die Simeprevir-Dosis in dieser Interaktionsstudie betrug 50 mg bei Anwendung in Kombination mit Darunavir/Ritonavir, dagegen 150 mg in der nur mit Simeprevir behandelten Gruppe.
 - ⁵ Es liegt im Ermessen des Arztes, die individuelle Dosis des Patienten entsprechend den lokalen Leitlinien festzulegen.
 - ⁶ Auf historischen Kontrollen basierender Vergleich. Daten einer Phase-II-Studie mit 9 HCV-infizierten lebertransplantierten Patienten.
 - ⁷ Auf historischen Kontrollen basierender Vergleich. Daten einer Phase-II-Studie mit 11 HCV-infizierten lebertransplantierten Patienten.
 - ⁸ Die Wechselwirkung zwischen Simeprevir und dem Arzneimittel wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon-Substitutionstherapie evaluiert.
- * Ketoconazol: weitere ATC-Klassifikation steht noch aus.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien mit Simeprevir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da OLYSIO zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC angewendet werden muss, gelten die Gegenanzeigen und Warnhinweise für diese Arzneimittel auch bei ihrer Anwendung in Kombination mit OLYSIO (siehe Abschnitt 4.3).

Bei allen gegenüber Ribavirin exponierten Tierspezies wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen nachgewiesen. Daher muss äußerst sorgfältig darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner sowie Patienten und ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung mit Ribavirin und für den in der Fachinformation für Ribavirin angegebenen Zeitraum nach Abschluss der Behandlung mit Ribavirin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simeprevir oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Verabreichung an säugende Ratten wurde Simeprevir aufgrund der Ausscheidung von Simeprevir über die Milch im Plasma gesäugter Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit OLYSIO verzichtet werden soll/die Behandlung mit OLYSIO zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Simeprevir auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

OLYSIO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Kombination von OLYSIO mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Zu den möglichen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind auch die Fachinformationen für diese gemeinsam angewendeten Arzneimittel zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Simeprevir basiert auf Daten von 580 HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten, die Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhalten hatten (gepoolte Daten aus der klinischen Phase-II-Studie HPC2002 und den klinischen Phase-III-Studien HPC3017 und HPC3018) und 1.486 HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten, die Simeprevir (oder Placebo) in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten hatten (gepoolte Daten aus den klinischen Phase-II-Studien C205 und C206 und den klinischen Phase-III-Studien C208, C216 und HPC3007).

Das Sicherheitsprofil von Simeprevir ist bei Patienten mit HCV-Genotyp-4- und HCV-Genotyp-1-Infektion vergleichbar, unabhängig davon, ob es in Kombination mit Sofosbuvir oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegeben wurde.

Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir

Das Sicherheitsprofil von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit oder ohne Zirrhose basiert auf gepoolten Daten aus der Phase-II-Studie HPC2002 und den Phase-III-Studien HPC3017 und HPC3018. In diese waren 472 Patienten eingeschlossen, die Simeprevir mit Sofosbuvir ohne Ribavirin erhielten (155, 286 bzw. 31 Patienten wurden 8, 12 bzw. 24 Wochen lang behandelt) und 108 Patienten, die Simeprevir mit Sofosbuvir und Ribavirin erhielten (jeweils 54 Patienten wurden 12 oder 24 Wochen lang behandelt).

Die meisten der berichteten Nebenwirkungen hatten den Schweregrad 1. Nebenwirkungen mit Schweregrad 2 oder 3 wurden bei 3,5% (n = 10) bzw. 0,3% (n = 1) der Patienten, die Simeprevir mit Sofosbuvir 12 Wochen lang erhalten hatten, berichtet. Grad-4-Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Bei Patienten, die Simeprevir mit Sofosbuvir 24 Wochen lang erhalten hatten, wurden keine Grad-2- oder -3-Nebenwirkungen berichtet. Ein Patient (3,2%) hatte eine Grad-4-Nebenwirkung („erhöhtes Serumbilirubin“). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 5\%$ nach 12 oder 24 Behandlungswochen) waren Hautausschlag, Pruritus, Obstipation und Photosensitivitätsreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Patient in der 12-Wochen-Behandlungsgruppe (0,3%) und keiner der Patienten in der 24-Wochen-Behandlungsgruppe brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Das Sicherheitsprofil von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion basiert auf gepoolten Daten aus den Phase-II- und Phase-III-Studien C205, C206, C208, C216 und HPC3007. In diese waren 924 Patienten eingeschlossen, die 12 Wochen lang einmal täglich Simeprevir 150 mg erhielten und 540 Patienten, die Placebo mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten.

In den gepoolten Phase-III-Sicherheitsdaten war die Mehrzahl der berichteten Nebenwirkungen mit Simeprevir während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir von Schweregrad 1 bis 2. Über Nebenwirkungen von Schweregrad 3 oder 4 wurde bei 3,1% der Patienten berichtet, die Simeprevir

zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten im Vergleich zu 0,5% der Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 0,3% der mit Simeprevir-behandelten Patienten berichtet (hiervon 2 Ereignisse mit stationär behandlungsbedürftiger Photosensitivitätsreaktion), dagegen bei keinem der Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten.

In den ersten 12 Behandlungswochen waren die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 5\%$) Nausea, Hautausschlag, Pruritus, Dyspnoe, Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blut und Photosensitivitätsreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Behandlung bei 0,9% der Patienten, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, abgebrochen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin, die bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion berichtet wurden, sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit geordnet aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 5: Unter Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir oder unter Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin¹ ermittelte Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse Häufigkeits- kategorie	Simeprevir + Sofosbuvir		Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 781
	12 Wochen N = 286	24 Wochen N = 31	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>			
sehr häufig			Dyspnoe*
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
sehr häufig			Übelkeit
häufig	Obstipation	Obstipation	Obstipation
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>			
häufig	Serumbilirubin erhöht*	Serumbilirubin erhöht*	Serumbilirubin erhöht*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>			
sehr häufig		Hautausschlag*	Hautausschlag*, Pruritus*
häufig	Hautausschlag*, Pruritus*, Photosensitivitätsreaktion*	Hautausschlag*, Photosensitivitätsreaktion*	Photosensitivitäts- reaktion*

¹ Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir: gepoolte Studien HPC2002, HPC3017 und HPC3018 (12 Behandlungswochen) oder Studie HPC2002 (24 Behandlungswochen); Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin: gepoolte Phase-III-Studien C208, C216 und HPC3007 (erste 12 Behandlungswochen).

* Weitere Einzelheiten siehe unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hautausschlag und Pruritus

Bei den mit Simeprevir behandelten Patienten waren die meisten Ereignisse mit Hautausschlag und Pruritus von leichtem oder mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder 2).

Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir: über Hautausschlag und Pruritus wurde bei 8,0% bzw. 8,4% der Patienten, die eine 12-wöchige Behandlung erhielten, verglichen mit 12,9% und 3,2% der Patienten, die eine 24-wöchige Behandlung erhielten, berichtet (alle Grade). Grad-3-Hautausschlag wurde bei einem Patienten berichtet (0,3%; 12-Wochen-Behandlungsgruppe), was zu einem Behandlungsabbruch führte. Bei keinem Patienten trat ein Grad-4-Hautausschlag auf. Keiner der Patienten hatte einen Grad-3- oder -4-Pruritus. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von Pruritus ab.

In der Studie HPC2002 wurde Hautausschlag (Gruppenterminus) bei 10,7% der Patienten, die 12 Wochen Simeprevir und Sofosbuvir ohne Ribavirin im Vergleich zu 20,4% der Patienten, die 12 Wochen Simeprevir und Sofosbuvir mit Ribavirin erhielten, berichtet.

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin: Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurde über Hautausschlag und Pruritus bei 21,8% bzw. 21,9% der mit Simeprevir behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 16,6% bzw. 14,6% der mit Placebo behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Ein Grad-3-Hautausschlag oder -Pruritus trat bei 0,5% bzw. 0,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten auf. Wegen Hautausschlag oder Pruritus wurde Simeprevir bei 0,8% bzw. 0,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten abgesetzt, dagegen bei 0,3% bzw. bei 0% der mit Placebo behandelten Patienten.

Erhöhte Serumbilirubinwerte

Erhöhungen des direkten und indirekten Bilirubins wurden bei Patienten, die mit Simeprevir behandelt wurden, berichtet. Sie waren meist von leichtem oder mittlerem Schweregrad. Bilirubinerhöhungen waren im Allgemeinen nicht mit Erhöhungen der Lebertransaminasenaktivität und der Bilirubinwerte verbunden und normalisierten sich nach Behandlungsende.

Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir: „Erhöhtes Serumbilirubin“ wurde bei 1,0% der Patienten, die eine 12-wöchige Behandlung im Vergleich zu 3,2% der Patienten, die eine 24-wöchige Behandlung erhielten, berichtet (alle Grade). „Erhöhtes Serumbilirubin“ Grad 2 wurde bei einem Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlung (0,3%) berichtet. Grad-3-Ereignisse wurden nicht berichtet. Ein Patient (3,2%), der eine 24-wöchige Behandlung erhielt, hatte ein Grad-4-Ereignis „erhöhtes Serumbilirubin“. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von „erhöhtes Serumbilirubin“ ab.

In der HPC2002-Studie wurde von erhöhtem Bilirubin bei 0% der Patienten, die 12 Wochen Simeprevir und Sofosbuvir ohne Ribavirin im Vergleich zu 9,3% der Patienten, die 12 Wochen Simeprevir und Sofosbuvir mit Ribavirin einnahmen, berichtet.

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin: Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurde „erhöhtes Serumbilirubin“ bei 7,4% der mit Simeprevir behandelten Patienten berichtet, dagegen bei 2,8% der mit Placebo behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Bei 2% bzw. 0,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten wurde über „erhöhtes Serumbilirubin“ Grad 3 bzw. 4 berichtet (gepoolte Phase-III-Studien). Aufgrund von „erhöhtes Serumbilirubin“ wurde Simeprevir nur selten abgesetzt (0,1%; n = 1).

Photosensitivitätsreaktionen

Nach Markteinführung wurden Photosensitivitätsreaktionen, von denen manche zu Hospitalisierung führten, bei Kombinationsbehandlung mit OLYSIO beobachtet.

Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir: In klinischen Studien wurden Photosensitivitätsreaktionen bei 3,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten mit 12-wöchiger Behandlungsdauer berichtet, dagegen bei 6,5% der Patienten mit 24-wöchiger Behandlungsdauer (alle Grade). Die meisten Photosensitivitätsreaktionen waren von leichtem Schweregrad (Grad 1). Grad-2-Photosensitivitätsreaktionen wurden bei 2 Patienten (0,7%) mit 12-wöchiger Behandlungsdauer berichtet. Grad-3- oder -4-Photosensitivitätsreaktionen wurden nicht berichtet und keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von Photosensitivitätsreaktionen ab.

