

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OLYSIO 150 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder simeprevirnatrium svarende til 150 mg simeprevir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver kapsel indeholder 78,4 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Hvid gelatinekapsel, cirka 22 mm i længden og mærket "TMC 35 150" med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

OLYSIO er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne patienter (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende den genotypespecifikke aktivitet af hepatitis C-virus (HCV).

4.2 Dosering og administration

Behandling med OLYSIO skal iværksættes og superviseres af en læge med erfaring i behandling af CHC.

Dosering

Den anbefalede dosis af OLYSIO er én kapsel på 150 mg én gang dagligt. Dosen skal tages sammen med mad.

OLYSIO skal bruges i kombination med andre lægemidler til behandling af CHC (se pkt. 5.1). Hvis man overvejer OLYSIO-behandling i kombination med peginterferon alfa og ribavirin til HCV-genotype 1a-patienter, skal patienterne testes for virus med NS3 Q80K-polymorfisme før behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Se også produktresuméet for de lægemidler, der anvendes i kombination med OLYSIO.

Anbefalet samtidigt lægemiddel (samtidige lægemidler) og varighed af kombinationsbehandling med OLYSIO vises i tabel 1 og 2.

Tabel 1: Anbefalet varighed af kombinationsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir med eller uden ribavirin til patienter med HCV-genotype 1 eller 4

| Patientpopulation | Behandlingsvarighed |
|------------------------------------|--|
| Patienter uden cirrose | 12 ugers OLYSIO + sofosbuvir |
| Patienter med cirrose ¹ | 24 ugers OLYSIO + sofosbuvir eller 12 ugers OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin ² 12 ugers OLYSIO + sofosbuvir (uden ribavirin) kan overvejes til patienter, der skønnes at have ringe risiko for klinisk sygdomsprogression, og som har mulighed for genbehandling efterfølgende (se pkt. 4.4 og 5.1) |

¹ Test for forekomst af Q80K-polymorfisme hos patienter med cirrose, der er inficerede med HCV-genotype 1a, kan overvejes inden initiering af behandling med OLYSIO i kombination med sofosbuvir (se pkt. 4.4).

² Den daglige dosis af ribavirin er vægtbaseret (< 75 kg: 1.000 mg; ≥ 75 kg: 1.200 mg) og administreres oral, fordelt på to doser sammen med mad. Se også produktresuméet for ribavirin.

Tabel 2: Anbefalet varighed af kombinationsbehandling med OLYSIO og peginterferon alfa og ribavirin¹ hos patienter med HCV-genotype 1 eller 4

| Patientpopulation | Behandlingsvarighed |
|--|---|
| Behandlingsnaive patienter og patienter med tidligere recidiv ² | |
| med eller uden cirrose, uden HIV-coinfektion | 24 uger |
| uden cirrose med HIV-coinfektion | Behandling med OLYSIO skal initieres i kombination med peginterferon alfa + ribavirin og administreres i 12 uger efterfulgt af yderligere 12 uger med peginterferon alfa + ribavirin. |
| med cirrose med HIV-coinfektion | 48 uger ³ Behandling med OLYSIO skal initieres i kombination med peginterferon alfa + ribavirin og administreres i 12 uger efterfulgt af yderligere 36 uger med peginterferon alfa + ribavirin. |
| Patienter med tidligere manglende respons (herunder delvist og nul respons) ² | |
| med eller uden cirrose, med eller uden HIV-coinfektion | 48 uger ³ Behandling med OLYSIO skal initieres i kombination med peginterferon alfa + ribavirin og administreres i 12 uger efterfulgt af yderligere 36 uger med peginterferon alfa + ribavirin. |

¹ Hvis kombinationsbehandling med OLYSIO og peginterferon alfa og ribavirin overvejes til patienter med HCV-genotype 1a, skal test for NS3 Q80K-polymorfisme gennemføres inden behandlingsstart (se pkt. 4.4).

² Efter tidligere behandling med interferon (pegylet eller ikke-pegylet) med eller uden ribavirin (se pkt. 5.1).

³ Anbefalet behandlingsvarighed, hvis patienten ikke er omfattet af regler for behandlingsophør (se tabel 3).

Tabel 3 viser reglerne for behandlingsophør baseret på HCV-RNA-niveauerne i uge 4, 12 og 24 for patienter, der får OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin.

Seponering af behandlingen hos patienter med utilstrækkeligt virologisk respons

OLYSIO i kombination med sofosbuvir

Der er ingen regler for stop af den virologiske behandling for kombinationen af OLYSIO og sofosbuvir.

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa og ribavirin

Det er usandsynligt, at patienter med utilstrækkeligt virologisk respons under behandlingen vil opnå et vedvarende virologisk respons (SVR). Det anbefales derfor at seponere behandlingen hos disse

patienter. De HCV-RNA-tærskler, der udløser seponering af behandlingen (dvs. reglerne for behandlingsophør), vises i tabel 3.

Tabel 3: Regler for seponering hos patienter, der får OLYSIO i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, og som har utilstrækkeligt virologisk respons under behandling

| HCV-RNA | Foranstaltning |
|---|---|
| Behandlingsuge 4: ≥ 25 IE/ml | Seponér OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin |
| Behandlingsuge 12: ≥ 25 IE/ml ¹ | Seponér peginterferon alfa og ribavirin (behandlingen med OLYSIO er afsluttet i uge 12) |
| Behandlingsuge 24: ≥ 25 IE/ml ¹ | Seponér peginterferon alfa og ribavirin |

¹ Reevaluering af HCV-RNA anbefales, hvis HCV-RNA ≥ 25 IE/ml efter tidligere udetekterbart HCV-RNA for at bekræfte HCV-RNA-niveauet inden seponering af HCV-behandlingen.

Justering af dosis eller afbrydelse af behandling med OLYSIO

For at forhindre at behandlingen ikke virker, må doseringen af OLYSIO ikke nedsættes eller afbrydes. Hvis behandling med OLYSIO seponeres på grund af bivirkninger eller utilstrækkeligt virologisk respons under behandlingen, må behandlingen ikke iværksættes igen.

Justering af dosis eller seponering af lægemidler, der bruges i kombination med OLYSIO til behandling af CHC

Der henvises til produktresuméet for de respektive præparater, hvis der opstår bivirkninger, der kan være forbundet med de lægemidler, der anvendes i kombination med OLYSIO til behandling af CHC, og som kræver dosisjustering eller seponering af et eller flere af disse lægemidler.

Hvis andre lægemidler, der bruges i kombination med OLYSIO til behandling af CHC, seponeres permanent, uanset årsagen, skal OLYSIO også seponeres. Når ribavirin anvendes som tillægsbehandling til OLYSIO og sofosbuvir, og ribavirin i behandlingen skal afbrydes, kan behandling med OLYSIO og sofosbuvir uden ribavirin fortsætte (se pkt. 5.1).

Manglende dosis

Hvis en dosis af OLYSIO glemmes, og patienten kommer i tanke om det inden for 12 timer efter det sædvanlige doseringstidspunkt, skal patienten snarest muligt tage den manglende dosis sammen med mad og derefter tage den næste OLYSIO-dosis på det sædvanlige, planlagte tidspunkt.

Hvis en dosis af OLYSIO glemmes mere end 12 timer efter det sædvanlige doseringstidspunkt, må patienten ikke tage den manglende dosis, men skal genoptage doseringen af OLYSIO sammen med mad på det sædvanlige, planlagte tidspunkt.

Specielle populationer

Ældre (over 65 år)

Der foreligger kun begrænsede data vedrørende OLYSIOs sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år. Der findes ingen data vedrørende OLYSIOs sikkerhed og virkning hos patienter over 75 år. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af OLYSIO hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af OLYSIO hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens. Der er observeret forhøjet eksponering for simeprevir hos personer med alvorlig nyreinsufficiens. OLYSIOs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos HCV-inficerede patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin-clearance under 30 ml/min) eller med nyresygdom i terminalstadiet, herunder patienter, der har behov for hæmodialyse. Da eksponeringen for lægemidlet kan være øget hos HCV-inficerede patienter med svær nyreinsufficiens, anbefales det at udvise forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 5.2).

Der henvises til de respektive produktresuméer for de lægemidler, der anvendes i kombination med OLYSIO, for så vidt angår deres anvendelse til patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af OLYSIO hos patienter med let leverinsufficiens (Child-Pugh A).

OLYSIO anbefales ikke til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Race

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af race (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

OLYSIOs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Samtidig infektion med HCV/humant immundefektvirus type 1 (HIV-1)

Dosisjustering af OLYSIO er ikke nødvendig til patienter med samtidig HCV- og HIV-1-infektion (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

OLYSIO i kombination med sofosbuvir: Hos patienter med HCV/HIV 1-coinfektion er behandlingsvarigheden den samme som for HCV-monoinficerede patienter.

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa og ribavirin: Hos HCV/HIV-1-coinficerede patienter er behandlingsvarigheden den samme som for HCV-monoinficerede patienter; dog skal coinficerede patienter med cirrose have 36 ugers behandling med peginterferon alfa og ribavirin efter at have fuldført 12 ugers behandling med OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin (total behandlingsvarighed 48 uger).

For information om relevante interaktioner med antiretrovirale midler, se pkt. 4.4 og 4.5.

Administration

OLYSIO skal tages oralt én gang dagligt sammen med mad (se pkt. 5.2). Kapslen skal sluges hel.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Effekten af OLYSIO er ikke undersøgt hos patienter med HCV-genotyperne 2, 3, 5 og 6; derfor bør OLYSIO ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 5.1).

OLYSIO må ikke indgives som monoterapi, men skal ordineres i kombination med andre lægemidler til behandling af CHC.

Læs produktresuméet for de samtidigt ordinerede lægemidler, inden behandlingen med OLYSIO igangsættes. Advarslerne og forsigtighedsreglerne for disse lægemidler gælder også for deres anvendelse i kombinationsbehandling med OLYSIO.

Der findes ingen kliniske data vedrørende anvendelse af OLYSIO til genbehandling af patienter, som ikke har reageret på HCV-behandling, baseret på en NS3-4A-proteasehæmmer (se pkt. 5.1 og 5.3).

Leverdekompensation og leverinsufficiens

Der er efter markedsføring indberettet leverdekompensation og leverinsufficiens, herunder fatale tilfælde, hos patienter, der blev behandlet med OLYSIO i kombination med peginterferon alfa og ribavirin og i kombination med sofosbuvir. Selvom det er svært at fastlægge kausaliteten på grund af den underliggende, fremskredne leversygdom, kan en potentiel risiko ikke udelukkes.

For patienter, der har høj risiko for leverdekompensation eller leverinsufficiens, skal leverfunktionstestene derfor monitoreres inden og (efter klinisk behov) under kombinationsbehandling med OLYSIO.

Leverinsufficiens

OLYSIO anbefales ikke til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Svær bradykardi og hjerteblø

Der er observeret tilfælde af bradykardi, når OLYSIO blev anvendt i kombination med sofosbuvir og samtidig amiodaron. Mekanismen er ikke fastlagt.

Tilfælde er potentielt livstruende, og amiodaron bør derfor kun anvendes til patienter, der er i kombinationsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir, når andre alternative behandlinger med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindicerede.

Hvis samtidig anvendelse af amiodaron anses for at være nødvendig, anbefales det, at patienterne monitoreres nøje, når kombinationsbehandlingen med OLYSIO og sofosbuvir initieres. Patienter, der konstateres at have stor risiko for bradyarytmi, bør monitoreres kontinuerligt i 48 timer under passende kliniske forhold.

På grund af amiodarons lange halveringstid bør der desuden iværksættes passende monitorering af patienter, der har seponeret amiodaron inden for de seneste få måneder og skal initieres på kombinationsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir.

Alle patienter, der får kombinationsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir i kombination med amiodaron med eller uden andre lægemidler, der sænker hjertefrekvensen, skal desuden advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblø og skal tilrådes straks at søge læge, hvis de får disse symptomer.

Test for NS3 Q80K-polymorfisme hos patienter inficeret med HCV-genotype 1a inden behandling OLYSIO i kombination med sofosbuvir

Hos HCV-genotype 1a-inficerede patienter med cirrose kan test for forekomst af NS3 Q80K-polymorfisme overvejes inden initiering af behandling med OLYSIO i kombination med sofosbuvir (se pkt. 5.1).

Hos HCV-genotype 1a-inficerede patienter uden cirrose blev effekten af simeprevir i kombination med sofosbuvir ved den anbefalede 12-uges behandlingsvarighed ikke påvirket af forekomst af NS3 Q80K-polymorfismen (se pkt. 5.1).

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa og ribavirin

Simeprevirs effekt i kombination med peginterferon alfa og ribavirin er betydeligt nedsat hos patienter, der er inficerede med hepatitis C genotype 1a med NS3 Q80K-polymorfisme ved *baseline*, sammenlignet med patienter med hepatitis C genotype 1a uden Q80K-polymorfisme (se pkt. 5.1). Det anbefales på det kraftigste at teste for forekomst af Q80K-polymorfisme hos patienter med HCV-genotype 1a, hvis behandling med OLYSIO i kombination med peginterferon alfa og ribavirin overvejes. At den behandling bør overvejes for patienter, der er inficerede med HCV-genotype 1a med Q80K-polymorfisme, og i tilfælde, hvor det ikke er muligt at teste.

Samtidig administration af andre direkte virkende antivirale midler mod HCV

OLYSIO bør kun indgives samtidig med andre direkte virkende antivirale lægemidler, hvis fordelene på baggrund af de tilgængelige data anses for at opveje risiciene. Der findes ingen data, der understøtter samtidig indgivelse af OLYSIO og telaprevir eller boceprevir. Man kan forudse krydsresistens med disse HCV-proteasehæmmere, og samtidig administration kan ikke anbefales (se også pkt. 4.5).

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa-2b

I kliniske studier fik patienter, randomiseret til simeprevir i kombination med peginterferon alfa-2b og ribavirin, numerisk lavere SVR12-rater og havde også hyppigere viralt gennembrud og recidiv end de patienter, der fik simeprevir i kombination med peginterferon alfa-2a og ribavirin (se pkt. 5.1).

Graviditet og kontraception

OLYSIO bør kun anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, hvis fordelen opvejer risikoen. Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende sikker kontraception (se pkt. 4.6).

De kontraindikationer og advarsler vedrørende graviditet og de krav til kontraception, som gælder for de lægemidler, der indgives samtidigt, gælder også for deres anvendelse ved kombinationsbehandling med OLYSIO.

Ribavirin kan forårsage fødselsdefekter og/eller dødsfald hos det eksponerede foster. Der skal derfor udvises særdeles stor forsigtighed for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og kvindelige partnere til mandlige patienter (se pkt. 4.6).

Fotosensibilitet

Der er observeret reaktioner i form af fotosensibilitet efter anvendelse af OLYSIO-kombinationsbehandling (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om risikoen for lysfølsomhedsreaktioner og om vigtigheden af at bruge relevante foranstaltninger til beskyttelse mod solen under behandling med OLYSIO. Langvarigt ophold i solen og anvendelse af solarium bør undgås under behandling med OLYSIO. Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner, bør seponering af OLYSIO overvejes, og patienten skal monitoreres, indtil reaktionerne er forsvundet.

Udslæt

Der er observeret udslæt hos patienter, der fik kombinationsbehandling med OLYSIO (se pkt. 4.8). Patienter med let til moderat udslæt skal monitoreres for eventuel progression af udslættet, herunder udvikling af symptomer på slimhinder eller systemiske symptomer. I tilfælde af alvorligt udslæt skal OLYSIO og anden samtidig medicin til behandling af CHC seponeres, og patienten skal monitoreres, indtil symptomerne er forsvundet.

Laboratorietest under behandling med OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin

HCV-RNA-niveauet skal kontrolleres i uge 4 og 12 og efter klinisk behov (se også retningslinjerne for behandlingsvarighed og regler for behandlingseffektivitet, pkt. 4.2). Det anbefales at bruge en følsom, kvantitativ HCV-RNA-analyse til kontrol af HCV-RNA-niveauerne under behandlingen.

Der henvises til produktresumeerne for peginterferon alfa og ribavirin for information om krav til laboratorietest før, under og efter behandlingen, herunder krav til hæmatologiske og biokemiske test (inklusive leverenzymmer og bilirubin) samt graviditetstest.

Interaktioner med lægemidler

Samtidig administration af OLYSIO og stoffer, der i moderat eller kraftig grad inducerer eller hæmmer cytokrom P450 3A (CYP3A4), anbefales ikke, da dette i signifikant grad kan henholdsvis reducere eller øge eksponeringen af simeprevir.

Pkt. 4.5 indeholder information om interaktioner med andre lægemidler.

Samtidig infektion med hepatitis B-virus (HBV)

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Organtransplanterede patienter

Samtidig administration af OLYSIO og ciclosporin anbefales ikke, da dette giver signifikant højere eksponering for simeprevir (se pkt. 4.5).

Hjælpestof i OLYSIO-kapslerne

OLYSIO-kapslerne indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der påvirker eksponeringen af simeprevir

Det primære enzym, der er involveret i biotransformationen af simeprevir, er CYP3A4 (se pkt. 5.2), og der kan opstå klinisk relevante virkninger fra andre lægemidler på simeprevirs farmakokinetik via CYP3A4. Samtidig administration af OLYSIO og moderate eller potente CYP3A4-hæmmere kan øge plasmaeksponeringen af simeprevir markant, mens samtidig administration af moderate eller potente CYP3A4-induktorer kan reducere plasmaeksponeringen af simeprevir markant og føre til manglende effekt (se tabel 4). Samtidig administration af OLYSIO og stoffer, der hæmmer eller inducerer CYP3A4 moderat eller kraftigt, anbefales derfor ikke.

Optagelse af simeprevir i leveren formidles af OATP1B1/3. Hæmmere af OATP1B1/3, for eksempel eltrombopag og gemfibrozil, kan medføre stigning i plasmakoncentrationen af simeprevir.

Lægemidler, der påvirkes af simeprevir

Simeprevir hæmmer i let grad aktiviteten af CYP1A2 samt den intestinale aktivitet af CYP3A4, men påvirker ikke aktiviteten af CYP3A4 i leveren. Samtidig administration af OLYSIO og lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A4, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af sådanne lægemidler (se tabel 4). Simeprevir påvirker ikke CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vivo*. Simeprevir hæmmer OATP1B1/3, P-gp- og BCRP-transportører. Samtidig administration af OLYSIO og lægemidler, der er substrater for OATP1B1/3-, P-gp- og BCRP-transport, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af sådanne lægemidler (se tabel 4).

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister:

Da leverfunktionen kan ændre sig under behandling med OLYSIO, anbefales tæt monitorering af INR (international normalised ratio).

Interaktionstabel

Tabel 4 viser de fastlagte og teoretiske interaktioner mellem simeprevir og udvalgte lægemidler (ratioerne er fundet ved mindste kvadraters metode med 90% konfidensintervaller [90% CI]; stigning vises som “↑”, fald som “↓” og ingen ændring som “↔”). Der er udført interaktionsstudier hos raske voksne med den anbefalede dosis på 150 mg simeprevir én gang dagligt, medmindre andet er angivet.

Tabel 4: Interaktioner med andre lægemidler og anbefalinger til dosering

| Lægemiddel inddelt efter terapeutisk område | Virkning på lægemiddelniveauer ratioer fundet ved mindste kvadraters metode (90%CI) | Anbefaling ved samtidig administration |
|---|--|---|
| ANALEPTIKA | | |
| Koffein 150 mg | Koffein AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ Koffein C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ Koffein C _{min} ikke undersøgt | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| ANTIARYTMIKA | | |
| Digoxin 0,25 mg | digoxin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxin C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxin C _{min} ikke undersøgt (Hæmning af P-gp-transportør.) | Digoxinkoncentrationen bør monitoreres og bruges til titrering af digoxindosis, så den ønskede kliniske effekt opnås. |

| | | |
|---|--|---|
| Amiodaron | Ikke undersøgt. Let stigning i koncentrationen af amiodaron kan forventes, når amiodaron indgives oralt. (Hæmning af intestinalt CYP3A4) Der kan opstå mindre stigninger i simeprevirkoncentrationen på grund af amiodarons hæmning af CYP3A4. | <u>Behandlingsregime, der ikke indeholder sofosbuvir:</u> Der skal udvises forsigtighed, og terapeutisk monitorering af amiodaron og/eller klinisk monitorering (ekg osv.) anbefales, hvis det indgives oralt. <u>Behandlingsregime, der indeholder sofosbuvir:</u> Anvendes kun, hvis der ikke er andre muligheder. Nøje monitorering anbefales, hvis lægemidlet indgives sammen med OLYSIO kombination med sofosbuvir (se pkt. 4.4). |
| Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Quinidin | Ikke undersøgt. Mindre stigninger i koncentrationerne af disse antiarytmika kan forventes, hvis disse lægemidler indgives oralt. (Hæmning af intestinalt CYP3A4) | Der skal udvises forsigtighed, og terapeutisk monitorering af disse antiarytmika og/eller klinisk monitorering (ekg osv.) anbefales, hvis de indgives oralt. |
| ANTIKOAGULANTIA | | |
| Warfarin og andre vitamin K-antagonister | 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} Ikke undersøgt | Der forventes ingen ændringer i warfarins farmakokinetik, men tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen potentielt kan ændre sig under behandling med OLYSIO. |
| ANTIKONVULSIVA | | |
| Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin | Ikke undersøgt. Der forventes et signifikant fald i plasmakoncentrationen af simeprevir. (Kraftig induktion af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med disse antikonvulsiva, da det kan medføre manglende terapeutisk virkning af OLYSIO. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| Escitalopram 10 mg én gang dagligt | 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) ↓ | Dosisjustering ikke nødvendig. |

| ANTIISTAMINER | | |
|--|--|---|
| Astemizol Terfenadin | Ikke undersøgt. Astemizol og terfenadin kan give hjertearytmier. Let forhøjede koncentrationer af disse antihistaminer kan forventes. (Hæmning af intestinalt CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med astemizol og terfenadin. |
| ANTIINFEKTIVA | | |
| Antibiotika – makrolider (systemisk administration) | | |
| Azithromycin | Ikke undersøgt. Baseret på elimineringsvejen for azithromycin forventes ingen lægemiddelinteraktioner mellem azithromycin og simeprevir. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Erythromycin 500 mg tre gange dagligt | 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) ↑ (Både erythromycin og simeprevir hæmmer CYP3A4 og P-gp-transportør.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med systemisk erythromycin. |
| Clarithromycin Telithromycin | Ikke undersøgt. Der forventes forhøjet plasmakoncentration af simeprevir. (Kraftig hæmning af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med clarithromycin eller telithromycin. |
| Antimykotika (systemisk administration) | | |
| Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol | Ikke undersøgt. Der forventes signifikant forhøjet plasmakoncentration af simeprevir. (Kraftig hæmning af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med systemisk itraconazol, ketoconazol eller posaconazol. |
| Fluconazol Voriconazol | Ikke undersøgt. Der forventes signifikant forhøjet plasmakoncentration af simeprevir. (Let til moderat hæmning af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med systemisk fluconazol eller voriconazol. |
| Antimykobakterielle midler | | |
| Bedaquilin | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Rifampicin 600 mg én gang dagligt | rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicin C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicin C _{min} ikke undersøgt 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} ikke undersøgt 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 af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med rifampicin, da det kan medføre manglende terapeutisk virkning af OLYSIO. |

| | | |
|--|---|---|
| Rifabutin Rifapentin | Ikke undersøgt. Der forventes signifikant nedsat plasmakoncentration af simeprevir. (Induktion af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med rifabutin eller rifapentin, da det kan medføre manglende terapeutisk virkning af OLYSIO. |
| 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} ikke undersøgt dextrorphan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrorphan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrorphan C _{min} ikke undersøgt | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| CALCIUMANTAGONISTER (oral administration) | | |
| Amlodipin Bepidil Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil | Ikke undersøgt. Der kan forventes forhøjede plasmakoncentrationer af oralt administrerede calciumantagonister. (Hæmning af intestinallyt CYP3A4 og P-gp-transportør.) Koncentration af simeprevir kan øges på grund af amlodipins svage hæmning af CYP3A4 og diltiazems og verapamils moderate hæmning af CYP3A4. | Der skal udvises forsigtighed, og klinisk monitorering af patienterne anbefales, når disse calciumantagonister gives oralt. |
| GLUKOKORTIKOIDER | | |
| Dexamethason (systemisk) | Ikke undersøgt. Der forventes reduceret plasmakoncentration af simeprevir. (Moderat induktion af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med systemisk dexamethason, da det kan medføre manglende terapeutisk virkning af OLYSIO. |
| Budesonid Fluticason Methylprednisolon Prednison | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| PRÆPARATER MED VIRKNING PÅ FØRDØJELSESKANALEN | | |
| Antacida | | |
| Aluminium- eller magnesiumhydroxid Calciumcarbonat | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddel-interaktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| H₂-receptor-antagonister | | |
| Cimetidin Nizatidin Fanitidin | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddel-interaktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Propulsiva | | |
| Cisaprid | Ikke undersøgt. Cisaprid kan forårsage hjertearytmier. Forhøjet koncentration af cisaprid er mulig. (Hæmning af det intestinale CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med cisaprid. |

| Protonpumpehæmmere | | |
|---|--|---|
| Omeprazol 40 mg | omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} ikke undersøgt | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddel-interaktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| HCV-PRÆPARATER | | |
| Antivirale midler | | |
| Daclatasvir 60 mg én gang dagligt | 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) ↑ | Dosisjustering af daclatasvir eller OLYSIO ikke nødvendig |
| Ledipasvir ² 90 mg én gang dagligt | 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) ↑ | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med ledipasvir-holdige lægemidler. |
| Sofosbuvir ³ 400 mg én gang dagligt | sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C _{min} ikke undersøgt GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} ikke undersøgt simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ simeprevir C _{min} ikke undersøgt | En ikke klinisk relevant øget eksponering af sofosbuvir blev observeret i det farmakokinetiske delstudie. |
| NATURLÆGEMIDLER | | |
| Marietidsel (<i>Silybum marianum</i>) | Ikke undersøgt. Der forventes forhøjet plasmakoncentration af simeprevir. (Hæmning af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med marietidsel. |
| Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>) | Ikke undersøgt. Der forventes signifikant reduceret plasmakoncentration af simeprevir. (Induktion af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med præparater, der indeholder perikon, da det kan medføre manglende terapeutisk virkning af OLYSIO. |
| PRÆPARATER MOD HIV | | |
| Antiretrovirale midler – CCR5-antagonist | | |
| Maraviroc | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Det er ikke nødvendigt at justere dosis for hverken OLYSIO eller maraviroc ved samtidig administration. |