In der Studie HPC2002, wurden Photosensitivitätsreaktionen (Gruppenterminus) bei 7,1% der Patienten, die 12 Wochen Simeprevir und Sofosbuvir ohne Ribavirin im Vergleich zu 5,6% der Patienten, die 12 Wochen Simeprevir und Sofosbuvir mit Ribavirin einnahmen, berichtet.

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin: In klinischen Studien wurden während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurden Photosensitivitätsreaktionen bei 4,7% der mit Simeprevir behandelten Patienten beobachtet, dagegen bei 0,8% der mit Placebo behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Die meisten Photosensitivitätsreaktionen

bei den mit Simeprevir behandelten Patienten waren von leichtem oder mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder Grad 2); bei 0,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten traten schwerwiegende Reaktionen auf, die eine stationäre Behandlung erforderten (siehe Abschnitt 4.4).

Dyspnoe

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin: Während der ersten 12 Behandlungswochen mit Simeprevir wurde eine Dyspnoe bei 11,8% der mit Simeprevir behandelten Patienten angegeben, dagegen bei 7,6% der mit Placebo behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Es wurden nur Ereignisse vom Schweregrad 1 und 2 beobachtet, keines dieser Ereignisse führte zum Absetzen eines der Studienarzneimittel. Bei Patienten > 45 Jahre wurde eine Dyspnoe bei 16,4% der mit Simeprevir behandelten Patienten angegeben, im Vergleich zu 9,1% der mit Placebo behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien).

Herzrhythmusstörungen

Fälle von Bradykardie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir und Amiodaron beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Laborwertveränderungen

Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir

Behandlungsbedingte Laborwertveränderungen der Amylase und Lipase wurden bei Patienten beobachtet, die mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir behandelt wurden (Tabelle 6). Die Erhöhungen der Amylase und Lipase waren vorübergehend und meist von leichtem bis mittleren Schweregrad. Die Amylase und Lipaseerhöhungen waren nicht mit Pankreatitis assoziiert.

Tabelle 6: Behandlungsbedingte Laborwertveränderungen von Amylase und Lipase bei Patienten, die 12 oder 24 Wochen lang Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir erhalten hatten (12 Wochen: gepoolte Studien HPC2002, HPC3017 und HPC3018; 24 Wochen: Studie HPC2002)

Laborparameter	WHO-Toxizitätsbereich ¹	12 Wochen Simeprevir + Sofosbuvir N = 286 n (%)	24 Wochen Simeprevir + Sofosbuvir N = 31 n (%)
Klinische Chemie			
Amylase			
Grad 1	≥ 1,1 bis ≤ 1,5 x ULN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Grad 2	> 1,5 bis ≤ 2,0 x ULN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Grad 3	> 2,0 bis ≤ 5,0 x ULN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipase			
Grad 1	≥ 1,1 bis ≤ 1,5 x ULN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Grad 2	> 1,5 bis ≤ 3,0 x ULN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Grad 3	> 3,0 bis ≤ 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Grad 4	> 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

¹ WHO-Toxizitätsgrade 1-4.

ULN = Upper Limit of Normal = oberer Normwert.

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin:

Im Hinblick auf Hämoglobin, neutrophile Granulozyten oder Thrombozyten bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die behandlungsbedingten Laborwertveränderungen, die bei den mit Simeprevir behandelten Patienten mit höherer Inzidenz als bei den mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Behandlungsbedingte Laborwertveränderungen die in höherer Inzidenz bei Patienten, die Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten hatten, beobachtet wurden (gepoolte Phase-III-Studien C208, C216 und HPC3007; erste 12 Behandlungswochen)

Laborparameter	WHO-Toxizitätsbereich ¹	Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 781 n (%)
Klinische Chemie		
Alkalische Phosphatase		
Grad 1	≥ 1,25 bis ≤ 2,50 x ULN	26 (3,3%)
Grad 2	> 2,50 bis ≤ 5,00 x ULN	1 (0,1%)
Hyperbilirubinämie		
Grad 1	≥ 1,1 bis ≤ 1,5 x ULN	208 (26,7%)
Grad 2	> 1,5 bis ≤ 2,5 x ULN	143 (18,3%)
Grad 3	> 2,5 bis ≤ 5,0 x ULN	32 (4,1%)
Grad 4	> 5,0 x ULN	3 (0,4%)

¹ WHO-Toxizitätsgrade 1-4.

ULN = *Upper Limit of Normal* = oberer Normwert.

Andere besondere Patientengruppen

Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Das Sicherheitsprofil von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit oder ohne HIV-1-Koinfektion vergleichbar.

Asiatische Patienten

Das Sicherheitsprofil von OLYSIO 150 mg in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin war in einer Phase-III-Studie, die mit asiatischen Patienten in China und Südkorea durchgeführt wurde, mit dem einer gepoolten Phase-III-Population aus weltweit durchgeführten Studien mit nicht-asiatischen Patienten vergleichbar. Eine Ausnahme waren häufigere Ereignisse von erhöhtem Serumbilirubin (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ereignisse von erhöhtem Serumbilirubin bei den asiatischen Patienten der Phase-III-Studie HPC3005 verglichen mit denen der gepoolten Phase-III-Studien C208, C216 und HPC3007, die Simeprevir oder Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten hatten (erste 12 Behandlungswochen).

erhöhte Bilirubinwerte im Blut	Phase-III-Studie mit asiatischen Patienten		Gepoolte Phase-III-Studien	
	Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 152 n (%)	Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 152 n (%)	Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 781 n (%)	Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 397 n (%)
Alle Grade	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Grad 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Grad 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Darauf bezogene Therapieabbrüche	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Während der Anwendung von Simeprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren die Erhöhungen des direkten und indirekten Bilirubins im Allgemeinen nicht mit einer erhöhten Transaminasenaktivität verbunden und normalisierten sich nach Behandlungsende.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Simeprevir-Verfügbarkeit signifikant erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Mit steigender Plasmakonzentration von Simeprevir wurde ein Trend zu einer höheren Inzidenz erhöhter Bilirubinkonzentrationen beobachtet. Die Erhöhungen der Bilirubinkonzentrationen waren nicht mit sicherheitsrelevanten Leberbefunden assoziiert. Dennoch wurden nach Markteinführung hepatische Dekompensation und Leberversagen unter einer Kombinationstherapie mit OLYSIO gemeldet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose, die Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten hatten, wurde eine erhöhte Anämieinzidenz berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen beim Menschen mit einer Überdosierung von Simeprevir sind begrenzt. Bei gesunden Erwachsenen, die Einzeldosen bis zu 600 mg oder 5 Tage lang einmal tägliche Dosen bis zu 400 mg erhielten, sowie bei HCV-infizierten erwachsenen Patienten, die 4 Wochen lang 200 mg einmal täglich erhielten, entsprachen die Nebenwirkungen den Beobachtungen in klinischen Studien bei der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosis von OLYSIO. Im Falle einer Überdosierung von Simeprevir wird empfohlen, die üblichen supportiven Maßnahmen einzuleiten und den klinischen Zustand des Patienten zu überwachen.

Infolge der hohen Proteinbindung von Simeprevir ist eine effektive Entfernung mittels Dialyse unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05AE14.

Wirkmechanismus

Simeprevir ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease, die für die virale Replikation essenziell ist. In einem biochemischen Assay hemmte Simeprevir die proteolytische Aktivität von rekombinanten HCV-Genotyp-1a- und -1b-NS3/4A-Proteasen mit medianen K_i -Werten von 0,5 nmol bzw. 1,4 nmol.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Die medianen EC_{50} - und EC_{90} -Werte von Simeprevir gegen ein HCV-Genotyp-1b-Replikon betragen 9,4 nmol (7,05 ng/ml) bzw. 19 nmol (14,25 ng/ml). Chimäre Replikons, die NS3-Sequenzen trugen, die von nicht mit HCV-PIs vorbehandelten Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten stammten, zeigten im Vergleich zu einem Genotyp-1b-Referenzreplikon einen medianen *fold change* (FC) der EC_{50} -Werte von Simeprevir von 1,4 (N = 78) bzw. 0,4 (N = 59). Genotyp-1a- und -1b-Isolate mit Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn führten zu einem medianen FC der EC_{50} von Simeprevir von 11 (N = 33) bzw. 8,4 (N = 2). Die medianen FC-Werte von Simeprevir gegen getestete Ausgangsisolate von Genotyp 2 und Genotyp 3 betragen 25 (N = 4) bzw. 1.014 (N = 2). Die medianen FC-Werte von Simeprevir gegen getestete Ausgangsisolate von Genotyp 4a, Genotyp 4d und anderen Genotyp-4-Subtypen betragen 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) bzw. 0,8 (N = 29). Die Zugabe von 50% Humanserum reduzierte die Replikonaktivität von Simeprevir um das 2,4-Fache. *In vitro* führte die

Kombination von Simeprevir mit Interferon, Ribavirin, NS5A- oder NS5B-Inhibitoren zu additiven oder synergistischen Effekten.

Antivirale Aktivität *in vivo*

Die Daten zur Kurzzeit-Monotherapie mit Simeprevir aus den Studien C201 (Genotyp 1) und C202 (Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6) bei Patienten, die 7 Tage lang einmal täglich 200 mg Simeprevir erhielten, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Antivirale Aktivität von Simeprevir 200 mg als Monotherapie (Studien C201 und C202)

Genotyp	Mittlere (SE) Änderung der HCV-RNA an Tag 7/8 (log ₁₀ I.E./ml)
Genotyp 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotyp 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyp 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Resistenz

Resistenz in Zellkultur

Die Resistenz gegen Simeprevir wurde in Zellen charakterisiert, die HCV-Genotyp-1a- und -1b-Replikons enthielten. Bei 96% der durch Simeprevir selektierten Genotyp-1-Replikons wurden eine oder mehrere Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Protease-Positionen 43, 80, 155, 156 und/oder 168 festgestellt, wobei Substitutionen an der NS3-Position D168 am häufigsten beobachtet wurden (78%). Außerdem wurde die Resistenz gegen Simeprevir in Assays mit HCV-Genotyp-1a- und -1b-Replikons untersucht, in denen ortsspezifische Mutanten und chimäre Replikons verwendet wurden, die aus klinischen Isolaten gewonnene NS3-Sequenzen trugen. Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 43, 80, 122, 155, 156 und 168 reduzierten die *In-vitro*-Aktivität von Simeprevir. Während Substitutionen wie D168V oder A sowie R155K für gewöhnlich mit einer sehr starken Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber Simeprevir assoziiert waren (FC in EC₅₀ > 50), zeigten andere Substitutionen wie Q80K oder R, S122R und D168E *in vitro* nur eine geringgradige Reduktion der Empfindlichkeit (FC der EC₅₀ zwischen 2 und 50). Andere Substitutionen wie Q80G oder L, S122G, N oder T reduzierten die Simeprevir-Aktivität nicht (FC der EC₅₀ ≤ 2). Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 168, die *in vitro* mit einer geringgradigen Resistenz gegen Simeprevir assoziiert sind, wenn sie allein auftreten, reduzierten die Simeprevir-Aktivität um mehr als das 50-Fache, wenn sie in Kombination auftreten.