| Antiretrovirale midler – integrasehæmmer | | |
|--|---|---|
| Raltegravir 400 mg to gange dagligt | 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) ↓ | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Dolutegravir | Ikke undersøgt. Ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion forventes. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Antiretrovirale midler – non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er) | | |
| Efavirenz 600 mg én gang dagligt | 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 af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med efavirenz, da det kan medføre manglende terapeutisk virkning af OLYSIO. |
| Rilpivirin 25 mg én gang dagligt | 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) ↔ | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Andre NNRTI'er (delavirdin, etravirin, nevirapin) | Ikke undersøgt. Der forventes ændret plasmakoncentration af simeprevir. (Induktion af CYP3A4 [etravirin eller nevirapin] eller hæmning [delavirdin]) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med delavirdin, etravirin eller nevirapin. |
| Antiretrovirale midler – nukleosid eller nukleotid revers transkriptasehæmmere (N(t)RTI'er) | | |
| Tenofoviridisoproxilfu marat 300 mg én gang dagligt | tenofovir AUC 1,19 (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) ↓ | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Andre NRTI'er (abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zidovudin) | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddel-interaktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |

| Antiretrovirale midler – proteasehæmmere (PI'er) | | |
|--|---|---|
| Darunavir/ritonavir ⁴ 800/100 mg én gang dagligt | <p>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) ↑*</p> <p>* darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevir sammenlignet med 150 mg simeprevir alene.</p> <p>(Kraftig hæmning af CYP3A4.)</p> | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med darunavir/ritonavir. |
| Ritonavir ¹ 100 mg to gange dagligt | <p>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) ↑</p> <p>(Kraftig hæmning af CYP3A4.)</p> | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med ritonavir. |
| Andre ritonavir-forstærkede eller uforstærkede HIV-PI'er (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) | Ikke undersøgt. Der forventes ændret plasmakoncentration af simeprevir. (Induktion eller hæmning af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med nogen HIV-PI'er med eller uden ritonavir. |
| Cobicistat-holdige lægemidler | Ikke undersøgt. Der forventes signifikant forhøjet plasmakoncentration af simeprevir. (Kraftig hæmning af CYP3A4.) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med cobicistat-holdige lægemidler. |
| HMG-CO-A-REDUKTASEHÆMMERE | | |
| Rosuvastatin 10 mg | <p>rosuvastatin AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatin C_{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatin C_{min} ikke undersøgt</p> <p>(Hæmning af OATP1B1/3-, BCRP-transportør.)</p> | Dosis af rosuvastatin skal titreres omhyggeligt, og den laveste nødvendige dosis skal anvendes. Sikkerheden skal overvåges ved administration sammen med OLYSIO. |
| Pitavastatin Pravastatin | Ikke undersøgt. Der forventes forhøjede plasmakoncentrationer af pitavastatin og pravastatin. (Hæmning af OATP1B1/3-transportør.) | Dosis af pitavastatin og pravastatin skal titreres omhyggeligt, og den laveste nødvendige dosis skal anvendes. Sikkerheden skal overvåges ved administration sammen med OLYSIO. |

| | | |
|--|---|---|
| Atorvastatin 40 mg | atorvastatin AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatin C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatin C _{min} ikke undersøgt 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} ikke undersøgt (Hæmning af OATP1B1/3-transportør og/eller CYP3A4) Simeprevirkoncentrationen kan øges på grund af atorvastatins hæmning af OATP1B1. | Dosis af atorvastatin skal titreres omhyggeligt, og den laveste nødvendige dosis skal anvendes. Sikkerheden skal overvåges ved samtidig administration af OLYSIO. |
| Simvastatin 40 mg | simvastatin AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatin C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatin C _{min} ikke undersøgt simvastatinsyre AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatinsyre C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatinsyre C _{min} ikke undersøgt (Hæmning af OATP1B1-transportør og/eller CYP3A4.) | Dosis af simvastatin skal titreres omhyggeligt, og den laveste nødvendige dosis skal anvendes. Sikkerheden skal overvåges ved samtidig administration af OLYSIO. |
| Lovastatin | Ikke undersøgt. Der forventes forhøjet plasmakoncentration af lovastatin. (Hæmning af OATP1B1-transportør og/eller CYP3A4.) | Dosis af lovastatin skal titreres omhyggeligt, og den laveste nødvendige dosis skal anvendes. Sikkerheden skal overvåges ved samtidig administration af OLYSIO. |
| Fluvastatin | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| HORMONEL ANTIKONCEPTION | | |
| Ethinylestradiol og norethindron 0,035 mg/1 mg én gang dagligt/ | 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) ↔ norethindron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ norethindron C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ norethindron C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑ | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciclosporin 100 mg individuel tilpasset dosis | ciclosporin AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciclosporin C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciclosporin C _{min} ikke undersøgt simeprevir AUC 5,68 (3,58-9,00) ↑ ⁶ simeprevir C _{max} 4,53 (3,05-6,74) ↑ ⁶ simeprevir C _{min} ikke undersøgt ⁶ (OATP1B1/3, P-gp og CYP3A hæmmes af ciclosporin) | Det anbefales ikke at administrere OLYSIO sammen med ciclosporin |
| Tacrolimus 2 mg individuel tilpasset dosis ⁵ | tacrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ tacrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ tacrolimus C _{min} ikke undersøgt simeprevir AUC 1,90 (1,37-2,63) ↑ ⁷ simeprevir C _{max} 1,85 (1,40-2,46) ↑ ⁷ simeprevir C _{min} ikke undersøgt ⁷ (OATP1B1 hæmmes af tacrolimus) | Dosisjustering ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne ved samtidig administration af OLYSIO og tacrolimus. Monitorering af blodkoncentrationen af tacrolimus anbefales. |

| | | |
|---|---|--|
| Sirolimus | Ikke undersøgt. Der kan forekomme let forhøjet eller reduceret plasmakoncentration af sirolimus. | Monitorering af blodkoncentrationen af sirolimus anbefales. |
| NARKOTISKE ANALGETIKA | | |
| Methadon ⁸ 30-150 mg én gang dagligt; individuelt tilpasset 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) ↔ | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Buprenorphin Naloxon | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| FOSFODIESTERASE 5-HÆMMERE | | |
| Sildenafil Tadalafil Vardenafil | Ikke undersøgt. Let forhøjede koncentrationer af PDE-5-hæmmere kan forventes. (Hæmning af intestinalt CYP3A4.) Let forhøjet koncentration af simeprevir kan opstå på grund af sildenafil's svage hæmning af OATP1B1. | Dosisjustering er ikke nødvendig, når OLYSIO administreres sammen med sildenafil, vardenafil eller tadalafil ved doser til behandling af erektil dysfunktion. Justering af dosis af PDE-5-hæmmeren kan være nødvendig, når OLYSIO administreres sammen med kronisk dosering af sildenafil eller tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Det bør overvejes at starte med den laveste dosis af PDE-5-hæmmeren og øge dosis efter behov samtidig med klinisk monitorering efter behov. |
| SEDATIVA/ANXIOLYTIKA | | |
| Midazolam <i>Oralt:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenøst:</i> 0,025 mg/kg | <i>Oralt:</i> midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C _{min} ikke undersøgt <i>Intravenøst:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C _{min} ikke undersøgt (Svag hæmning af det intestinale CYP3A4-enzym.) | Plasmakoncentrationen af midazolam blev ikke påvirket efter intravenøs administration, da simeprevir ikke hæmmer CYP3A4 i leveren. Der bør udvises forsigtighed ved oral administration af dette lægemiddel med et smalt terapeutisk indeks sammen med OLYSIO. |
| Triazolam (oralt) | Ikke undersøgt. Let forhøjet koncentration af triazolam kan forventes. (Hæmning af intestinalt CYP3A4.) | Der bør udvises forsigtighed ved oral administration af dette lægemiddel med et smalt terapeutisk indeks sammen med OLYSIO. |
| STIMULANTIA | | |
| Methylphenidat | Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddel-interaktion. | Dosisjustering ikke nødvendig. |

Pilens retning (↑ = stigning, ↓ = fald, ↔ = ingen ændring) for hver farmakokinetisk parameter er baseret på, at 90% konfidensintervallet for ratioerne af middelværdierne er inden for (↔), under (↓) eller over (↑) intervallet 0,80-1,25.

- ¹ Dette interaktionsstudie er blevet gennemført med en højere dosis end den anbefalede dosis af simeprevir for at vurdere den maksimale virkning på det samtidigt administrerede lægemiddel. Doseringsanbefalingen gælder for den anbefalede dosis af simeprevir på 150 mg én gang dagligt.
 - ² Interaktionen mellem simeprevir og lægemidlet blev undersøgt i et farmakokinetisk fase 2-studie med 20 HCV-inficerede patienter.
 - ³ Sammenligning baseret på tidligere kontroller. Interaktionen mellem simeprevir og lægemidlet blev undersøgt i et farmakokinetisk delstudie i et fase 2-studie med 22 HCV-inficerede patienter.
 - ⁴ Dosis af simeprevir i dette interaktionsstudie var 50 mg, når det blev administreret i kombination med darunavir/ritonavir, og sammenlignet med 150 mg i behandlingsgruppen på simeprevir alene.
 - ⁵ Individuelt tilpasset dosis efter lægens skøn i henhold til lokal praksis.
 - ⁶ Sammenligning baseret på historiske kontroller. Data fra et fase 2-studie med 9 HCV-inficerede levertransplanterede patienter.
 - ⁷ Sammenligning baseret på historiske kontroller. Data fra et fase 2-studie med 11 HCV-inficerede levertransplanterede patienter.
 - ⁸ Interaktionen mellem simeprevir og lægemidlet blev undersøgt i et farmakokinetisk studie med opioidafhængige voksne i stabil vedligeholdelsesbehandling med methadon.
- * Ketoconazol: Afventer yderligere ATC-klassificering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af anvendelse af simeprevir til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). OLYSIO bør kun anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, hvis fordelene opvejer risikoen. Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Da OLYSIO skal indgives sammen med andre lægemidler til behandling af CHC, gælder de samme kontraindikationer og advarsler for disse præparater også for deres anvendelse i kombinationsbehandling med OLYSIO (se pkt. 4.3).

Der er påvist signifikante teratogene og/eller embryofetale virkninger hos alle dyrearter, der blev eksponeret for ribavirin. Der skal udvises særlig stor forsigtighed for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og kvindelige partnere til mandlige patienter. Kvindelige, fertile patienter samt mandlige patienter og deres kvindelige fertile partnere skal bruge en sikker antikonceptionsmetode under behandlingen med ribavirin, og efter behandlingen med ribavirin er afsluttet i den periode, der er angivet i produktresuméet for ribavirin.

Amning

Det er ukendt, om simeprevir eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Efter administration til diegivende rotter blev simeprevir påvist i plasma hos diende rotter, hvilket sandsynligvis skyldes udskillelse af simeprevir i mælken (se pkt. 5.3). En risiko for bivirkninger hos de ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med OLYSIO skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til den terapeutiske fordel for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende effekten af simeprevir på human fertilitet. Der er ikke observeret nogen effekter på fertiliteten i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

OLYSIO påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Kombinationsbehandling med OLYSIO og andre lægemidler til behandling af CHC kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der henvises til produktresuméerne for disse samtidigt administrerede lægemidler for information om deres potentielle virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Simeprevirs overordnede sikkerhedsprofil er baseret på data fra 580 HCV-genotype 1-inficerede patienter, der fik simeprevir i kombination med sofosbuvir med eller uden ribavirin (puljede data fra det kliniske fase 2-studie HPC2002 og de kliniske fase 3-studier HPC3017 og HPC3018) og 1.486 HCV-genotype 1-inficerede patienter, der fik simeprevir (eller placebo) i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (puljede data fra de kliniske fase 2-studier C205 og C206 og de kliniske fase 3-studier C208, C216 og HPC3007).

Simeprevirs sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos patienter med HCV-genotype 4-infektion og HCV-genotype 1-infektion, når det enten gives i kombination med sofosbuvir eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin.

Simeprevir i kombination med sofosbuvir

Sikkerhedsprofilen af simeprevir i kombination med sofosbuvir hos patienter med HCV-genotype 1-infektion med eller uden cirrose er baseret på puljede data fra fase 2-studiet HPC2002 og fase 3-studierne HPC3017 og HPC3018 med 472 patienter inkluderet, der fik simeprevir sammen med sofosbuvir uden ribavirin (155, 286 og 31 patienter fik henholdsvis 8, 12 eller 24 ugers behandling), og 108 patienter, der fik simeprevir sammen med sofosbuvir og ribavirin (54 patienter fik 12 og 54 fik 24 ugers behandling).

Størstedelen af de indberettede bivirkninger var af sværhedsgrad 1. Bivirkninger af grad 2 og 3 blev indberettet for henholdsvis 3,5% (n = 10) og 0,3% (n = 1) af patienterne, der fik 12 ugers behandling med simeprevir sammen med sofosbuvir. Der blev ikke indberettet bivirkninger af grad 4. Hos patienter, der fik 24 ugers behandling med simeprevir sammen med sofosbuvir, blev der ikke indberettet bivirkninger af grad 2 eller 3; en enkelt patient (3,2%) havde en bivirkning af grad 4 (forhøjet bilirubin i blodet). Der blev ikke indberettet nogen alvorlige bivirkninger.

De hyppigst indberettede bivirkninger (frekvens $\geq 5\%$ efter 12 eller 24 ugers behandling) var udslæt, kløe, obstipation og lysfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4).

En enkelt patient i gruppen med 12 ugers behandling (0,3%) og ingen af patienterne i gruppen med 24 ugers behandling seponerede behandlingen som følge af bivirkninger.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin

Sikkerhedsprofilen for simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin hos patienter med HCV-genotype 1-infektion er baseret på de puljede data fra fase 2-studierne og fase 3-studierne C205, C206, C208, C216 og HPC3007 med 924 patienter, der fik simeprevir 150 mg én gang dagligt i 12 uger, og 540 patienter, der fik placebo sammen med peginterferon alfa og ribavirin.

I de puljede sikkerhedsdata fra fase 3-studierne var størstedelen af de bivirkninger, der blev indberettet i løbet af de 12 ugers behandling med simeprevir, af sværhedsgrad 1 til 2. Bivirkninger af grad 3 eller 4 blev indberettet for 3,1% af de patienter, der fik simeprevir sammen med peginterferon alfa og ribavirin, versus 0,5% af de patienter, der fik placebo sammen med peginterferon alfa og ribavirin. Der blev indberettet alvorlige bivirkninger for 0,3% af de simeprevir-behandlede patienter (2 lysfølsomhedsreaktioner, der nødvendiggjorde hospitalsindlæggelse) og for ingen af de patienter, der fik placebo sammen med peginterferon alfa og ribavirin.

I løbet af de første 12 ugers behandling var de hyppigst indberettede bivirkninger (forekomst $\geq 5\%$) kvalme, udslæt, kløe, dyspnø, stigning i bilirubin i blodet og lysfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4).

0,9% af de patienter, der fik simeprevir sammen med peginterferon alfa og ribavirin, seponerede simeprevir som følge af bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger af simeprevir i kombination med sofosbuvir eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, der er indberettet for voksne patienter med HCV-genotype 1-infektion, vises i tabel 5. Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 5: Identificerede bivirkninger af simeprevir i kombination med sofosbuvir eller simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin¹

| Systemorgan klasse Frekvens | simeprevir + sofosbuvir | | simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 |
|---|--|-------------------------------|--|
| | 12 uger N = 286 | 24 uger N = 31 | |
| <i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i> | | | |
| meget almindelig | | | dyspnø* |
| <i>Mave-tarm-kanalen:</i> | | | |
| meget almindelig | | | kvalme |
| almindelig | obstipation | obstipation | obstipation |
| <i>Lever- og galdeveje:</i> | | | |
| almindelig | forhøjet blodbilirubin* | forhøjet blodbilirubin* | forhøjet blodbilirubin* |
| <i>Hud og subkutane væv:</i> | | | |
| meget almindelig | | udslæt* | udslæt*, kløe* |
| almindelig | udslæt*, kløe*, lysfølsomhedsreaktion* | kløe*, lysfølsomhedsreaktion* | lysfølsomhedsreaktion* |

¹ Simeprevir i kombination med sofosbuvir: Puljede studier HPC2002, HPC3017 og HPC3018 (12 uger) og studie HPC2002 (24 uger); simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin: Puljede fase 3-studier C208, C216 og HPC3007 (første 12 behandlingsuger).

* Se nedenstående afsnit for yderligere oplysninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt og kløe

De fleste tilfælde af udslæt og kløe hos simeprevir-behandlede patienter var lette eller moderate i styrke (grad 1 eller 2).

Simeprevir i kombination med sofosbuvir: Der blev indberettet udslæt og kløe hos henholdsvis 8,0% og 8,4% af de patienter, der fik 12 ugers behandling, sammenlignet med henholdsvis 12,9% og 3,2% af de patienter, som fik 24 ugers behandling (alle grader). Udslæt af grad 3 blev indberettet for en enkelt patient (0,3% i gruppen med 12 ugers behandling), hvilket førte til seponering behandlingen; ingen af patienterne havde udslæt af grad 4; ingen af patienterne havde kløe af grad 3 eller 4; ingen af patienterne seponerede behandlingen på grund af kløe.

I studie HPC2002 blev der indberettet udslæt (grupperet term) for 10,7% af de patienter, der fik 12 ugers behandling med simeprevir og sofosbuvir uden ribavirin, vs. 20,4% af de patienter, der fik 12 ugers behandling med simeprevir og sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin: I løbet af de 12 ugers behandling med simeprevir blev der indberettet udslæt og kløe hos henholdsvis 21,8% og 21,9% af de simeprevir-behandlede patienter sammenlignet med henholdsvis 16,6% og 14,6% i placebo-gruppen (alle grader; puljede fase 3-studier). Der opstod udslæt eller kløe grad 3 hos henholdsvis 0,5% og 0,1% af de simeprevir-behandlede patienter. Seponering af simeprevir på grund af udslæt eller kløe forekom hos henholdsvis 0,8% og 0,1% i simeprevir-armen sammenlignet med henholdsvis 0,3% og 0% i placebo-armen.

Forhøjet bilirubin i blodet

Der er indberettet stigninger i direkte og indirekte bilirubin hos patienter, der blev behandlet med simeprevir, primært lette eller moderate i sværhedsgrad. Stigningerne i bilirubin var generelt ikke forbundet med stigninger i levertransaminaser, og bilirubinniveauerne normaliseredes efter afslutning af behandlingen.

Simeprevir i kombination med sofosbuvir: Forhøjet bilirubin i blodet blev indberettet for 1,0% af de patienter, der fik 12 ugers behandling, sammenlignet med 3,2% af de patienter, som fik 24 ugers behandling (alle grader). Forhøjet bilirubin i blodet af grad 2 blev indberettet for en enkelt patient (0,3%), der fik 12 ugers behandling. Der blev ikke indberettet grad 3-tilfælde. En enkelt patient (3,2%), som fik 24 ugers behandling, fik grad 4 forhøjet bilirubin i blodet. Ingen af patienterne seponerede behandlingen på grund af forhøjet bilirubin i blodet.

I studie HPC2002 blev der indberettet forhøjet bilirubin for 0% af de patienter, som fik 12 ugers behandling med simeprevir og sofosbuvir uden ribavirin, vs. 9,3% af de patienter, der fik 12 ugers behandling med simeprevir og sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin: I løbet af de 12 ugers behandling med simeprevir blev der indberettet forhøjet blodbilirubin hos 7,4% af de simeprevir-behandlede patienter sammenlignet med 2,8% i placebo-gruppen (alle grader; puljede fase 3-studier). Hos henholdsvis 2% og 0,3% af de simeprevir-behandlede patienter blev der indberettet forhøjet blodbilirubin af grad 3 eller 4 (puljede fase 3-studier). Seponering af simeprevir på grund af forhøjet blodbilirubin forekom sjældent (0,1%; n = 1).

Lysfølsomhedsreaktioner

Simeprevir i kombination med sofosbuvir: Der blev indberettet lysfølsomhedsreaktioner hos 3,1% af de simeprevir-behandlede patienter, som fik 12 ugers behandling, sammenlignet med 6,5% af de patienter, der fik 24 ugers behandling (alle grader). De fleste lysfølsomhedsreaktioner var lette i styrke (grad 1); lysfølsomhedsreaktion af grad 2 blev indberettet hos 2 patienter (0,7%), der fik 12 ugers behandling. Der blev ikke indberettet lysfølsomhedsreaktioner af grad 3 eller 4, og ingen af patienterne seponerede behandlingen på grund af lysfølsomhedsreaktioner.

I studie HPC2002 blev der indberettet lysfølsomhedsreaktioner (grupperet term) hos 7,1% af de patienter, der fik 12 ugers behandling med simeprevir og sofosbuvir uden ribavirin, vs. 5,6% af de patienter, som fik 12 ugers behandling med simeprevir og sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin: I løbet af de 12 ugers behandling med simeprevir blev der indberettet fotosensibilitet hos 4,7% af de simeprevir-behandlede patienter sammenlignet med 0,8% i placebo-gruppen (alle grader; puljede fase 3-studier). De fleste lysfølsomhedsreaktioner hos simeprevir-behandlede patienter var af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1 eller grad 2); 0,3% af de simeprevir-behandlede patienter havde alvorlige reaktioner førende til hospitalisering (se pkt. 4.4).

Dyspnø

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin: I løbet af de første 12 ugers behandling med simeprevir blev der indberettet dyspnø hos 11,8% af de simeprevir-behandlede patienter sammenlignet med 7,6% i placebo-gruppen (alle grader; puljede fase 3-studier). Der blev kun indberettet tilfælde af grad 1 og 2, og ingen førte til seponering af nogen af studiespræparaterne. Hos patienter > 45 år blev der indberettet dyspnø hos 16,4% af de simeprevir-behandlede patienter sammenlignet med hos 9,1% i placebo-gruppen (alle grader; puljede fase 3-studier).

Hjertearytmier

Der er observeret tilfælde af bradykardi, når OLYSIO blev anvendt i kombination med sofosbuvir og samtidig amiodaron (se pkt. 4.4 og 4.5).

Laboratorieanomalier

Simeprevir i kombination med sofosbuvir

Der er observeret behandlingsrelaterede laboratorieanomalier i amylase og lipase hos patienter, der blev behandlet med simeprevir i kombination med sofosbuvir (tabel 6). Stigningerne i amylase og lipase var forbigående og primært lette eller moderate i sværhedsgrad. Stigningerne i amylase og lipase var ikke forbundet med pancreatitis.

Tabel 6: Behandlingsrelaterede laboratorieanomalier i amylase og lipase hos patienter, der fik 12 eller 24 ugers behandling med simeprevir i kombination med sofosbuvir (12 uger: de puljede studier HPC2002, HPC3017 og HPC3018; 24 uger: studie HPC2002)

| Laboratorieparameter | WHO's toksicitetsinterval ¹ | 12 ugers simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%) | 24 ugers simeprevir + sofosbuvir N = 311 n (%) |
|----------------------|--|--|--|
| Kemi | | | |
| Amylase | | | |
| Grad 1 | ≥ 1,1 til ≤ 1,5 x ULN | 34 (11,9%) | 33 (25,8%) |
| Grad 2 | > 1,5 til ≤ 2,0 x ULN | 15 (5,2%) | 2 (6,5%) |
| Grad 3 | > 2,0 til ≤ 5,0 x ULN | 13 (4,5%) | 3 (9,7%) |
| Lipase | | | |
| Grad 1 | ≥ 1,1 til ≤ 1,5 x ULN | 13 (4,5%) | 1 (3,2%) |
| Grad 2 | > 1,5 til ≤ 3,0 x ULN | 22 (7,7%) | 3 (9,7%) |
| Grad 3 | > 3,0 til ≤ 5,0 x ULN | 1 (0,3%) | 1 (3,2%) |
| Grad 4 | > 5,0 x ULN | 1 (0,3%) | 1 (3,2%) |

¹ Sværeste toksicitetsgrader 1 til 4 iht. WHO.
ULN = Øvre normalgrænse.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin

Der var ingen forskelle i hæmoglobin, neutrofiler eller trombocytter i de 2 behandlingsgrupper. Behandlingsrelaterede laboratorieanomalier, der blev observeret med en højere incidens hos de simeprevir-behandlede patienter end hos de patienter, som fik placebo, peginterferon alfa og ribavirin, er vist i tabel 7.

Tabel 7: Behandlingsrelaterede laboratorieanomalier, som blev observeret med en højere incidens hos patienter, der fik simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (puljede fase 3-studier C208, C216 og HPC3007; de første 12 ugers behandling)

| Laboratorieparameter | WHO's toksicitetsinterval ¹ | simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%) |
|----------------------|--|---|
| Kemi | | |
| Alkalisk fosfatase | | |
| Grad 1 | ≥ 1,25 til ≤ 2,50 x ULN | 26 (3,3%) |
| Grad 2 | > 2,50 til ≤ 5,00 x ULN | 1 (0,1%) |
| Hyperbilirubinæmi | | |
| Grad 1 | ≥ 1,1 til ≤ 1,5 x ULN | 208 (26,7%) |
| Grad 2 | > 1,5 til ≤ 2,5 x ULN | 143 (18,3%) |
| Grad 3 | > 2,5 til ≤ 5,0 x ULN | 32 (4,1%) |
| Grad 4 | > 5,0 x ULN | 3 (0,4%) |

¹ Sværeste toksicitetsgrader 1 til 4 iht. WHO.
ULN = Øvre normalgrænse.