Resistenz in klinischen Studien

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die in den kontrollierten klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien (C205, C206, C208, C216, HPC3007) mit 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden und keine SVR erreichten, wurden bei 180 von 197 Patienten (91%) neu aufgetretene Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 168 beobachtet. Am häufigsten traten die Substitutionen D168V und R155K allein oder in Kombination mit anderen Mutationen an diesen Positionen auf (Tabelle 10). In Zellkultur-Replikon-Assays wurde gezeigt, dass die meisten dieser neu aufgetretenen Substitutionen die Anti-HCV-Aktivität von Simeprevir reduzieren.

Bei Patienten, die keine SVR erreichten, wurden beim HCV-Genotyp 1 Subtypus-spezifische Muster bei den Aminosäuresubstitutionen durch die Behandlung mit Simeprevir beobachtet. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a trat überwiegend R155K allein oder in Kombination mit Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122 und/oder 168 auf, während bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b meist eine D168V-Substitution auftrat (Tabelle 10). Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und einer Q80K-Aminosäuresubstitution bei Studienbeginn wurde zum Zeitpunkt des Therapieversagens meist eine R155K-Substitution festgestellt.

Tabelle 10: Unter der Behandlung aufgetretene Aminosäuresubstitutionen in gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien: Patienten, die mit 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erreichten

Neu aufgetretene Aminosäuresubstitutionen in NS3	Alle HCV-Genotypen N = 197 % (n)	Genotyp 1a ¹ N = 116 % (n)	Genotyp 1b N = 81 % (n)
Jede Substitution an der NS3-Position 43, 80, 122, 155, 156 oder 168 ²	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R ³	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X + D168X ⁴	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X + D168X ⁴	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Weniger als 10%	Weniger als 10%	Weniger als 10%

¹ Kann einige Patienten mit anderem Genotyp als HCV-Genotyp 1a/1b einschließen.

² Allein oder in Kombination mit anderen Substitutionen (schließt Mischungen ein).

³ Substitutionen nur in Kombinationen mit anderen neu aufgetretenen Substitutionen an einer oder mehreren der NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 68 beobachtet.

⁴ Patienten mit diesen Kombinationen sind auch in anderen Reihen enthalten, die die einzelnen Substitutionen beschreiben. X steht für mehrere Aminosäuren. Andere Doppel- oder Dreifach-Mutationen wurden seltener beobachtet.

⁵ Zwei Patienten hatten die neu aufgetretene singuläre Substitution I170T.

Hinweis: Substitutionen an den NS3-Positionen 43 und 156, die *in vitro* mit einer reduzierten Simeprevir-Aktivität assoziiert sind, wurden zum Zeitpunkt des Therapieversagens nicht beobachtet.

In Studie HPC3011 traten bei mit HCV-Genotyp-4-infizierten Patienten, die keine SVR erreichten, bei 28 von 32 (88%) Patienten neue Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155, 156 und/oder 168 (überwiegend an Position 168; 24 von 32 Patienten [75%]) auf, ähnlich wie bei den neu aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen, die bei Genotyp-1-infizierten Patienten beobachtet wurden.

Die Mehrheit der HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten, die 12 oder 24 Wochen lang mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) behandelt wurden, die aus virologischen Gründen keine SVR erreichten und die, basierend auf verfügbaren Sequenzierungsdaten, neu aufgetretene NS3-Aminosäuresubstitutionen an Position 168 und/oder eine neu aufgetretene R155K-Substitution aufwiesen: 5 von 6 Patienten aus Studie HPC2002, 1 von 3 Patienten aus Studie HPC3017 und 11 von 13 Patienten aus Studie HPC3018. Die neu aufgetretenen NS3-Aminosäuresubstitutionen waren mit denen vergleichbar, die bei Patienten beobachtet wurden, die keine SVR nach einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erreicht hatten. Bei Patienten, die nach 12- oder 24-wöchiger Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) keine SVR erreichten, wurden keine neuen mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierten NS5B-Aminosäuresubstitutionen beobachtet.

Persistenz Resistenz-assoziiertes Substitutionen

Die Persistenz Simeprevir-resistenter NS3-Aminosäuresubstitutionen wurde nach Therapieversagen ermittelt.

In der gepoolten Analyse der Patienten, die in den kontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, waren bei Studienende nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Wochen (Bereich: 0-70 Wochen) bei 90 von 180 Patienten (50%) keine unter der Behandlung aufgetretenen/behandlungsbedingten Simeprevir-Resistenzvarianten mehr nachweisbar. Bei 32 von 48 Patienten (67%) mit neu aufgetretener singulärer D168V-Substitution und bei 34 von 66 (52%) Patienten mit neu aufgetretener

singulärer R155K-Substitution waren die jeweiligen neu aufgetretenen Varianten bei Studienende nicht mehr nachweisbar.

Daten aus einer 3-Jahres-Nachbeobachtungsstudie mit Patienten, die in einer früheren Phase-II- oder Phase-III-Studie mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erreichten, zeigten, dass bei 86% (37/43) dieser Patienten die zum Versagenszeitpunkt in der früheren Studie neu aufgetretenen Mutationen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 180 Wochen (Bereich 47-230 Wochen) (Studie HPC3002) nicht mehr nachweisbar waren.

Die langfristigen klinischen Auswirkungen des Auftretens oder der Persistenz von Simeprevir-Resistenz-assoziierten Substitutionen sind nicht bekannt.

Auswirkungen von HCV-Polymorphismen bei Studienbeginn auf das Ansprechen auf die Behandlung
Der Zusammenhang zwischen natürlich vorkommenden, bei Studienbeginn vorhandenen NS3/4A-Aminosäuresubstitutionen (Polymorphismen) und dem Behandlungserfolg wurde analysiert.

Baseline-Polymorphismen an den NS3-Positionen 43, 80, 122, 155, 156 und/oder 168, die *in vitro* mit einer reduzierten Simeprevir-Aktivität assoziiert sind, waren im Allgemeinen rar (1,3%) bei mit HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten (n = 2.007; bezogen auf gepoolte Daten aus Phase-II- und Phase-III-Studien mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin). Eine Ausnahme bildete die Substitution Q80K bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a, welche bei 30% der Patienten mit HCV-Genotyp 1a und bei 0,5% der Patienten mit HCV-Genotyp 1b festgestellt wurde. In Europa war die Prävalenz geringer: 19% (73/377) bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und 0,3% (3/877) bei Patienten mit Genotyp 1b.

Bei Patienten mit Genotyp-4-Infektion wurde der Q80K-Polymorphismus nicht beobachtet.

Das Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus bei Therapiebeginn war assoziiert mit niedrigeren SVR-Raten bei HCV-Genotyp-1a-Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden (siehe Tabellen 19, 21, 22).

Kreuzresistenz

Es wurde gezeigt, dass einige der unter der Behandlung mit Simeprevir aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen in NS3 bei Patienten, die in klinischen Studien keine SVR erreichten (z. B. R155K), die Anti-HCV-Aktivität von Telaprevir, Boceprevir und anderen NS3/4A-PIs reduzieren. Welche Auswirkungen eine frühere Exposition gegenüber Simeprevir bei Patienten ohne Erreichen einer SVR auf die Wirksamkeit späterer Behandlungsschemata auf der Basis von HCV-NS3/4A-PIs hat, wurde nicht untersucht. Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit von Simeprevir bei Patienten mit früherer Exposition gegenüber den NS3/4A-PIs Telaprevir oder Boceprevir vor.

Zwischen direkt wirkenden antiviralen Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen sind keine Kreuzresistenzen zu erwarten. Die untersuchten Simeprevir-resistenten Varianten blieben gegen repräsentative nukleosidale und nicht-nukleosidale HCV-Polymerase-Inhibitoren und NS5A-Inhibitoren empfindlich. Varianten mit Aminosäuresubstitutionen, die die Empfindlichkeit gegen NS5A-Inhibitoren (L31F/V, Y93C/H), nukleosidale Polymerase-Inhibitoren (S282T) und nicht-nukleosidale Polymerase-Inhibitoren (C316N, M414I/L, P495A) reduzieren, blieben *in vitro* gegen Simeprevir empfindlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die anhaltende virologische Ansprechrate (SVR) war der primäre Endpunkt in allen genannten Studien und war definiert als HCV-RNA-Konzentration nachweisbar unterhalb des unteren Quantifizierungslimit (*lower limit of quantification*, LLOQ) oder nicht nachweisbar, entweder 12 Wochen (SVR12) oder 24 Wochen (SVR24) nach dem geplanten Behandlungsende (Studien C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 und HPC3011) oder nach dem tatsächlichen Behandlungsende (Studien HPC2014, HPC3017, HPC3018 und HPC3021) (LLOQ von 25 I.E./ml und Nachweisgrenze von 15 I.E./ml, außer in den Studien HPC2014 und HPC3021, in denen LLOQ und Nachweisgrenze 15 I.E./ml betragen).

Die Patienten hatten eine kompensierte Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), eine HCV-RNA von mindestens 10.000 I.E./ml und einen für eine chronische Hepatitis C (CHC) typischen histopathologischen Leberbefund (falls verfügbar).

Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir

Die Wirksamkeit von Simeprevir (150 mg einmal täglich) als Teil einer interferonfreien Therapie (Sofosbuvir, 400 mg einmal täglich) wurde bei Patienten mit HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion untersucht, die entweder therapienaiv oder mit einer Interferon-basierten Therapie vorbehandelt waren (Tabelle 11).