Andre specielle populationer

Patienter med samtidig HIV-1-infektion

Sikkerhedsprofilen for simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin er sammenlignelig mellem patienter med HCV-genotype 1-infektion med og uden samtidig HIV-1-infektion.

Asiatiske patienter

Sikkerhedsprofilen for OLYSIO 150 mg i kombination med peginterferon alfa og ribavirin i et fase 3-studie, der blev gennemført med asiatiske patienter i Kina og Sydkorea, er sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for ikke-asiatiske patienter fra en samlet fase 3-population fra globale studier, bortset fra de højere frekvenser for bivirkningen 'forhøjet bilirubin i blodet' (se tabel 8).

Tabel 8: Bivirkningen 'forhøjet bilirubin i blodet', observeret hos asiatiske patienter fra fase 3-studiet HPC3005 vs. de puljede fase 3-studier C208, C216 og HPC3007. Patienterne fik simeprevir eller placebo i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (første 12 ugers behandling)

| Forhøjet bilirubin i blodet | Fase 3-studie med asiatiske patienter | | Puljede fase 3 studier | |
|-----------------------------|---|--|---|--|
| | 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 grader | 67 (44,1%) | 28 (18,4%) | 58 (7,4%) | 11 (2,8%) |
| Grad 3 | 10 (6,6%) | 2 (1,3%) | 15 (2,0%) | 2 (0,5%) |
| Grad 4 | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (0,3%) | 0 (0%) |
| Medførte seponering | 1 (0,7%) | 0 (0%) | 1 (0,1%) | 0 (0%) |

Under administration af simeprevir sammen med peginterferon alfa og ribavirin var stigningerne i direkte og indirekte bilirubin generelt ikke forbundet med stigninger i leveraminotransferaser og blev normaliseret efter afslutning af behandlingen.

Leverinsufficiens

Eksposeringen for simeprevir er signifikant forhøjet hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Der blev observeret en tendens til øget forekomst af forhøjet bilirubin i takt med en øget eksposering for simeprevir i plasma. Denne stigning i bilirubin-koncentrationen var ikke forbundet med nogen leverrelaterede bivirkninger. Det er dog efter markedsføring indberettet leverdekompensation og leverinsufficiens, hos patienter der blev behandlet med OLYSIO i kombinationsbehandling (se pkt 4.4). En højere incidens af anæmi hos patienter med fremskreden fibrose, der fik simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, er rapporteret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med overdosering af simeprevir hos mennesker. Hos raske voksne personer, der har fået enkelte doser på op til 600 mg eller doser på op til 400 mg én gang dagligt i 5 dage, og hos HCV-inficerede voksne patienter, der har fået 200 mg én gang dagligt i 4 uger, var bivirkningerne de samme som dem, der blev observeret i kliniske studier med den anbefalede dosis (se pkt. 4.8).

Der findes ingen specifik antidot ved overdosering af OLYSIO. I tilfælde af overdosering af OLYSIO anbefales det at benytte sædvanlige understøttende foranstaltninger og observere patientens kliniske status.

Simeprevir er kraftigt proteinbundet, og det er derfor usandsynligt, at dialyse vil medføre signifikant fjernelse af simeprevir (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk anvendelse, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AE14.

Virkningsmekanisme

Simeprevir er en specifik hæmmer af HCV NS3/4A-serinproteasen, som er afgørende for den virale replikation. I en biokemisk analyse hæmmede simeprevir den proteolytiske aktivitet af rekombinant genotype 1a og 1b HCV NS3/4A-proteaser med mediane K_i -værdier på henholdsvis 0,5 nM og 1,4 nM.

Antiviral aktivitet *in vitro*

De mediane EC_{50} - og EC_{90} -værdier for simeprevir i forhold til et HCV-genotype 1b-replikon var henholdsvis 9,4 nM (7,05 ng/ml) og 19 nM (14,25 ng/ml). Kimære replikoner, der bærer NS3-sekvenser fra HCV-PI-behandlingsnaive patienter med genotype 1a og genotype 1b, viste en median fold-ændring (FC) i simeprevirs EC_{50} -værdier på henholdsvis 1,4 (N = 78) og 0,4 (N = 59) sammenlignet med reference-genotype 1b-replikonet. Genotype 1a- og 1b-isolater med en Q80K-polymorfisme ved *baseline* medførte en median FC for simeprevir- EC_{50} på henholdsvis 11 (N = 33) og 8,4 (N = 2). De mediane FC-værdier for simeprevir i forhold til de undersøgte genotype 2 og genotype 3-isolater ved *baseline* var henholdsvis 25 (N = 4) og 1.014 (N = 2). Median FC for simeprevir i forhold til genotype 4a-, genotype 4d- og genotype 4-andet-isolater ved *baseline* var henholdsvis 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) og 0,5 (N = 29). Tilstedeværelse af 50% human serum reducerede simeprevirs replikon-aktivitet 2,4 gange. En *in vitro*-kombination af simeprevir med interferon, ribavirin, NS5A- eller NS5B-hæmmere medførte additive eller synergistiske effekter.

Antiviral aktivitet *in vivo*

Data fra korttids-monoterapi med simeprevir fra studie C201 (genotype 1) og C202 (genotype 2, 3, 4, 5 og 6) hos patienter, der fik 200 mg simeprevir én gang dagligt i 7 dage, vises i tabel 9.

Tabel 9: Antiviral aktivitet af monoterapi med simeprevir 200 mg (studie C201 og C202)

| Genotype | Gennemsnitlig (SE) ændring i HCV-RNA på dag 7/8 (\log_{10} IE/ml) |
|--------------------|---|
| Genotype 1 (N = 9) | -4,18 (0,158) |
| Genotype 2 (N = 6) | -2,73 (0,71) |
| Genotype 3 (N = 8) | -0,04 (0,23) |
| Genotype 4 (N = 8) | -3,52 (0,43) |
| Genotype 5 (N = 7) | -2,19 (0,39) |
| Genotype 6 (N = 8) | -4,35 (0,29) |

Resistens

Resistens i cellekultur

Celler, der indeholdt HCV-genotype 1a- og 1b-replikoner, var resistente over for simeprevir. 96% af simeprevir-udvalgte genotype 1-replikoner bar en eller flere aminosyresubstitutioner ved NS3-protease-positionerne 43, 80, 155, 156 og/eller 168, hvor substitutioner ved NS3-position D168 var hyppigst observeret (78%). Resistens over for simeprevir blev desuden undersøgt i analyser af HCV-genotype 1a- og 1b-replikoner med anvendelse af målrettede mutanter og kimære replikoner, der

bærer NS-sekvenser fra kliniske isolater. Aminosyresubstitutioner ved NS3-positionerne 43, 80, 122, 155, 156 og 168 reducerede aktiviteten af simeprevir *in vitro*. Substitutioner såsom D168V eller A samt R155K var normalt forbundet med stærkt nedsat følsomhed for simeprevir *in vitro* (FC i EC₅₀ > 50), hvorimod andre substitutioner såsom Q80K eller R, S122R og D168E udviste et lavt resistensniveau (FC i EC₅₀ mellem 2 og 50) *in vitro*. Andre substitutioner såsom Q80G eller L samt S122G, N eller T reducerede ikke aktiviteten af simeprevir (FC i EC₅₀ ≤ 2). Aminosyresubstitutioner ved NS3-positionerne 80, 122, 155 og/eller 168, der var forbundet med et lavt resistensniveau over for simeprevir *in vitro*, når de forekom alene, reducerede aktiviteten af simeprevir mere end 50 gange, når de forekom i kombination.

Resistens i kliniske studier

I en samlet analyse af patienter, der blev behandlet med 150 mg simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, og som ikke opnåede SVR i de kontrollerede, kliniske fase 2- og fase 3-studier (studierne C205, C206, C208, C216, HPC3007), blev der observeret opståede aminosyresubstitutioner ved NS3-positionerne 80, 122, 155 og/eller 168 hos 180 ud af 197 patienter (91%). Substitutionerne D168V og R155K alene eller i kombination med andre mutationer på disse positioner dukkede hyppigst op (tabel 10). De fleste af disse opståede substitutioner er vist at reducere simeprevirs anti-HCV-aktivitet i analyser af replikoner fra cellekultur.

Der blev observeret mønstre, som er specifikke for HCV-genotype 1-undertyper af aminosyresubstitutioner opstået i forbindelse med behandling med simeprevir, hos patienter, der ikke opnåede SVR. Hos patienter med HCV-genotype 1a opstod R155K hovedsagelig alene eller i kombination med aminosyresubstitutioner ved NS3-positionerne 80, 122 og/eller 168, mens patienter med HCV-genotype 1b oftest havde en opstået D168V-substitution (tabel 10). Ved manglende effekt hos patienter med HCV-genotype 1a med en Q80K-aminosyre substitution ved *baseline* blev der hyppigst observeret en opstået R155K-substitution.

Tabel 10: Behandlingsrelaterede aminosyresubstitutioner i puljede fase 2- og fase 3-studier: Patienter, der ikke opnåede SVR med 150 mg simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin

| Opståede aminosyresubstitutioner i NS3 | Alle HCV-genotyper N = 197 % (n) | Genotype 1a ¹ N = 116 % (n) | Genotype 1b N = 81 % (n) |
|---|--|--|--------------------------------|
| Enhver substitution ved NS3-position 43, 80, 122, 155, 156 eller 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+ E168X ⁵ | 9,1% (18) | 12,9% (15) | 3,7% (3) |
| Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168E ³ , D168H, D168T, I170T ⁵ | Under 10% | Under 10% | Under 10% |

¹ Kan omfatte nogle få patienter med HCV-non-genotype 1a/1b.

² Alene eller i kombination med andre substitutioner (herunder blandinger).

³ Substitutioner, der kun blev observeret i kombinationer med andre opståede substitutioner ved en eller flere af NS3-positionerne 80, 122, 155 og/eller 168.

⁴ Patienter med disse kombinationer er også inkluderet i andre rækker med beskrivelse af de individuelle substitutioner. X repræsenterer flere aminosyrer. Andre dobbelt- eller tripelmutationer blev observeret med lavere frekvenser.

⁵ To patienter havde en opstået enkelt substitution I170T.

Bemærk, at substitutioner ved NS3-position 43 og 156, forbundet med nedsat aktivitet af simeprevir *in vitro*, blev ikke observeret på tidspunktet for manglende behandlingseffekt.

I studie HPC3011 med HCV-genotype 4-inficerede patienter havde 28 ud af 32 (88%) patienter, der ikke opnåede SVR, opståede aminosyresubstitutioner ved NS3-positionerne 80, 122, 155, 156 og/eller 168 (fortrinsvis substitution ved position 168: 24 ud af 32 [75%] patienter), svarende til de opståede aminosyresubstitutioner, der er observeret i patienter, som er inficerede med genotype 1.

Størstedelen af de HCV-genotype 1-inficerede patienter, der blev behandlet med simeprevir i kombination med sofosbuvir (med eller uden ribavirin) i 12 eller 24 uger, som ikke opnåede SVR af virologiske årsager, og for hvem der var sekventeringsdata til rådighed, havde opståede NS3-aminosyresubstitutioner ved position 168 og/eller opstået R155K: 5 ud af 6 patienter i studie HPC2002, 1 ud af 3 patienter i studie HPC3017 og 11 ud af 13 patienter i studie HPC3018. De opståede NS3-aminosyresubstitutioner svarede til dem, der observeres hos patienter, som ikke opnåede SVR efter behandling med simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin. Der blev ikke observeret nogen opståede NS5B-aminosyresubstitutioner relateret til resistens over for sofosbuvir hos patienter, som ikke opnåede SVR, efter behandling med simeprevir i kombination med sofosbuvir (med eller uden ribavirin) i 12 eller 24 uger.

Varighed af resistensrelaterede substitutioner

Varigheden af simeprevir-resistente NS3-aminosyresubstitutioner blev undersøgt efter manglende behandlingseffekt.

I den puljede analyse af patienter, der fik 150 mg simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin i de kontrollerede fase 2- og fase 3-studier, var behandlingsrelaterede varianter af simeprevir-resistens ikke længere detekterbare hos 90 ud af 180 patienter (50%), da studierne var afsluttet efter en median opfølgningstid på 28 uger (intervallet 0-70 uger). Hos 32 ud af 48 patienter (67%) med opstået enkelt D168V og hos 34 ud af 66 (52%) patienter med opstået enkelt R155K kunne de respektive opståede varianter ikke længere påvises, da studierne var afsluttet.

Data fra et 3-årigt opfølgningsstudie med patienter, der ikke opnåede SVR med simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin i et tidligere fase 2- eller fase 3-studie, viste, at hos 86% (37/43) af disse patienter kunne de opståede mutationer på tidspunktet for svigt i det tidligere studie ikke længere påvises efter en median opfølgningstid på 180 uger (intervallet 47-230 uger) (studie HPC3002).

Den langsigtede kliniske betydning af fremkomst eller varighed af substitutioner, der er forbundet med simeprevir-resistens, kendes ikke.

Effekt af HCV-polymorfismer ved baseline på behandlingsresponsen

Der blev udført analyser med henblik på at udforske sammenhængen mellem naturligt forekommende NS3/4A-aminosyresubstitutioner ved *baseline* (polymorfismer) og udfaldet af behandlingen.

Baseline-polymorfisme ved NS3-positionerne 43, 80, 122, 155, 156 og/eller 168, forbundet med nedsat aktivitet af simeprevir *in vitro*, var generelt ikke almindelige (1,3%) hos patienter med HCV-genotype 1 infektion (n = 2.007; puljede fase 2- og fase 3-studier med simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin), bortset fra substitutionen Q80K hos patienter med HCV-genotype 1a, som blev observeret hos 30% af patienterne med HCV-genotype 1a og hos 0,5% af patienterne med HCV-genotype 1b. I Europa var prævalensen lavere; 19% (73/377) hos patienter med HCV-genotype 1a og 0,3% (3/877) hos patienter med HCV-genotype 1b.

Q80K-polymorfisme blev ikke observeret hos patienter med genotype 4-infektion.

Forekomsten af Q80K ved *baseline* var forbundet med lavere SVR-rater hos patienter med HCV-genotype 1a, der blev behandlet med simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (tabel 19, 21, 22).

Krydsresistens

Nogle af de behandlingsrelaterede NS3-aminosyresubstitutioner, der blev påvist hos de simeprevir-behandlede patienter, som ikke opnåede SVR i de kliniske studier (fx R155K), er vist at

reducere anti-HCV-aktiviteten af telaprevir, boceprevir og andre NS3/4A-PI'er. Betydningen af tidligere simeprevireksponering hos patienter, der ikke opnår SVR, for effekten af senere HCV NS3/4A-PI-baserede behandlingsregimer er ikke klarlagt. Der findes ingen kliniske data vedrørende effekten af simeprevir hos patienter med tidligere eksponering for NS3/4A-PI'erne telaprevir eller boceprevir.

Der forventes ingen krydsresistens mellem direkte virkende antivirale midler med forskellige virkningsmekanismer. De undersøgte simeprevir-resistente varianter forblev følsomme for repræsentative HCV-nukleosid og -nonnukleosid polymerasehæmmere samt NS5A-hæmmere. Varianter, der bærer aminosyresubstitutioner, som giver nedsat følsomhed for NS5A-hæmmere (L31F/V, Y93C/H), nukleosidpolymerase-hæmmere (S282T) og non-nukleosidpolymerase-hæmmere (C316N, M414I/L, P495A), forblev følsomme for simeprevir *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhed

Vedvarende virologisk respons (SVR) var det primære endemål i alle studier og blev defineret som detekterbart eller ikke-detekterbart HCV-RNA < nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) 12 uger (SVR12) eller 24 uger (SVR24) efter den planlagte behandlingsafslutning (studierne C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 og HPC3011) eller efter den faktiske behandlingsafslutning (studierne HPC2014, HPC3017, HPC3018 og HPC3021) (LLOQ på 25 IE/ml og en detektionsgrænse på 15 IE/ml, bortset fra studierne HPC2014 og HPC3021, hvor LLOQ og detektionsgrænsen var 15 IE/ml).

Patienterne havde kompenseret leversygdom (herunder cirrose), HCV-RNA på mindst 10.000 IE/ml og en lever-histopatologi svarende til kronisk HCV (hvis tilgængelig).

Simeprevir i kombination med sofosbuvir

Effekten af simeprevir (150 mg én gang dagligt) som er ud af et interferonfrit regime (sofosbuvir, 400 mg én gang dagligt) blev undersøgt hos patienter med HCV-genotype 1- eller 4-infektion, der var behandlingsnaive eller behandlingserfarne (efter tidligere interferon-baseret behandling) (tabel 11).

Tabel 11: Studier udført med simeprevir + sofosbuvir: population og resumé af studiedesign

| Studie ¹ | Population | Antal inkluderede patienter | Resumé af studiedesign |
|------------------------------|---|-----------------------------|---|
| HPC3017 (OPTIMIST-1; fase 3) | Genotype 1, behandlingsnaive eller behandlingserfarne ² uden cirrose | 310 | 8 eller 12 ugers SMV + sofosbuvir |
| HPC3018 (OPTIMIST-2; fase 3) | Genotype 1, behandlingsnaive eller behandlingserfarne ² med kompenseret cirrose | 103 | 12 ugers SMV + sofosbuvir |
| HPC2002 (COSMOS; fase 2) | Genotype 1, behandlingsnaive eller med nul respons ³ med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 167 | 12 eller 24 ugers SMV + sofosbuvir med eller uden ribavirin ⁴ |
| HPC2014 (OSIRIS; fase 2) | Genotype 4, behandlingsnaive eller behandlingserfarne ² med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 63 | <u>Patienter uden cirrose:</u> 8 eller 12 ugers SMV + sofosbuvir; <u>patienter med cirrose:</u> 12 ugers SMV + sofosbuvir |
| HPC3021 (PLUTO; fase 3) | Genotype 4, behandlingsnaive eller behandlingserfarne ² med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 40 | 12 ugers SMV + sofosbuvir |

SMV=simeprevir.

- ¹ Åbent, randomiseret, bortset fra studierne HPC3018 og HPC3021, der havde en enkelt behandlingsarm, og studie HPC2014, som var delvist randomiseret.
- ² Inkluderer patienter med recidiv og patienter med delvist eller nul respons på tidligere behandling med interferon (pegylet eller ikke-pegylet) med eller uden ribavirin.
- ³ På tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin.
- ⁴ Dosis af ribavirin baseret på legemsvægt og fordelt på to daglige doser i henhold til produktresuméet for ribavirin.

Effekt hos patienter med HCV-genotype 1

OPTIMIST-1 og OPTIMIST-2

I studierne HPC3017 (OPTIMIST-1) og HPC3018 (OPTIMIST-2) fik patienterne simeprevir + sofosbuvir i 8 uger (kun HPC3017) eller 12 uger (HPC3017 og HPC3018) (se tabel 11). I studie HPC3017 deltog patienter uden cirrose; i studie HPC3018 deltog patienter med cirrose (tabel 12).

Tabel 12: Demografiske karakteristika og baseline-karakteristika (studie HPC3017 og HPC3018)

| | HPC3017 N = 310 | HPC3018 N = 103 |
|---|--------------------|--------------------|
| Alder (år) | | |
| median (interval) | 56 (19-70) | 58 (29-69) |
| % over 65 år | 6% | 6% |
| Mand | 55% | 81% |
| Race | | |
| hvid | 80% | 81% |
| sort/afroamerikansk | 18% | 19% |
| Latinamerikansk | 16% | 16% |
| BMI \geq 30 kg/m ² | 34% | 40% |
| Median HCV-RNA ved <i>baseline</i> (log ₁₀ IE/ml) | 6,8 | 6,8 |
| Forekomst af cirrose | | |
| ingen cirrose | 100% | 0% |
| cirrose | 0% | 100% |
| Tidligere behandling | | |
| behandlingsnaiv | 70% | 49% |
| behandlingserfaren ¹ | 30% | 51% |
| IL28B-genotype | | |
| CC | 27% | 28% |
| ikke-CC | 73% | 72% |
| HCV-geno-/undertype og forekomst af Q80K-polymorfisme i HCV-genotype 1a ved <i>baseline</i> | | |
| HCV-genotype 1a | 75% | 70% |
| med Q80K | 41% | 47% |
| HCV-genotype 1b | 25% | 30% |

¹ Inkluderer patienter med recidiv og patienter med delvist eller nul respons inden behandling med interferon (pegylet eller ikke-pegylet) med eller uden ribavirin samt interferon-intolerante patienter.

Den samlede SVR12-rate for patienter uden cirrose, der fik 8 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir, var 83% (128/155); alle patienter, der ikke opnåede SVR12, havde virusrecidiv (17%; 27/155). Tabel 13 viser responsraterne for patienter med eller uden cirrose, som fik 12 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir.

Tabel 13: Behandlingsresultat hos HCV-genotype 1-inficerede patienter, der fik 12 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir (studie HPC3017 og HPC3018)

| Behandlingsresultat | Patienter uden cirrose N = 155 % (n/N) | Patienter med cirrose N = 103 % (n/N) |
|--|--|---|
| SVR12 | 97% (150/155) ¹ | 83% (86/103) ¹ |
| Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12 | | |

| | | |
|---|---------------|-------------|
| Manglende effekt under behandling ² | 0% (0/155) | 3% (3/103) |
| Virusrecidiv ³ | 3% (4/154) | 13% (13/99) |
| SVR12-rater for udvalgte undergrupper | | |
| Tidligere behandling | | |
| behandlingsnaiv | 97% (112/115) | 88% (44/50) |
| behandlingserfaren ⁴ | 95% (38/40) | 79% (42/53) |
| HCV-geno-/undertype og forekomst af Q80K-polymorfisme i HCV-genotype 1a ved <i>baseline</i> | | |
| Genotype 1a | 97% (112/116) | 83% (60/72) |
| med Q80K | 96% (44/46) | 74% (25/34) |
| uden Q80K | 97% (68/70) | 92% (35/38) |
| Genotype 1b | 97% (38/39) | 84% (26/31) |

- ¹ Superioritet vs. historisk kontrolrate (historiske SVR-rater for godkendte kombinationsbehandlinger med direkte virkende antivirale midler plus peginterferon alfa og ribavirin).
- ² Af de 3 patienter, der udviste manglende effekt under behandlingen, havde 2 patienter viralt gennembrud, og en patient afbrød behandlingen før det planlagte tidspunkt på grund af en bivirkning.
- ³ Raterne for virusrecidiv er beregnet med patienter med ikke-detekterbart (eller ubekræftet detekterbart) HCV-RNA ved behandlingsafslutning (EOT) som nævner.
- ⁴ Inkluderer patienter med recidiv og patienter med delvist eller nul respons inden behandling med interferon (pegylet eller ikke-pegylet) med eller uden ribavirin.

COSMOS

I studie HPC2002 (COSMOS) fik patienter med tidligere nul respons og METAVIR-fibrose-score F0-F2 og behandlingsnaive patienter og patienter med tidligere nul respons med METAVIR-fibrosescore F3-F4 og kompenseret leversygdom simeprevir + sofosbuvir med eller uden ribavirin i 12 eller 24 uger (se tabel 11). De 167 inkluderede patienter havde en medianalder på 57 år (27 til 70 år, heraf 5% over 65 år); 64% var mænd; 81% var hvide, 19% var sorte eller afroamerikanske, og 21% var latinamerikanske; 37% havde BMI ≥ 30 kg/m²; median HCV-RNA ved *baseline* var 6,7 log₁₀ IE/ml; 75% havde ingen cirrose (METAVIR-fibrose-score F0-3), og 25% havde cirrose (METAVIR-fibrosescore F4); 78% havde HCV-genotype 1a, hvoraf 45% havde Q80K ved *baseline*, og 22% havde HCV-genotype 1b; 86% havde non CC *IL28B*-alleler (CT eller TT); 76% var patienter med tidligere nul respons på peginterferon alfa og ribavirin, og 24% var behandlingsnaive.

Tabel 14 viser responsraterne for patienter uden cirrose (METAVIR-score F0-3), der fik 12 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir med eller uden ribavirin; forlængelse af behandlingen til 24 uger øgede ikke responsraterne sammenlignet med 12 ugers behandling. Tillæg af ribavirin og tidligere behandlingsstatus (behandlingsnaive og tidligere nul respons) påvirkede ikke behandlingsresultatet. Den samlede SVR12-rate var ens hos patienter, der fik simeprevir + sofosbuvir med eller uden ribavirin. Tabel 15 viser responsraterne for patienter med cirrose (METAVIR-score F4), der fik 12 eller 24 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir.

Tabel 14: Behandlingsresultat hos HCV-genotype 1-inficerede patienter uden cirrose, der fik 12 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir med eller uden ribavirin (studie HPC2002)

| Behandlingsresultat | simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N) | simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 43 % (n/N) |
|---|--|--|
| SVR12 | 95% (20/21) | 95% (41/43) |
| Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12 | | |
| Manglende effekt under behandling | 0% (0/21) | 0% (0/43) |
| Virusrecidiv ¹ | 5% (1/21) | 5% (2/43) |

- ¹ Raterne for virusrecidiv er beregnet med patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA ved EOT og med mindst én opfølgende måling af HCV-RNA som nævner.

Tabel 15: Behandlingsresultat hos HCV-genotype 1-inficerede patienter med cirrose, der fik 12 eller 24 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir med eller uden ribavirin (studie HPC2002)

| Behandlingsresultat | 12 uger | | 24 uger | |
|---|---|--|--|--|
| | 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) |
| Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12 | | | | |
| Manglende effekt under behandling ¹ | 0% (0/7) | 0% (0/11) | 0% (0/10) | 8% (1/13) |
| Virusrecidiv ² | 14% (1/7) | 9% (1/11) | 0% (0/10) | 0% (0/12) |

¹ Den ene patient med manglende effekt under behandlingen afbrød behandlingen før det planlagte tidspunkt på grund af en bivirkning.