Tabelle 11: Studien mit Simeprevir + Sofosbuvir: Studienpopulation und Zusammenfassung des Studiendesigns

Studie ¹	Studienpopulation	Anzahl eingeschlossener Patienten	Zusammenfassung des Studiendesigns
HPC3017 (OPTIMIST-1; Phase III)	Genotyp 1, therapienaiv oder vorbehandelt ² ohne Zirrhose	310	8 oder 12 Wochen SMV + Sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Phase III)	Genotyp 1, therapienaiv oder vorbehandelt ² , mit kompensierter Zirrhose	103	12 Wochen SMV + Sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Phase II)	Genotyp 1, therapienaiv oder Null-Responder ³ , mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	167	12 oder 24 Wochen SMV + Sofosbuvir, mit oder ohne Ribavirin ⁴
HPC2014 (OSIRIS; Phase II)	Genotyp 4, therapienaiv oder vorbehandelt ² , mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	63	<u>Patienten ohne Zirrhose:</u> 8 oder 12 Wochen SMV + Sofosbuvir; <u>Patienten mit Zirrhose:</u> 12 Wochen SMV + Sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Phase III)	Genotyp 4, therapienaiv oder vorbehandelt ² , mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	40	12 Wochen SMV + Sofosbuvir

SMV = Simeprevir.

¹ Offene, randomisierte Studien, ausgenommen HPC3018 und HPC3021, die einarmig waren, und Studie HPC2014, die teilweise randomisiert war.

² Einschließlich Relapsen, partiellen und Null-Respondern auf eine Vorbehandlung mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert), mit oder ohne Ribavirin.

³ Bezogen auf eine Vorbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

⁴ Gewichtsbezogene, zweimal tägliche Ribavirin-Dosierung gemäß der Ribavirin-Fachinformation.

Wirksamkeit bei Patienten mit HCV-Genotyp-1

OPTIMIST-1 und OPTIMIST-2

In den Studien HPC3017 (OPTIMIST-1) und HPC3018 (OPTIMIST-2) erhielten die Patienten Simeprevir + Sofosbuvir 8 Wochen (HPC3017) oder 12 Wochen lang (HPC3017 und HPC3018) (siehe Tabelle 11). In der Studie HPC3017 waren Patienten ohne Zirrhose, in der Studie HPC3018 Patienten mit Zirrhose eingeschlossen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Demographische und Baseline-Charakteristika (Studien HPC3017 und HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Alter (Jahre)		
Median (Altersbereich)	56 (19-70)	58 (29-69)
% über 65 Jahre	6%	6%

Männlich	55%	81%
Ethnische Zugehörigkeit		
Weiß	80%	81%
Schwarze/Afroamerikaner	18%	19%
Lateinamerikaner	16%	16%
BMI \geq 30 kg/m ²	34%	40%
Mediane HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen (log ₁₀ I.E./ml)	6.8	6.8
Vorliegen einer Zirrhose		
ohne Zirrhose	100%	0%
mit Zirrhose	0%	100%
Vorausgegangene Behandlungen		
Therapienaiv	70%	49%
Vorbehandelt ¹	30%	51%
IL28B-Genotyp		
CC	27%	28%
non-CC	73%	72%
HCV-Geno-/Subtyp und Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus bei HCV-Genotyp 1a bei Studienbeginn		
HCV-Genotyp 1a	75%	70%
mit Q80K	41%	47%
HCV-Genotyp 1b	25%	30%

¹ Schließt partielle Relapser und Null-Responder auf eine vorherige Therapie mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert) mit oder ohne Ribavirin ein sowie Patienten mit Interferonintoleranz.

Bei Patienten ohne Zirrhose betrug die SVR12-Rate nach 8-wöchiger Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir 83% (128 von 155 Patienten). Alle Patienten, die eine SVR12 nicht erreichten, erlitten einen Relapse (17%, 27 von 155 Patienten). Die Ansprechraten von Patienten mit oder ohne Zirrhose, die über 12 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir erhielten, sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Behandlungsergebnis bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten, die über 12 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir erhalten hatten (Studien HPC3017 und HPC3018)

Behandlungsergebnis	Patienten ohne Zirrhose N = 155 % (n/N)	Patienten mit Zirrhose N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Behandlungsergebnis bei Patienten ohne SVR12		
Therapieversagen ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Viraler Relapse ³	3% (4/154)	13% (13/99)
SVR12-Anteil bei ausgewählten Subgruppen		
Vorausgegangene Behandlungen		
Therapienaiv	97% (112/115)	88% (44/50)
Vorbehandelt ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV-Geno-/Subtyp und Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus bei HCV-Genotyp 1a bei Studienbeginn		
Genotyp 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
mit Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
ohne Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotyp-1b	97% (38/39)	84% (26/31)

- ¹ Überlegenheit gegenüber der historischen Kontrollrate (historische SVR-Raten bei zugelassenen Kombinationsbehandlungen direkt wirkender antiviralen Therapieregime mit Peginterferon alfa und Ribavirin).
- ² Von den drei Patienten mit Therapieversagen erlitten 2 Patienten einen viralen Durchbruch und ein Patient brach die Behandlung vorzeitig wegen eines unerwünschten Ereignisses ab.
- ³ Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer (oder unbestätigt nachweisbarer) HCV-RNA beim Behandlungsende (*end of treatment*, EOT).
- ⁴ Schließt Relapser, partielle und Null-Responder auf eine vorherige Therapie mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert) mit oder ohne Ribavirin ein.

COSMOS

In der Studie HPC2002 (COSMOS) erhielten vorherige Null-Responder mit METAVIR-Fibrose-Score F0-F2, oder therapienaive und vorherige Null-Responder mit METAVIR-Fibrose-Score F3-F4 und kompensierter Lebererkrankung Simeprevir + Sofosbuvir, mit oder ohne Ribavirin, über 12 oder 24 Wochen (siehe Tabelle 11). Die 167 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 57 Jahren (von 27 bis 70 Jahren; mit 5% über 65 Jahre); 64% waren männlich; 81% waren Weiße, 19% waren Schwarze oder Afroamerikaner und 21% waren Lateinamerikaner; 37% hatten einen BMI ≥ 30 kg/m²; die mediane der HCV-RNA-Ausgangskonzentration betrug 6,7 log₁₀ I.E./ml; 75% hatten keine Zirrhose (METAVIR Fibrose-Score F0-3) und 25% hatten eine Zirrhose (METAVIR Fibrose-Score F4); 78% hatten den HCV-Genotyp 1a, von denen 45% einen Q80K-Polymorphismus bei Baseline aufwiesen, und 22% hatten den HCV-Genotyp 1b; 86% trugen non-CC *IL28B*-Allele (CT oder TT), 76% waren vorherige Null-Responder auf Peginterferon alfa und Ribavirin, und 24% waren therapienaiv.

Tabelle 14 zeigt die Ansprechraten bei Patienten ohne Zirrhose (METAVIR-Fibrose-Score F0-3), die über 12 Wochen Simeprevir + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten; die Erweiterung der Behandlung auf 24 Wochen verbesserte die Ansprechraten im Vergleich mit der 12-wöchigen Behandlung nicht. Die Verwendung von Ribavirin und der frühere Behandlungsstatus (therapienaiv oder vorheriger Null-Responder) wirkten sich nicht auf das Behandlungsergebnis aus. Die SVR12-Gesamtrate war vergleichbar bei Patienten, die Simeprevir + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten. Die Ansprechraten bei Patienten mit Zirrhose (METAVIR-Fibrose-Score F4), die über 12 oder 24 Wochen Simeprevir + Sofosbuvir erhielten, sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 14: Behandlungsergebnis bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten ohne Zirrhose, die 12 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhalten hatten (Studie HPC2002)

Behandlungsergebnis	Simeprevir + Sofosbuvir	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin
	N = 21 % (n/N)	N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Behandlungsergebnis bei Patienten ohne SVR12		
Therapieversagen	0% (0/21)	0% (0/43)
Virologischer Relapse ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

¹ Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung.

Tabelle 15: Behandlungsergebnis bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit Zirrhose, die 12 oder 24 Wochen lang Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhalten hatten (Studie HPC2002)

Behandlungsergebnis	12 Wochen		24 Wochen	
	Simeprevir + Sofosbuvir N = 7 % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin N = 11 % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir N = 10 % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)

Ergebnis bei Patienten ohne SVR12				
Therapieversagen ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Virologischer Relapse ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ Der eine Patient mit Therapieversagen während der Behandlung brach die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

² Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung.

Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-4

In der Studie HPC2014 (OSIRIS) erhielten Patienten Simeprevir + Sofosbuvir über 8 Wochen (Patienten ohne Zirrhose) oder 12 Wochen (Patienten mit oder ohne Zirrhose) (siehe Tabelle 11). Die 63 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 51 Jahren (von 24 bis 68 Jahren, mit 2% über 65 Jahre); 54% waren männlich; 43% hatten einen BMI ≥ 30 kg/m²; die mediane HCV-RNA-Ausgangskonzentration betrug 6,01 log₁₀ I.E./ml; 37% hatten eine Zirrhose; 30% hatten den HCV-Genotyp 4a, und 56% den HCV-Genotyp 4c oder 4d; 79% hatten non-CC *IL28B*-Allele (CT oder TT); 52% waren therapienaiv und 48% waren vorbehandelt.

In der Studie HPC3021 (PLUTO) erhielten Patienten Simeprevir + Sofosbuvir über 12 Wochen (siehe Tabelle 11). Die 40 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 51 Jahren (von 29 bis 69 Jahren, mit 5% über 65 Jahre); 73% waren männlich; 18% hatten einen BMI ≥ 30 kg/m²; die mediane HCV-RNA-Ausgangskonzentration betrug 6,35 log₁₀ I.E./ml; 18% hatten eine Zirrhose; 25% hatten den HCV-Genotyp-4a, und 73% den HCV-Genotyp-4d; 85% hatten non-CC *IL28B*-Allele (CT oder TT); 33% waren therapienaiv und 68% waren vorbehandelt.

Die SVR12-Gesamtrate für Patienten ohne Zirrhose, die 8 Wochen Simeprevir + Sofosbuvir erhalten hatten, betrug 75% (15/20). Alle Patienten, die keine SVR12 erreichten, hatten einen viralen Relapse (25%; 5/20). Alle Patienten mit oder ohne Zirrhose, die 12 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir erhalten hatten, erreichten eine SVR12 (Tabelle 16).

Tabelle 16: Behandlungsergebnis bei HCV-Genotyp-4-infizierten Patienten, die 12 Wochen lang Simeprevir + Sofosbuvir erhalten hatten (Studien HPC2014 und HPC3021)

Behandlungsergebnis	Studie HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studie HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
ohne Zirrhose	100% (20/20)	100% (33/33)
mit Zirrhose	100% (23/23)	100% (7/7)

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurde bei HCV-Genotyp-1- oder -4-infizierten therapienaiven oder vorbehandelten (nach vorheriger interferonbasierter Therapie) Patienten mit oder ohne HIV-1-Koinfektion untersucht (Tabellen 17 und 18).