² Raterne for virusrecidiv er beregnet med patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA ved EOT og med mindst én opfølgende måling af HCV-RNA som nævner.

Effekten hos voksne med HCV-genotype 4

I studie HPC2014 (OSIRIS) fik patienterne simeprevir + sofosbuvir i 8 uger (patienter uden cirrose) eller 12 uger (patienter med eller uden cirrose) (se tabel 11). De 63 inkluderede patienter havde en medianalder på 51 år (24 til 68 år, heraf 2% over 65 år); 54% var mænd; 43% havde BMI ≥ 30 kg/m²; median HCV-RNA ved *baseline* var 6,01 log₁₀ IE/ml; 37% havde cirrose; 30% havde HCV-genotype 4a, og 56% HCV-genotype 4c eller 4d; 79% havde non-CC *IL28B*-alleler (CT eller TT); 52% var behandlingsnaive, og 48% var behandlingserfarne.

I studie HPC3021 (PLUTO) fik patienterne simeprevir + sofosbuvir i 12 uger (se tabel 11). De 40 inkluderede patienter havde en medianalder på 51 år (29 til 69 år, heraf 5% over 65 år); 73% var mænd; 18% havde BMI ≥ 30 kg/m²; median HCV-RNA ved *baseline* var 6,35 log₁₀ IE/ml; 18% havde cirrose; 25% havde HCV-genotype 4a og 73% HCV-genotype 4d; 85% havde non-CC *IL28B*-alleler (CT eller TT); 33% var behandlingsnaive, og 68% var behandlingserfarne.

Den samlede SVR12-rate for patienter uden cirrose, der fik 8 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir, var 75% (15/20); alle patienter, der ikke opnåede SVR12, havde virusrecidiv (25%; 5/20). Alle patienter med eller uden cirrose, der fik 12 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir, opnåede SVR12 (tabel 16).

Tabel 16: Behandlingsresultat hos HCV-genotype 4-inficerede patienter, der fik 12 ugers behandling med simeprevir + sofosbuvir (studie HPC2014 og HPC3021)

| Behandlingsresultat | Studie HPC2014 N = 43 % (n/N) | Studie HPC3021 N = 40 % (n/N) |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| SVR12 | 100% (43/43) | 100% (40/40) |
| uden cirrose | 100% (20/20) | 100% (33/33) |
| med cirrose | 100% (23/23) | 100% (7/7) |

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin

Effekten af simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin blev undersøgt hos behandlingsnaive eller behandlingserfarne (efter tidligere interferon-baseret behandling) patienter med HCV-genotype 1- eller 4-infektion med eller uden samtidig HIV 1-infektion (tabel 17 og 18).

Tabel 17: Studier udført med simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: population og resumé af studiedesign

| Studie ¹ | Population | Antal inkluderede patienter | Resumé af studiedesign |
|--|---|-----------------------------|---|
| C208 - C216 (QUEST-1 og QUEST-2; fase 3) | Genotype 1, behandlingsnaive med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 785 | 12 ugers SMV + peg-IFN-alfa + RBV efterfulgt af 12 eller 36 ugers peg-IFN-alfa + RBV ³ ; kontrolgruppe: 48 ugers placebo + peg-IFN-alfa + RBV |
| HPC3007 (PROMISE; fase 3) | Genotype 1, med tidligere recidiv ² og med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 393 | |
| C206 (ASPIRE; fase 2) | Genotype 1, behandlingserfarne ⁴ med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 462 | 12, 24 eller 48 ugers SMV i kombination med 48 ugers peg-IFN-alfa + RBV; kontrolgruppe: 48 ugers placebo + peg-IFN-alfa + RBV |
| C212 (fase 3) | Genotype 1, behandlingsnaive eller behandlingserfarne ⁴ med samtidig HCV/HIV 1-infektion og med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 106 | <u>Behandlingsnaive patienter eller patienter med tidligere recidiv uden cirrose:</u> 12 ugers SMV + peg-IFN-alfa + RBV efterfulgt af 12 eller 36 ugers peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>patienter med tidligere manglende respons (delvist eller nul respons) uden cirrose og alle behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med cirrose:</u> 12 ugers SMV + peg-IFN-alfa + RBV efterfulgt af 36 ugers peg-IFN-alfa + RBV |
| HPC3011 (RESTORE; fase 3) | Genotype 4, behandlingsnaive eller behandlingserfarne ⁴ med kompenseret cirrose eller uden cirrose | 107 | <u>Behandlingsnaive patienter eller patienter med tidligere recidiv:</u> 12 ugers SMV + peg-IFN-alfa + RBV efterfulgt af 12 eller 36 ugers peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>patienter med tidligere manglende respons (delvist eller nul respons):</u> 12 ugers SMV + peg-IFN-alfa + RBV efterfulgt af 36 ugers peg-IFN-alfa + RBV |

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (dosis af ribavirin baseret på legemsvægt og fordelt på to daglige doser i henhold til produktresuméet for ribavirin); SMV = simeprevir.

¹ Dobbelblindt, randomiseret, placebokontrolleret, bortset fra studierne C212 og HPC3011, der var åbne med en enkelt behandlingsarm.

² Patienter med recidiv efter tidligere interferon-baseret behandling.

³ Den samlede varighed af behandling med peg-IFN-alfa og RBV var responsafhængig. Den planlagte samlede varighed af HCV-behandling var 24 uger, hvis følgende protokoldefinerede kriterier for responsafhængig behandling var opfyldt under behandlingen: HCV-RNA < 25 IE/ml detekterbart eller ikke-detekterbart i uge 4 OG ikke-detekterbart HCV-RNA i uge 12. Der blev brugt regler for seponering af HCV-behandlingen for at sikre, at behandlingen blev seponeret rettidigt hos patienter med utilstrækkeligt virologisk respons under behandlingen.

⁴ Inkluderer patienter med recidiv og patienter med delvist eller nul respons inden behandling med peginterferon og ribavirin.

Tabel 18: Studier udført med simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: Demografiske karakteristika og baselinekarakteristika

| | Puljet C208 og C216 N = 785 | HPC3007 N = 393 | C206 N = 462 | C212¹ N = 106 | HPC3011 N = 107 |
|--|--|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Alder (år) | | | | | |
| median (interval) | 47 (18-73) | 52 (20-71) | 50 (20-69) | 48 (27-67) | 49 (27-69) |
| % over 65 år | 2% | 3% | 3% | 2% | 5% |
| Mand | | | | | |
| | 56% | 66% | 67% | 85% | 79% |
| Race | | | | | |
| Hvid | 91% | 94% | 93% | 82% | 72% |
| Sort/afroamerikansk | 7% | 3% | 5% | 14% | 28% |
| Asiatisk | 1% | 2% | 2% | 1% | - |
| Latinamerikansk | 17% | 7% | - | 6% | 7% |
| BMI \geq 30 kg/m ² | 23% | 26% | 25% | 12% | 14% |
| HCV-RNA > 800.000 IE/ml ved <i>baseline</i> | 78% | 84% | 86% | 86% | 60% |
| METAVIR-fibrose-score | | | | | |
| F0-2 | 74% | 69% | 63% | 57% | 57% |
| F3 | 16% | 15% | 19% | 19% | 14% |
| F4 | 10% | 15% | 18% | 13% | 29% |
| IL28B-genotype | | | | | |
| CC | 29% | 24% | 18% | 27% | 8% |
| CT | 56% | 64% | 65% | 56% | 58% |
| TT | 15% | 12% | 18% | 17% | 35% |
| HCV-geno-/subtype og forekomst af Q80K-polymorfisme i HCV-genotype 1a ved <i>baseline</i> | | | | | |
| HCV-genotype 1a | 48% | 42% | 41% | 82% | - |
| med Q80K | 34% | 31% | 27% | 34% | - |
| HCV-genotype 1b | 51% | 58% | 58% | 17% | - |
| HCV-genotype 4a - 4d | - | - | - | - | 42% - 24% |
| Tidligere behandling | | | | | |
| behandlingsnaiv | 100% | - | - | 50% | 33% |
| behandlingserfaren ² | - | - | - | - | - |
| med tidligere recidiv | - | 100% | 40% | 14% | 21% |
| med tidligere delvist respons | - | - | 35% | 9% | 9% |
| med tidligere nul respons | - | - | 25% | 26% | 37% |

¹ HCV/HIV 1-coinficerede patienter.

² Behandlingserfaren med tidligere behandling med peginterferon og ribavirin.

Effekt hos behandlingsnaive patienter med HCV-genotype 1-infektion

Studie C208 (QUEST 1) og studie C216 (QUEST 2)

I studierne C208 (QUEST-1) og C216 (QUEST-2) fik behandlingsnaive patienter simeprevir (150 mg én gang dagligt) + peginterferon alfa + ribavirin i 12 uger efterfulgt af yderligere 12 eller 36 uger med peginterferon alfa + ribavirin (se tabel 17 og 18). I studie C208 fik alle patienter peginterferon alfa-2a; i studie C216 fik 69% af patienterne peginterferon alfa-2a, og 31% fik peginterferon alfa-2b.

Tabel 19 viser responsraterne for HCV-genotype 1-inficerede behandlingsnaive patienter.

Tabel 19: Behandlingsresultat hos behandlingsnaive HCV-genotype 1-inficerede patienter (puljede data fra studie C208 og C216)

| Behandlingsresultat | simeprevir + peginterferon + ribavirin N = 521 % (n/N) | placebo + peginterferon + ribavirin N = 264 % (n/N) |
|--|--|---|
| Samlet SVR12 | 80% (419/521) ¹ | 50% (132/264) |
| Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12 | | |
| Manglende effekt under behandling | 8% (42/521) | 33% (87/264) |
| Virusrecidiv ² | 11% (51/470) | 23% (39/172) |
| SVR12-rater for udvalgte undergrupper | | |
| 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-genotype | | |
| CC | 95% (144/152) | 80% (63/79) |
| CT | 78% (228/292) | 41% (61/147) |
| TT | 61% (47/77) | 21% (8/38) |
| HCV-geno-/undertype og forekomst af Q80K-polymorfisme i HCV-genotype 1a | | |
| Genotype 1a | 75% (191/254) | 47% (62/131) |
| med Q80K | 58% (49/84) | 52% (23/44) |
| uden Q80K | 84% (138/165) | 43% (36/83) |
| Genotype 1b | 85% (228/267) | 53% (70/133) |

¹ p < 0,001.

² Raterne for virusrecidiv er beregnet med patienter med udetekterbart HCV-RNA ved den egentlige EOT som nævner. Inkluderer 4 simeprevir-behandlede patienter, der fik recidiv efter SVR12.

88% (459/521) af de simeprevir-behandlede patienter var egnede til en samlet behandlingsvarighed på 24 uger. SVR12-raten var 88% hos disse patienter. 79% (404/509) af de simeprevir-behandlede patienter havde udetekterbart HCV-RNA ved uge 4. SVR12-raten var 90% hos disse patienter. Andelen af OLYSIO-behandlede patienter med HCV-RNA < 25 IE/ml detekterbart ved uge 4 var 14% (70/509); 67% opnåede SVR12.

I den puljede analyse af studierne C208 og C216 var 69% (58/84) af de simeprevir-behandlede HCV-genotype 1a-inficerede patienter med Q80K-polymorfisme ved *baseline* egnede til i alt 24 ugers behandling. SVR12-raten var 78% hos disse patienter. 65% (53/81) af de simeprevir-behandlede HCV-genotype 1a-inficerede patienter med Q80K-polymorfisme havde ikke-detekterbart HCV-RNA i uge 4; hos disse patienter var SVR12-raten 79%.

SVR12-raterne var statistisk signifikant højere for patienter, der fik simeprevir sammen med peginterferon alfa-2a eller peginterferon alfa-2b og ribavirin (henholdsvis 88% og 78%), sammenlignet med patienter, der fik placebo sammen med peginterferon alfa-2a eller peginterferon alfa-2b og ribavirin (henholdsvis 62% og 42%) (studie C216).

Effekt hos behandlingserfarne patienter med HCV-genotype 1-infektion

I studie HPC3007 (PROMISE) fik patienter, der havde haft recidiv efter tidligere IFN-baseret behandling, simeprevir (150 mg én gang dagligt) + peginterferon alfa-2a + ribavirin i 12 uger efterfulgt af yderligere 12 eller 36 ugers behandling med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabel 17 og 18).

I studie C206 (ASPIRE) fik patienter, der ikke havde opnået effekt af tidligere peg-IFN/RBV-behandling, 12, 24 eller 48 ugers behandling med simeprevir (100 mg eller 150 mg én gang dagligt) i kombination med 48 ugers behandling med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabel 17 og 18).

Tabel 20 viser responsraterne hos behandlingserfarne patienter med HCV-genotype 1-infektion. Tabel 21 viser SVR-raterne for udvalgte undergrupper i studie HPC3007.