Tabelle 17: Studien mit Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin: Studienpopulation und Zusammenfassung der Studiendesigns

Studie¹	Studienpopulation	Anzahl eingeschlossener Patienten	Zusammenfassung der Studiendesigns
C208 - C216 (QUEST-1 and QUEST-2; Phase III)	therapienaive Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	785	12 Wochen SMV + Peg-IFN-alfa + RBV, gefolgt von 12 oder 36 Wochen Peg-IFN-alfa + RBV ³ ; Kontrollgruppe: 48 Wochen Placebo

HPC3007 (PROMISE; Phase III)	vorherige Genotyp-1- Relapser ² mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	393	+ Peg-IFN-alfa + RBV
C206 (ASPIRE; Phase II)	therapienaive oder vorbehandelte ⁴ Genotyp-1- Patienten mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	462	12, 24 or 48 Wochen SMV in Kombination mit 48 Wochen Peg-IFN-alfa + RBV; Kontrollgruppe: 48 Wochen Placebo + Peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Phase III)	therapienaive oder vorbehandelte ⁴ HCV/HIV-1- koinfizierte Genotyp-1- Patienten mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	106	<u>Therapienaive oder vorherige Relapser ohne Zirrhose</u> : 12 Wochen SMV + Peg-IFN-alfa + RBV gefolgt von 12 oder 36 Wochen Peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>vorherige Non-Responder (partielle und Null-Responder) ohne Zirrhose und alle terapienaiven und vorbehandelten Patienten mit Zirrhose</u> : 12 Wochen SMV + Peg-IFN-alfa + RBV, gefolgt von 36 Wochen Peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Phase III)	Genotyp-4, terapienaive oder vorbehandelte ⁴ Patienten mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose	107	<u>Therapienaive oder vorherige Relapser</u> : 12 Wochen SMV + Peg-IFN-alfa + RBV, gefolgt von 12 oder 36 Wochen Peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>vorherige Non-Responder (partielle und Null-Responder)</u> : 12 Wochen SMV + Peg-IFN-alfa + RBV, gefolgt von 36 Wochen Peg-IFN-alfa + RBV

Peg-IFN-alfa = Peginterferon alfa; RBV = Ribavirin (gewichtsbasierte, zweimal tägliche Ribavirin-Dosierung gemäß Fachinformation von Ribavirin), SMV = Simeprevir.

- 1 Doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert außer die Studien C212 und HPC3011, die unverblindet und einarmig waren.
- 2 Replapser nach vorheriger interferonbasierter Therapie.
- 3 Die Gesamtbehandlungsdauer mit Peg-IFN-alfa und Ribavirin wurde vom Ansprechen geleitet. Die geplante Gesamtdauer der HCV-Behandlung betrug 24 Wochen, wenn die folgenden, im Behandlungsprotokoll definierten Therapiekriterien, vom Ansprechen geleitet waren: HCV RNA < 25 I.E./ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Woche 4 UND nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 12. Die Abbruchkriterien der Behandlung für eine HCV-Therapie wurden verwendet, um sicherzustellen, dass Patienten mit unzureichender virologischer Ansprechrate die Behandlung rasch beendeten.
- 4 Schließt Relapser, partielle und Null-Responder auf eine vorherige Behandlung mit Peginterferon und Ribavirin ein.

Tabelle 18: Studien mit Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin: demographische und Baseline-Charakteristika

	Gepoolte C208 und C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Alter (Jahre)					
Median (Altersbereich)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% über 65 Jahre	2%	3%	3%	2%	5%
männlich	56%	66%	67%	85%	79%
Ethnische Zugehörigkeit					
Weißer	91%	94%	93%	82%	72%
Schwarze/Afroamerikaner	7%	3%	5%	14%	28%
Asiaten	1%	2%	2%	1%	-
Lateinamerikaner	17%	7%	-	6%	7%

BMI \geq 30 kg/m ²	23%	26%	25%	12%	14%
HCV-RNA-Ausgangskonzentration > 800.000 I.E./ml	78%	84%	86%	86%	60%
METAVIR-Fibrose-Score					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
IL28B-Genotyp					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
HCV-Geno-/Subtyp und Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus bei HCV-Genotyp-1a bei Studienbeginn					
HCV-Genotyp 1a mit Q80K	48%	42%	41%	82%	-
HCV-Genotyp 1b	34%	31%	27%	34%	-
HCV-Genotyp 1a	51%	58%	58%	17%	-
HCV-Genotyp 4a-4d	-	-	-	-	42% - 24%
Vorausgegangene Behandlungen					
Therapienaiv	100%	-	-	50%	33%
Vorbehandelt ²	-	-	-	-	-
Vorherige Relapser	-	100%	40%	14%	21%
Vorherige partielle Responder	-	-	35%	9%	9%
Vorherige Null-Responder	-	-	25%	26%	37%

¹ HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten.

² Mit Peginterferon und Ribavirin vorbehandelte Patienten.

Wirksamkeit bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

In den Studien C208 (QUEST 1) und C216 (QUEST 2) erhielten HCV-Genotyp-1-infizierte, therapienaive Patienten Simeprevir (150 mg einmal täglich) + Peginterferon alfa + Ribavirin über 12 Wochen, gefolgt von zusätzlichen 12 oder 36 Wochen Peginterferon alfa + Ribavirin (siehe Tabellen 17 und 18). In der Studie C208 erhielten alle Patienten Peginterferon alfa 2a; in der Studie C216 erhielten 69% der Patienten Peginterferon alfa 2a und 31% Peginterferon alfa 2b.

Tabelle 19 zeigt die Ansprechraten bei HCV-Genotyp-1-infizierten, therapienaiven Patienten.

Tabelle 19: Behandlungsergebnis bei therapienaiven, mit HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten (gepoolte Daten aus den Studien C208 und C216)

Behandlungsergebnis	Simeprevir + Peginterferon + Ribavirin N = 521 % (n/N)	Placebo + Peginterferon + Ribavirin N = 264 % (n/N)
Gesamt-SVR12	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Ergebnis bei Patienten ohne SVR12		
Therapieversagen	8% (42/521)	33% (87/264)
Virologischer Relapse ²	11% (51/470)	23% (39/172)
SVR12-Anteil bei ausgewählten Subgruppen		
METAVIR-Fibrose-Score		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
IL28B-Genotyp		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)

CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV-Geno-/Subtyp und Vorliegen des Q80K-Polymorphismus in HCV-Genotyp-1a bei Baseline		
Genotyp 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
mit Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
ohne Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genotyp 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001.

² Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende, Einschließlich 4 mit Simeprevir behandelte Patienten, bei denen es nach einer SVR12 zu einem Relapse kam.

Achtundachtzig Prozent (459/521) der mit Simeprevir behandelten Patienten konnten die Therapie nach einer Gesamtdauer von 24 Wochen beenden. In dieser Patientengruppe betrug die SVR12-Rate 88%.

Bei 79% der mit Simeprevir behandelten Patienten (404/509) war in Woche 4 keine HCV-RNA nachweisbar; bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 90%. Der Anteil der mit Simeprevir behandelten Patienten, bei denen in Woche 4 eine HCV-RNA < 25 I.E./ml nachweisbar war, betrug 14% (70/509); 67% erreichten eine SVR12.

In der gepoolten Analyse der Studien C208 und C216 konnten 69% (58/84) der mit Simeprevir behandelten HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn die Therapie nach einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen beenden; in dieser Patientengruppe betrug die SVR12-Rate 78%. Fünfundsechzig Prozent (53/81) der mit Simeprevir behandelten HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit dem Q80K-Polymorphismus hatten keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 4. Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 79%.

Die SVR12-Raten waren bei den Patienten, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, statistisch signifikant höher (88% bzw. 78%) als bei den Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten (62% bzw. 42%) (Studie C216).

Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

In der Studie HPC3007 (PROMISE) erhielten Patienten mit einem Relapse nach einer früheren interferonbasierten Therapie Simeprevir (einmal täglich 150 mg) + Peginterferon alfa 2a + Ribavirin über 12 Wochen, gefolgt von zusätzlichen 12 oder 36 Wochen Peginterferon alfa 2a (siehe Tabellen 17 und 18).

In der Studie C206 (ASPIRE) erhielten Patienten, bei denen eine frühere Therapie mit peg-INF/Ribavirin versagt hatte, 12, 24 oder 48 Wochen lang Simeprevir (tägliche Dosis 100 mg oder 150 mg) in Kombination mit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a + Ribavirin (siehe Tabellen 17 und 18).

Tabelle 20 zeigt die Ansprechraten bei vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion. Tabelle 21 zeigt die SVR-Raten bei ausgewählten Subgruppen der Studie HPC3007.

Tabelle 20: Behandlungsergebnis bei vorbehandelten Patienten¹, mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Studie HPC3007 and C206)

Behandlungsergebnis	Studie HPC3007		Studie C206	
	Simeprevir	Placebo	150 mg Simeprevir 12 Wochen	Placebo
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
SVR²				

Vorherige Relapser	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Vorherige partielle Responder	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Vorherige Null-Responder	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Behandlungsergebnis bei Patienten ohne SVR				
Therapieversagen				
Vorherige Relapser	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Vorherige partielle Responder	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Vorherige Null-Responder	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Virologischer Relapse⁴				
Vorherige Relapser	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Vorherige partielle Responder	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Vorherige Null-Responder	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Vorbehandelt mit Peginterferon und Ribavirin

² SVR: SVR12 zu Studie HPC3007 und SVR24 zu Studie C206.

³ p < 0,001.

⁴ Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung, während der Nachbeobachtung. Studie 3007 schließt 5 mit Simeprevir behandelte Patienten ein, die einen Relapse nach SVR12 hatten.

Tabelle 21: SVR12-Raten bei ausgewählten Subgruppen (Studie HPC3007)

Subgruppe	Simeprevir + Peginterferon + Ribavirin % (n/N)	Placebo + Peginterferon + Ribavirin % (n/N)
METAVIR-Fibrose-Score		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
IL28B Genotyp		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV-Geno-/Subtyp und Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus bei HCV-Genotyp 1a		
Genotyp 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
mit Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
ohne Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotyp 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

In der Studie HPC3007 konnten 93% (241/260) der mit Simeprevir behandelten Patienten die Therapie nach einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen beenden; in dieser Patientengruppe war die SVR12-Rate 83%.

Bei 77% der mit Simeprevir behandelten Patienten (200/259) war in Woche 4 keine HCV-RNA mehr nachweisbar; in dieser Patientengruppe betrug die SVR12-Rate 87%. Der Anteil der mit Simeprevir behandelten Patienten mit einer HCV-RNA von < 25 I.E./ml in Woche 4 betrug 18% (47/259); 60% erreichten eine SVR12.

In der Studie HPC3007 konnten 80% (24/30) der mit Simeprevir behandelten HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn die Studie nach einer

Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen beenden; in dieser Patientengruppe betrug die SVR12-Rate 58%. Fünfundvierzig Prozent (13/29) der mit Simeprevir behandelten HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus hatten keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 4; in dieser Patientengruppe betrug die SVR12-Rate 77%.

Wirksamkeit bei Patienten mit HCV-Genotyp-1- und HIV-1-Koinfektion

In der Studie C212 erhielten HIV-1-koinfizierte Patienten, die therapienaiv waren oder ein früheres HCV-Therapieversagen mit Peginterferon alfa und Ribavirin aufwiesen, Simeprevir (150 mg einmal täglich) + Peginterferon alfa 2a + Ribavirin über 12 Wochen, gefolgt von zusätzlichen 12 oder 36 Wochen Peginterferon alfa 2a + Ribavirin (siehe Tabellen 17 und 18). Von diesen Patienten führten 88% (n = 93) eine HIV-Therapie durch, meistens mit 2 NRTIs + Raltegravir. Die medianen Baseline-CD4⁺-Zellzahlen betragen bei Patienten, die eine hochaktive antivirale Therapie (HAART) erhielten, 561 x 10⁶ Zellen/ml (Bereich: 275-1.407 x 10⁶ Zellen/ml).

Tabelle 22 zeigt die Ansprechraten bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit HIV-1-Koinfektion.

Tabelle 22: Behandlungsergebnis bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit HIV-1-Koinfektion (Studie C212)

Behandlungsergebnis	Therapienaive Patienten N = 53 % (n/N)	Vorherige Relapser N=15 % (n/N)	Vorherige partielle Responder N = 10 % (n/N)	Vorherige Null-Responder N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Ergebnis bei Patienten ohne SVR12				
Therapieversagen	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Virologischer Relapse ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
SVR12-Rate bei ausgewählten Subgruppen				
META VIR-Fibrose-Score				
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)
IL28B-Genotyp				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
HCV-Geno-/Subtyp und Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus bei HCV-Genotyp 1a				
Genotyp 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
mit Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
ohne Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotyp 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 im Vergleich zur historischen Kontrolle mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

² Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung, einschließlich eines vorherigen Nullresponders mit Relapse nach SVR12, von dem (auf einer phylogenetischen Analyse basierend) angenommen wurde, dass er eine HCV-Reinfektion hatte.

Neunundachtzig Prozent (54/61) der mit Simeprevir behandelten, therapienaiven Patienten oder vorherigen Relapser ohne Zirrhose konnten die Therapie nach einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen beenden; in dieser Patientengruppe war die SVR12-Rate 87%.

Bei 71% (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) und 36% (10/28) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten, vorherigen Relapsen, vorherigen partiellen Respondern oder vorherigen Null-Respondern war in Woche 4 keine HCV-RNA mehr nachweisbar. Bei diesen Patienten betragen die SVR12-Raten 89%, 93%, 75% bzw. 90%.

Zwei Patienten hatten ein virologisches HIV-Versagen, definiert als bestätigte HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml nach zuvor < 50 Kopien/ml. Diese Versagen traten 36 bzw. 48 Wochen nach Ende der Behandlung mit Simeprevir auf.

Wirksamkeit bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion

In der Studie 3011 (RESTORE) erhielten Patienten, die therapienaiv waren oder ein früheres Therapieversagen auf pegINF/Ribavirin hatten, Simeprevir (150 mg einmal täglich) + Peginterferon alfa 2a + Ribavirin über 12 Wochen, gefolgt von zusätzlichen 12 oder 36 Wochen mit Peginterferon alfa 2a + Ribavirin (siehe Tabellen 17 und 18).

Tabelle 23 zeigt die Response-Raten bei HCV-Genotyp-4-infizierten Patienten.

Tabelle 23: Behandlungsergebnis bei HCV-Genotyp-4-infizierten Patienten (Studie HPC3011)

Behandlungsergebnis	Therapienaive Patienten N = 35 % (n/N)	Vorherige Relapser N = 22 % (n/N)	Vorherige partielle Responder N = 10 % (n/N)	Vorherige Null-Responder N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Ergebnis bei Patienten ohne SVR12				
Therapieversagen	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Virologischer Relapse ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
SVR12-Rate bei ausgewählten Subgruppen				
METAVIR-Fibrose-Score				
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)
IL28B-Genotyp				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

¹ Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer (oder nicht bestätigt nachweisbarer) HCV-RNA bei tatsächlichem Behandlungsende.

Neunundachtzig Prozent (51/57) der mit Simeprevir behandelten, therapienaiven Patienten und vorherigen Relapser erhielten eine gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen; bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 94%.

Achtzig Prozent (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) bzw. 49% (19/39) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten, vorherigen Relapser, vorherigen partiellen Responder bzw. vorherigen Null-Responder hatten zu Woche-4 keine nachweisbare HCV-RNA. Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Raten 96%, 94%, 100% bzw. 68%.

Die viralen Durchbruchraten betrug 24% (11/45), 20% (5/25) bzw. 11% (4/36) bei Patienten mit Genotyp 4a, 4d bzw. 4/andere. Die klinische Relevanz dieser nach Subgenotypen unterschiedlichen viralen Durchbruchraten ist nicht bekannt.

Klinische Studie mit Untersuchung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Simeprevir 150 mg einmal täglich und 350 mg einmal täglich über 7 Tage auf das QT-Intervall wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo- und positiv kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) 4-Wege-Crossover-Studie mit 60 gesunden Probanden untersucht. Weder mit der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich noch mit der suprathérapeutischen Dosis von 350 mg einmal täglich wurden bedeutsame Änderungen des QTc-Intervalls beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Simeprevir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 3 Jahren bis unter 18 Jahren bei der Behandlung der chronischen Virushepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Simeprevir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei erwachsenen mit HCV-infizierten Patienten untersucht. Die Plasmaverfügbarkeit (AUC) von Simeprevir war bei HCV-infizierten Patienten etwa 2- bis 3-fach höher als bei gesunden Probanden. Die Plasma- C_{max} und AUC von Simeprevir waren bei gemeinsamer Anwendung von Simeprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin ähnlich wie bei alleiniger Anwendung von Simeprevir.

Resorption

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Simeprevir nach einer oralen Einzelgabe von 150 mg Simeprevir nach Nahrungsaufnahme beträgt 62%. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden gewöhnlich 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme erreicht.

In-vitro-Experimente mit humanen Caco-2-Zellen zeigten, dass Simeprevir ein Substrat von P-gp ist.

Auswirkung von Nahrung auf die Resorption

Im Vergleich zur Einnahme ohne Nahrung erhöhte die Einnahme von Simeprevir zusammen mit Nahrung bei gesunden Probanden die AUC um 61% nach einem fettreichen, hochkalorischen Frühstück (928 kcal) und um 69% nach einem normokalorischen Frühstück (533 kcal) und verzögerte die Resorption um 1 Stunde bzw. 1,5 Stunden.

Simeprevir muss zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Art der Nahrung hat keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Simeprevir.

Verteilung

Simeprevir ist extensiv an Plasmaproteine gebunden (> 99,9%), hauptsächlich an Albumin und in geringerem Maße an Alpha-1-saures-Glykoprotein. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert.

Biotransformation

Simeprevir wird in der Leber verstoffwechselt. *In-vitro*-Experimente mit humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Simeprevir vor allem oxidativ über das hepatische CYP3A4-System metabolisiert wird. Eine Beteiligung von CYP2C8 und CYP2C19 kann nicht ausgeschlossen werden. Mäßige oder starke CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöhen, während mäßige oder starke CYP3A4-Induktoren die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant reduzieren. Simeprevir induziert *in vitro* weder CYP1A2 noch CYP3A4. Simeprevir ist kein klinisch relevanter Inhibitor der Enzymaktivität von Cathepsin A.

In-vitro-Experimente zeigten, dass Simeprevir ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-Glykoprotein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 und OATP2B1 ist. Simeprevir hemmt die Aufnahmetransporter OATP1B1/3 und NTCP sowie die Effluxtransporter P-gp/MDR1, MRP2, BCRP und BSEP. OATP1B1/3 und MRP2 sind am Transport von Bilirubin in die und aus den Hepatozyten beteiligt. Simeprevir hemmt OCT2 *in vitro* nicht.

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 200 mg ^{14}C -Simeprevir an gesunde Probanden war der größte Teil der Radioaktivität im Plasma (bis zu 98%) der unveränderten Substanz zuzurechnen und nur ein kleiner Teil der Radioaktivität im Plasma stammte aus Metaboliten (von denen keine zu den Hauptmetaboliten gehörten). Die in den Fäzes gefundenen Metaboliten wurden durch Oxidation am makrozyklischen Rest oder dem aromatischen Rest oder an beiden sowie durch O-Demethylierung gebildet, gefolgt von Oxidation.

Elimination

Die Elimination von Simeprevir erfolgt durch biliäre Ausscheidung. Die renale Clearance spielt für die Elimination nur eine unbedeutende Rolle. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 200 mg ¹⁴C-Simeprevir an gesunde Probanden wurden im Durchschnitt 91% der Gesamtradioaktivität in den Fäzes wiedergefunden. Weniger als 1% der eingenommenen Dosis wurde im Urin wiedergefunden. Unverändertes Simeprevir in den Fäzes machte im Durchschnitt 31% der eingenommenen Dosis aus.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Simeprevir betrug nach einer Dosis von 200 mg Simeprevir bei gesunden Probanden 10 bis 13 Stunden und bei HCV-infizierten Patienten 41 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Plasma-C_{max} und die Fläche unter Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) erhöhten sich nach mehreren Dosen zwischen 75 mg und 200 mg einmal täglich mehr als dosisproportional, wobei es nach wiederholter Gabe zu einer Akkumulation kam. Der *Steady state* wurde nach einmal täglicher Einnahme nach 7 Tagen erreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Simeprevir bei Patienten über 65 Jahre vor. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (n = 21, Alter über 65 Jahre) bei mit Simeprevir behandelten HCV-infizierten Patienten hatte das Alter (18-73 Jahre) keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Simeprevir. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Simeprevir erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination von Simeprevir ist vernachlässigbar. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung eine klinisch relevante Auswirkung auf die Exposition gegenüber Simeprevir hat.

Im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion (klassifiziert anhand der eGFR-Formel der *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]; eGFR ≥ 80 ml/min) war die mittlere *Steady-state*-AUC von Simeprevir bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR unter 30 ml/min) 1,62-fach höher (90%-Konfidenzintervall: 0,73-3,6). Da die Exposition bei HCV-infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung erhöht sein kann, ist bei Verordnung von Simeprevir bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Da Simeprevir eine hohe Proteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse effektiv entfernt wird.

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind die Fachinformationen für die in Kombination mit Simeprevir angewendeten Arzneimittel zu beachten.

Leberfunktionsstörung

Simeprevir wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt.

Die Simeprevir-Plasmaexposition war bei HCV-infizierten Patienten etwa 2- bis 3-fach höher als bei gesunden Probanden.

Im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion war die mittlere *Steady-state*-AUC von Simeprevir bei Probanden mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) ohne HCV-Infektion 2,4-fach höher und bei Probanden ohne HCV-Infektion mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) 5,2-fach höher.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Simeprevir erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simeprevir wurden bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) nicht untersucht.

OLYSIO wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind die Fachinformationen für die in Kombination mit Simeprevir angewendeten Arzneimittel zu beachten.

Geschlecht

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten HCV-infizierten Patienten hatte das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Simeprevir.

Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Körpergewichts oder des *Body Mass Index* erforderlich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten HCV-infizierten Patienten hatte dieser Parameter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Simeprevir.

Ethnische Zugehörigkeit

Die populationspharmakokinetischen Schätzungen der Simeprevir-Exposition zwischen weißen und schwarzen/afroamerikanischen HCV-infizierten Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden, waren vergleichbar.

In einer in China und Südkorea durchgeführten Phase-III-Studie war die mittlere Simeprevir-Exposition im Plasma bei asiatischen HCV-infizierten Patienten 2,1-fach höher im Vergleich zu den Daten einer gepoolten Phase-III-Population aus weltweit durchgeführten Studien mit nicht-asiatischen HCV-infizierten Patienten.

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich.

Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Die pharmakokinetischen Parameter von Simeprevir waren bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion denen mit oder ohne Koinfektion mit HIV-1 vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Simeprevir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Nagern rief Simeprevir in der Leber, im Pankreas und im Gastrointestinaltrakt toxische Wirkungen hervor. Die Verabreichung an Tieren führte bei Hunden zu ähnlichen und bei Ratten zu niedrigeren Expositionen im Vergleich zu denjenigen, die beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich beobachtet wurden. Bei Hunden führte Simeprevir zu einer reversiblen multifokalen hepatozellulären Nekrose, die von einem Anstieg von ALT, AST, alkalischer Phosphatase und/oder Bilirubin begleitet war. Dieser Effekt wurde bei höheren systemischen Expositionen (11-fach) beobachtet, als denen, die beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich erreicht werden.

Simeprevir hatte *in vitro* eine leichte Reizwirkung an den Augen. *In vitro* induzierte Simeprevir nach UVA-Exposition eine phototoxische Reaktion an BALB/c-3T3-Fibroblasten, die mit und ohne Proteinsupplemente beobachtet wurde. Simeprevir zeigte an der Haut von Kaninchen keine Reizwirkung, und es ist unwahrscheinlich, dass es eine Hautsensitivierung verursacht.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden keine unerwünschten Wirkungen von Simeprevir auf die Vitalfunktionen (Herz, Atmung und zentrales Nervensystem) festgestellt.

Karzinogenität und Mutagenität

Simeprevir war in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests nicht genotoxisch. Karzinogenitätsstudien wurden mit Simeprevir nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten durchgeführte Studien ergaben keine Hinweise auf signifikante Auswirkungen auf die Fertilität, embryofetale Entwicklung oder die prä- und postnatale Entwicklung bei einer der getesteten Dosen (die einer systemischen Exposition bei Ratten entsprachen, die ähnlich oder niedriger war, als die, die beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich beobachtet wird). Bei Mäusen wurden bei 4-fach erhöhter Exposition, verglichen mit der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich beim Menschen, überzählige Rippen und eine verzögerte Ossifikation beobachtet.

Bei trächtigen Ratten wurden in der Plazenta, in der fetalen Leber und im Fetus niedrigere Simeprevir-Konzentrationen als im Blut beobachtet. Bei Verabreichung an säugende Ratten wurde Simeprevir aufgrund der Ausscheidung von Simeprevir über die Milch, im Plasma gesäugter Ratten nachgewiesen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (*Environmental Risk Assessment* [ERA])

Simeprevir ist als PBT (persistierende, bioakkumulierbare und toxische) Substanz klassifiziert (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

Schwarze Drucktinte

Schellack (E904)
Eisen(II, III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polyvinylidenchlorid(PVC/PE/PVDC)-Aluminium-Durchdrück-Blisterpackungen mit 7 Kapseln.

Packungsgrößen: 7 oder 28 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/924/001 (7 Kapseln)

EU/1/14/924/002 (28 Kapseln)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung>

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Um das mit der Gabe von OLYSIO assoziierte Wiederauftreten von hepatozellulären Karzinomen zu bewerten, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prospektive Sicherheitsstudien unter der Verwendung von Daten aus einer Kohorte mit einer klar definierten Patientengruppe durchführen, die auf einem vereinbarten Protokoll basieren und die Ergebnisse dieser Studien einreichen. Die finalen Studienberichte sollen eingereicht werden bis:	Q2 2021

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OLYSIO 150 mg Hartkapseln
Simeprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Simeprevir-Natrium entsprechend 150 mg Simeprevir.

3 SONSTIGE BESTANDTEILE

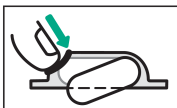
Enthält Lactose-Monohydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Hartkapseln
28 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen



Auf den Rand des Blisterfachs drücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgung: Lesen Sie die Packungsbeilage

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

olysio 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OLYSIO 150 mg Kapseln
Simeprevir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV

3. VERFALLDATUM

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

OLYSIO 150 mg Hartkapseln Simeprevir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist OLYSIO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von OLYSIO beachten?
3. Wie ist OLYSIO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist OLYSIO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist OLYSIO und wofür wird es angewendet?

Was OLYSIO ist

- OLYSIO enthält den Wirkstoff „Simeprevir“. Es wirkt gegen das Virus, das die Hepatitis-C-Infektion verursacht und als „Hepatitis-C-Virus“ (HCV) bezeichnet wird.
- OLYSIO darf nicht allein angewendet werden. Sie müssen OLYSIO immer als Teil einer Kombinationstherapie zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer chronischen Hepatitis-C-Infektion einnehmen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen für diese anderen Arzneimittel lesen, bevor Sie mit der Einnahme von OLYSIO beginnen. Wenn Sie weitere Fragen zu einem dieser Arzneimittel haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wofür OLYSIO angewendet wird

OLYSIO wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen (langandauernden) Hepatitis-C-Infektion bei Erwachsenen angewendet.

Wie OLYSIO wirkt

OLYSIO trägt zur Bekämpfung der Hepatitis-C-Infektion bei, indem es die Vermehrung des HCV verhindert. Bei Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion hilft OLYSIO, die HCV aus Ihrem Körper zu entfernen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von OLYSIO beachten?

OLYSIO darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Simeprevir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Nehmen Sie OLYSIO nicht ein, wenn das auf Sie zutrifft. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, bevor Sie OLYSIO einnehmen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker über alle Ihre Erkrankungen, bevor Sie OLYSIO einnehmen, insbesondere

- wenn Sie eine Hepatitis-C-Infektion haben, bei der nicht der „Genotyp 1“ oder der „Genotyp 4“ vorliegt
- wenn Sie jemals mit anderen Hepatitis-C-Arzneimitteln behandelt wurden
- wenn Sie zusätzlich zur Hepatitis C irgendein anderes Leberproblem haben
- wenn bei Ihnen eine aktuelle oder vorherige Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus vorliegt, da Ihr Arzt Sie in diesem Fall vielleicht genauer überwachen möchte
- wenn Sie eine Organtransplantation hatten oder eine solche vorgesehen ist.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, bevor Sie OLYSIO einnehmen.

Wenn bei Ihnen während einer Kombinationsbehandlung mit OLYSIO folgende Symptome auftreten, informieren Sie bitte Ihren Arzt, denn sie können Anzeichen dafür sein, dass sich die Leberprobleme verschlimmern:

- Gelbwerden Ihrer Haut oder Augen
- Urin dunkler als normal
- Schwellung im Bereich des Magens.

Diese Symptome sind umso bedeutender, wenn sie zusätzlich von einem der folgenden Symptome begleitet werden:

- Übelkeit, Erbrechen oder Appetitverlust
- Verwirrtheit.

Eine Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir kann bei gemeinsamer Einnahme mit Amiodaron, einem Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag, zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz (Puls) und anderen Symptomen führen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes zutrifft:

- Sie nehmen im Augenblick das Arzneimittel Amiodaron ein oder haben es in den letzten Monaten eingenommen. (Ihr Arzt könnte alternative Behandlungen in Betracht ziehen, wenn Sie dieses Arzneimittel eingenommen haben.)
- Sie nehmen andere Arzneimittel zur Behandlung des unregelmäßigen Herzschlags oder gegen hohen Blutdruck ein.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie OLYSIO mit Sofosbuvir und Arzneimittel gegen Herzprobleme einnehmen und Sie während der Behandlung Folgendes bei sich bemerken:

- Kurzatmigkeit
- Benommenheit
- Herzklopfen
- Ohnmacht.

Überempfindlichkeit gegen Sonnenlicht

Es kann sein, dass Sie empfindlicher gegen Sonnenlicht sind (Photosensitivität), wenn Sie OLYSIO einnehmen (siehe Informationen zu Nebenwirkungen in Abschnitt 4).

Verwenden Sie während der Behandlung mit OLYSIO einen geeigneten Sonnenschutz (wie z. B. einen Sonnenhut, eine Sonnenbrille und ein Sonnenschutzmittel). Vermeiden Sie es insbesondere, sich intensiv oder länger dem Sonnenlicht auszusetzen (einschließlich Bräunungsgeräten).

Wenn bei Ihnen während der Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Sonnenlicht auftritt, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Hautausschlag

Während der Behandlung mit OLYSIO kann ein Hautausschlag auftreten. Dieser Hautausschlag kann sich verschlimmern. Wenn bei Ihnen während der Behandlung ein Hautausschlag auftritt, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Blutuntersuchungen

Ihr Arzt wird vor Beginn und regelmäßig während Ihrer Behandlung Blutuntersuchungen durchführen. Diese Blutuntersuchungen helfen Ihrem Arzt

- zu kontrollieren, ob die Behandlung bei Ihnen anspricht
- Ihre Leberfunktion zu kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

OLYSIO darf bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht angewendet werden, weil es bei dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von OLYSIO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund dafür ist, dass sich OLYSIO und andere Arzneimittel gegenseitig beeinflussen können.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Digoxin, Disopyramid, Flecainid, Mexiletin, Propafenon oder Chinidin (zum Einnehmen) oder Amiodaron zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag
- Clarithromycin, Erythromycin (zum Einnehmen oder als Injektion) oder Telithromycin zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Warfarin und andere ähnliche Arzneimittel, die als Vitamin-K-Antagonisten bezeichnet und zur Blutverdünnung angewendet werden. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Häufigkeit Ihrer Bluttests erhöhen, um zu überprüfen, wie gut Ihr Blut gerinnt.
- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin zur Verhinderung epileptischer Anfälle
- Astemizol oder Terfenadin zur Behandlung von Allergien
- Itraconazol, Fluconazol, Ketoconazol, Posaconazol oder Voriconazol (zum Einnehmen oder als Injektion) zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Rifabutin, Rifampicin oder Rifapentin zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose
- Amlodipin, Bepridil, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin oder Verapamil (zum Einnehmen) zur Blutdrucksenkung
- Dexamethason (als Injektion oder zum Einnehmen) zur Behandlung von Asthma oder Entzündungen und Autoimmunkrankheiten
- Cisaprid zur Behandlung von Magenproblemen
- Mariendistel (ein pflanzliches Arzneimittel) gegen Leberprobleme
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel) gegen Angstzustände oder Depressionen
- Ledipasvir zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion
- Cobicistat zur Erhöhung der Spiegel einiger Arzneimittel, die zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet werden
- Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Nevirapin, Ritonavir, Saquinavir oder Tipranavir zur Behandlung der HIV-Infektion
- Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin zur Senkung der Cholesterinspiegel
- Ciclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus zur Abschwächung von Immunreaktionen oder zur Verhinderung einer Abstoßung transplanteder Organe
- Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung von Lungenhochdruck („pulmonal-arterielle Hypertonie“)
- Midazolam oder Triazolam (zum Einnehmen) zur Schlafförderung oder bei Angstzuständen

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, bevor Sie OLYSIO einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt außerdem, wenn Sie andere Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag oder hohem Blutdruck einnehmen.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Schwangere dürfen OLYSIO nur auf ausdrückliche Anweisung des Arztes einnehmen.

Wenn OLYSIO zusammen mit Ribavirin angewendet wird, lesen Sie bitte die Informationen zur Schwangerschaft in der Packungsbeilage für Ribavirin nach. Ribavirin kann Ihr ungeborenes Kind schädigen.

- Wenn Sie eine Frau sind, **dürfen Sie während der Behandlung und für mehrere Monate danach nicht schwanger werden.**
- Wenn Sie ein Mann sind, **darf Ihre Partnerin während Ihrer Behandlung und für mehrere Monate danach nicht schwanger werden.**

Sollte in diesem Zeitraum eine Schwangerschaft eintreten, müssen Sie umgehend Ihren Arzt informieren.

Empfängnisverhütung

Frauen müssen während der Behandlung mit OLYSIO eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Wenn OLYSIO zusammen mit Ribavirin angewendet wird, lesen Sie die Informationen zu den erforderlichen Empfängnisverhütungsmaßnahmen in der Packungsbeilage für Ribavirin nach. Sie und Ihr Partner/Ihre Partnerin müssen während der Behandlung und für mehrere Monate danach eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme von OLYSIO Ihren Arzt um Rat. Dies ist wichtig, weil nicht bekannt ist, ob Simeprevir in die Muttermilch übergehen kann. Der Arzt wird Ihnen raten, das Stillen zu beenden oder die Einnahme von OLYSIO zu unterbrechen, solange Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und anderen Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer chronischen Hepatitis-C-Infektion kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn Sie sich schwach fühlen oder Sehstörungen haben, dürfen Sie keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen. Lesen Sie auch in den Packungsbeilagen für diese anderen Arzneimittel die Informationen zur Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen nach.

OLYSIO enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (eine bestimmte Zuckerart). Bitte nehmen Sie OLYSIO daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist OLYSIO einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen OLYSIO als Teil einer Kombinationstherapie zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer chronischen Hepatitis-C-Infektion einnehmen. Ein Behandlungszyklus mit OLYSIO dauert entweder 12 oder 24 Wochen. Es kann jedoch sein, dass Sie die anderen Arzneimittel länger einnehmen müssen, je nach Anweisung Ihres Arztes. Lesen Sie die Angaben zu deren Dosierungen und wie diese einzunehmen sind in den Packungsbeilagen für diese Arzneimittel nach.

Wie Sie OLYSIO einnehmen müssen

- Die empfohlene Dosis von OLYSIO beträgt eine Kapsel (150 Milligramm) einmal täglich.
- Die Wochentage sind auf der Blisterpackung aufgedruckt - dies erleichtert es Ihnen, an die Einnahme Ihrer Kapsel zu denken.
- Versuchen Sie OLYSIO jeden Tag möglichst zur gleichen Uhrzeit einzunehmen.
- Nehmen Sie OLYSIO immer zusammen mit Nahrung ein. Es ist dabei nicht wichtig, was Sie essen.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel ein.
- Schlucken Sie die Kapsel im Ganzen.

Wie Sie die Kapsel entnehmen müssen

Drücken Sie, wie die Abbildung zeigt, auf einen der beiden **Ränder** des Blisterfachs, um die Kapsel durch die Folie zu drücken.



Drücken Sie nicht in der Mitte des Blisterfachs auf die Kapsel. Dies könnte die Kapsel beschädigen oder aufbrechen.



Wenn die Kapsel beschädigt oder geöffnet wurde, kann Arzneimittel verloren gehen. In diesem Fall müssen Sie eine neue Kapsel entnehmen. Wenn die Kapsel jedoch nur eingebeult oder verbogen, aber nicht beschädigt oder offen ist, kann sie verwendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von OLYSIO eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von OLYSIO eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von OLYSIO vergessen haben

- Wenn es noch mehr als 12 Stunden bis zu Ihrer nächsten Dosis sind, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich zusammen mit Nahrung ein. Setzen Sie dann die Einnahme von OLYSIO zur gewohnten Zeit fort.
- Wenn es weniger als 12 Stunden bis zu Ihrer nächsten Dosis sind, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie dann die nächste Dosis OLYSIO zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Brechen Sie die Einnahme von OLYSIO nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von OLYSIO nur auf Anweisung Ihres Arztes ab. Falls Sie die Einnahme abbrechen, könnte es sein, dass das Arzneimittel nicht richtig wirkt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter **OLYSIO** auftreten, wenn es **in Kombination mit Sofosbuvir** angewendet wird:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Jucken der Haut
- Hautausschlag*
- Verstopfung

- Überempfindlichkeit gegen Sonnenlicht (Photosensitivität)
- erhöhte Bilirubinspiegel im Blut (Bilirubin ist ein in der Leber gebildeter Farbstoff)
- * Hautausschlag kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen (sehr häufig), wenn OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir 24 Wochen lang angewendet wird.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter **OLYSIO** auftreten, wenn es **in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin** angewendet wird:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Übelkeit (Nausea)
- Jucken der Haut
- Hautausschlag
- Kurzatmigkeit.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- erhöhte Bilirubinspiegel im Blut (Bilirubin ist ein in der Leber gebildeter Farbstoff)*
- Sonnenlichtüberempfindlichkeit (Photosensitivität)
- Verstopfung.
- * In einer klinischen Studie mit asiatischen Patienten aus China und Südkorea wurden bei mehr als 1 von 10 Behandelten (sehr häufig) erhöhte Bilirubinspiegel im Blut berichtet.

Bitte lesen Sie auch die Informationen zu den Nebenwirkungen in den Packungsbeilagen für die anderen Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Hepatitis-C-Infektion nach.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist OLYSIO aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „Verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was OLYSIO enthält

- Der Wirkstoff ist Simeprevir. Jede Hartkapsel enthält Simeprevir-Natrium entsprechend 150 mg Simeprevir.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(II, III)-oxid (E172) und Schellack (E904).

Wie OLYSIO aussieht und Inhalt der Packung

Die Hartkapseln sind weiß und tragen in schwarzer Tinte den Aufdruck „TMC435 150“.

OLYSIO ist in Durchdrück-Blisterpackungen mit 7 Kapseln erhältlich. Die Wochentage sind auf der Blisterpackung aufgedruckt.

OLYSIO ist in Packungen mit 7 Kapseln (1 Blister) oder 28 Kapseln (4 Blister) erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: ++45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Simeprevir zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthält zurzeit Informationen zu Photosensitivitätsreaktionen, die während klinischer Studien beobachtet wurden; dabei wurden nach der Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir keine Schweregrad 3 oder 4 Photosensitivitätsreaktionen berichtet und keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von Photosensitivitätsreaktionen ab. Zusätzlich wird in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt, dass nach der Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin die meisten Photosensitivitätsreaktionen bei mit Simeprevir behandelten Patienten leicht bis mittelgradig waren (Schweregrad 1 oder Schweregrad 2) und 0,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten schwerwiegende Reaktionen erfuhren, die zur Hospitalisierung führten. Die kumulativen Daten aus der Erfahrung nach Markteinführung weisen auf einen höheren Prozentsatz der Fälle (5,8%) von Photosensitivitätsreaktionen hin, bei denen dauerhafte Behinderungen oder Hospitalisierung berichtet wurden. Der Prozentsatz der mit Simeprevir behandelten Patienten, die schwerwiegende Photosensitivitätsreaktionen erfuhren, die zur Hospitalisierung führten, ist also nach Markteinführung höher, als in den klinischen Studien. Basierend auf den kumulativen Daten wurde der Wortlaut in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angepasst, um die verschreibenden Ärzte auf das Risiko von schwerwiegenden Photosensitivitätsreaktionen im Kontext der Erfahrung nach Markteinführung hinzuweisen und zusätzlich den Wortlaut zu notwendigen Sonnenschutzmaßnahmen während der Behandlung mit Olysio zu bekräftigen.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Simeprevir der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Simeprevir enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.