Tabel 20: Behandlingsresultat hos behandlingserfarne¹ HCV-genotype 1-inficerede patienter (studie HPC3007 og C206)

| Behandlingsresultat | Studie HPC3007 | | Studie C206 | |
|---|-------------------------------|--------------------|--|--------------------|
| | simeprevir % (n/N) | placebo % (n/N) | 150 mg simeprevir 12 uger % (n/N) | placebo % (n/N) |
| SVR² | | | | |
| Med tidligere recidiv | 79% (206/260) ³ | 37% (49/133) | 77% (20/26) | 37% (10/27) |
| Med tidligere delvist respons | - | - | 65% (15/23) | 9% (2/23) |
| Med tidligere nul respons | - | - | 53% (9/17) | 19% (3/16) |
| Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR | | | | |
| Manglende effekt under behandling | | | | |
| Med tidligere recidiv | 3% (8/260) | 27% (36/133) | 8% (2/26) | 22% (6/27) |
| Med tidligere delvist respons | - | - | 22% (5/23) | 78% (18/23) |
| Med tidligere nul respons | - | - | 35% (6/17) | 75% (12/16) |
| Virusrecidiv⁴ | | | | |
| Med tidligere recidiv | 19% (46/249) | 48% (45/93) | 13% (3/23) | 47% (9/19) |
| Med tidligere delvist respons | - | - | 6% (1/17) | 50% (2/4) |
| Med tidligere nul respons | - | - | 18% (2/11) | 25% (1/4) |

¹ Behandlingserfarne med tidligere behandling med peginterferon og ribavirin.

² SVR: SVR12 for studie HPC3007 og SVR24 for studie C206.

³ p < 0,001.

⁴ Raterne for virusrecidiv er beregnet med patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA ved EOT og med mindst én opfølgende HCV-RNA-måling som nævner. Studie HPC3007: Inkluderer 5 simeprevir-behandlede patienter, der fik recidiv efter SVR12.

Tabel 21: SVR12-raterne for udvalgte undergrupper (studie HPC3007)

| Undergruppe | 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) |
| NS5B-genotype | | |
| CC | 89% (55/62) | 53% (18/34) |
| CT | 78% (131/167) | 34% (28/83) |
| TT | 65% (20/31) | 19% (3/16) |
| HCV-geno-/undertype og forekomst af Q80K-polymorfisme i HCV-genotype 1a | | |
| Genotype-1a | 70% (78/111) | 28% (15/54) |
| med Q80K | 47% (14/30) | 30% (6/20) |
| uden Q80K | 79% (62/79) | 26% (9/34) |
| Genotype-1b | 86% (128/149) | 43% (34/79) |

I studie HPC3007 var 93% (241/260) af de simeprevir-behandlede patienter egnede til en samlet behandlingsvarighed på 24 uger; SVR12-raten var 83% hos disse patienter.

77% (200/259) af de simeprevir-behandlede patienter havde udetekterbart HCV-RNA ved uge 4. SVR12-raten var 87% hos disse patienter. Andelen af simeprevir-behandlede patienter med HCV-RNA < 25 IE/ml detekterbart ved uge 4 var 18% (47/259); SVR12-raten var 60% hos disse patienter.

I studie HPC3007 var 80% (24/30) af de simeprevir-behandlede HCV-genotype 1a-inficerede patienter med Q80K-polymorfisme ved *baseline* egnede til en samlet behandlingsvarighed på 24 uger; SVR12-raten var 58% for disse patienter. 45% (13/29) af de simeprevir-behandlede HCV-genotype 1a-inficerede patienter med Q80K-polymorfisme havde ikke-detekterbart HCV-RNA i uge 4; SVR12-raten var 77% for disse patienter.

Effekt hos patienter coinficerede med HCV-genotype 1 og HIV 1

I studie C212 fik patienter med samtidig HIV 1-infektion, der var behandlingsnaive, eller hvis tidligere peg-IFN/RBV-behandling havde fejlet, simeprevir (150 mg én gang dagligt) + peginterferon alfa-2a + ribavirin i 12 uger efterfulgt af yderligere 12 eller 36 ugers behandling med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabel 17 og 18). 88% (n = 93) af patienterne var i HIV-behandling, hyppigst med 2 NRTI'er + raltegravir. De mediane CD4+ tal ved *baseline* hos patienter, der fik højaktiv antiretroviral behandling (HAART), var 561×10^6 celler/ml ($275-1.407 \times 10^6$ celler/ml).

Tabel 22 viser responsraterne hos HCV-genotype 1-inficerede patienter med samtidig HIV 1-infektion.

Tabel 22: Behandlingsresultat hos HCV-genotype 1-inficerede patienter med samtidig HIV 1-infektion (studie C212)

| Behandlingsresultat | Behandlingsnaive patienter N = 53 % (n/N) | Patienter med tidligere recidiv N = 15 % (n/N) | Patienter med tidligere delvist respons N = 10 % (n/N) | Patienter med tidligere nul respons N = 28 % (n/N) |
|--|---|--|--|--|
| SVR12 | 79% (42/53) ¹ | 87% (13/15) | 70% (7/10) | 57% (16/28) ¹ |
| Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12 | | | | |
| Manglende effekt under behandling | 9% (5/53) | 0% (0/15) | 20% (2/10) | 39% (11/28) |
| Virusrecidiv ² | 10% (5/48) | 13% (2/15) | 0% (0/7) | 12% (2/17) |
| SVR12-rater for udvalgte undergrupper | | | | |
| 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-genotype | | | | |
| 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-/undertype og forekomst af Q80K-polymorfisme i HCV-genotype 1a | | | | |
| Genotype 1a med Q80K | 77% (33/43) | 83% (10/12) | 67% (6/9) | 54% (13/24) |
| Genotype 1a uden Q80K | 86% (12/14) | 33% (1/3) | 100% (1/1) | 50% (6/12) |
| Genotype 1b | 72% (21/29) | 100% (9/9) | 63% (5/8) | 58% (7/12) |
| Genotype 1b | 90% (9/10) | 100% (3/3) | 100% (1/1) | 75% (3/4) |

¹ p < 0,001 sammenlignet med en tidligere kontrol med peginterferon alfa og ribavirin.

² Raterne for virusrecidiv er beregnet med patienter med udetekterbart HCV-RNA ved den egentlige EOT og med mindst én opfølgende måling af HCV-RNA som nævner. Inkluderer en patient med tidligere nul respons, som fik recidiv efter SVR12, og som blev vurderet til at have en HCV-re-infektion (baseret på fylogenetiske analyser).

89% (54/61) af de simeprevir-behandlede, behandlingsnaive patienter og patienter med tidligere recidiv uden cirrose var egnede til 24 ugers behandling. SVR12-raten var 87% hos disse patienter.

Henholdsvis 71% (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) og 36% (10/28) af de simeprevir-behandlede, behandlingsnaive patienter, patienter med tidligere recidiv, tidligere delvist respons og tidligere nul respons havde udetekterbart HCV-RNA ved uge 4. SVR12-raterne var henholdsvis 89%, 93%, 75% og 90% hos disse patienter.

To patienter havde manglende HIV-virologisk effekt, hvilket defineres som bekræftet HIV-1 RNA ≥ 200 kopier/ml efter tidligere < 50 kopier/ml. Denne manglende effekt opstod 36 og 48 uger efter afsluttet simeprevir-behandling.

Effekt hos patienter med HCV-genotype 4-infektion

I studie HPC3011 (RESTORE) fik patienter, der var behandlingsnaive, eller hvor tidligere peg-IFN/RBV-behandling havde fejlet, simeprevir (150 mg én gang dagligt) + peginterferon alfa-2a + ribavirin i 12 uger efterfulgt af yderligere 12 eller 36 ugers behandling med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabel 17 og 18).

Tabel 23 viser responsraterne hos HCV-genotype 4-inficerede patienter.

Tabel 23: Behandlingsresultat hos HCV-genotype 4-inficerede patienter (studie HPC3011)

| Behandlingsresultat | Behandlingsnaive patienter N = 35 % (n/N) | Patienter med tidligere recidiv N = 22 % (n/N) | Patienter med tidligere delvist respons N = 10 % (n/N) | Patienter med tidligere nul respons N = 40 % (n/N) |
|---|---|--|--|--|
| SVR12 | 83% (29/35) | 86% (19/22) | 60% (6/10) | 40% (16/40) |
| Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12 | | | | |
| Manglende effekt under behandling | 9% (3/35) | 9% (2/22) | 20% (2/10) | 45% (18/40) |
| Virusrecidiv ¹ | 9% (3/35) | 5% (1/22) | 20% (2/10) | 15% (6/40) |
| SVR12-rater for udvalgte undergrupper | | | | |
| 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-genotype | | | | |
| 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 Raterne for virusrecidiv er beregnet med patienter med udetekterbart (eller ukonfirmeret detekterbart) HCV-RNA ved den egentlige EOT som nævner.

89% (51/57) af de simeprevir-behandlede behandlingsnaive patienter og patienter med tidligere recidiv var egnede til en samlet behandlingsvarighed på 24 uger; hos disse patienter var SVR12-raten 87%.

Henholdsvis 80% (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) og 49% (19/39) af de simeprevir-behandlede behandlingsnaive patienter og patienter med tidligere recidiv, tidligere delvist respons og tidligere nul respons havde udetekterbart HCV-RNA ved uge 4. SVR12-raterne var henholdsvis 96%, 94%, 100% og 68% hos disse patienter.

Raterne for viralt gennembrud var henholdsvis 24% (11/45), 20% (5/25) og 11% (4/36) hos patienter med genotype 4a, 4d og 4/andre. Den kliniske relevans af denne forskel i viralt gennembrud er ukendt.

Klinisk studie med undersøgelse af QT-intervallet

Effekten af simeprevir 150 mg én gang dagligt og 350 mg én gang dagligt i 7 dage på QT-intervallet blev undersøgt hos 60 raske studiedeltagere i et randomiseret, dobbeltblindt 4-vejs *cross-over*-studie med placebo og positiv kontrol (moxifloxacin 400 mg én gang dagligt). Der blev ikke observeret nogen betydningsfulde ændringer i QTc-intervallet hverken ved den anbefalede dosis på 150 mg én gang dagligt eller den supratherapeutiske dosis på 350 mg én gang dagligt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med simeprevir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i alderen 3 år til og med 17 år i behandlingen af kronisk viral hepatitis C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber for simeprevir er blevet undersøgt hos raske, voksne studiedeltagere og hos voksne HCV-inficerede patienter. Plasmaeksposeringen af simeprevir (AUC) hos HCV-inficerede patienter var cirka 2-3 gange højere end den, der blev observeret hos de raske deltagere. Plasma- C_{maks} og AUC for simeprevir var sammenlignelige ved administration af simeprevir sammen med peginterferon alfa og ribavirin og ved administration af simeprevir alene.

Absorption

Simeprevirs gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed efter en enkelt oral dosis på 150 mg efter indtagelse af føde er 62%. De maksimale plasmakoncentrationer (C_{maks}) opnås typisk mellem 4 og 6 timer efter dosering.

Eksperimenter *in vitro* med humane Caco-2-celler indikerer, at simeprevir er substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Virkingen af føde på absorptionen

Sammenlignet med indtagelse uden føde medførte administration af simeprevir sammen med mad til raske studiedeltagere en stigning i AUC med 61% efter fedtholdig, kalorierig (928 kcal) morgenmad og med 69% efter morgenmad med normalt kalorieindhold (533 kcal). Absorptionen blev forsinket med henholdsvis 1 time og 1,5 time.

Simeprevir skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2). Typen af mad har ingen betydning for eksponeringen for simeprevir.

Fordeling

Simeprevir er i omfangende grad bundet til plasmaproteiner (> 99,9%), fortrinsvis til albumin og i mindre udstrækning til surt alfa-1-glykoprotein. Plasmaproteinbindingen gennemgår ingen ændring af betydning hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens.

Biotransformation

Simeprevir metaboliseres i leveren. Eksperimenter *in vitro* med humane levermikrosomer har indikeret, at simeprevir fortrinsvis gennemgår oxidativ metabolisme via CYP3A4-systemet i leveren. Det kan ikke udelukkes, at CYP2C8 og CYP2C19 er involveret. Moderate og potente CYP3A4-hæmmere øger plasmaeksposeringen af simeprevir markant, og moderate og potente CYP3A4-induktorer reducerer plasmaeksposeringen af simeprevir markant. Simeprevir inducerer ikke CYP1A2 eller CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir er ikke en klinisk relevant hæmmer af aktiviteten af cathepsin A-enzymet.

Eksperimenter *in vitro* viser, at simeprevir er substrat for lægemiddeltransportørerne P-gp, MRP2, OATP1B1/3 og OATP2B1. Simeprevir hæmmer optagelsestransportørerne OATP1B1/3 og NTCP samt effluxtransportørerne P-gp/MDR1, MRP2, BCRP og BSEP. OATP1B1/3 og MRP2 er involveret i transporten af bilirubin ind og ud af hepatocytter. Simeprevir hæmmer ikke OCT2 *in vitro*.

Efter en enkelt oral administration af 200 mg ¹⁴C-simeprevir til raske personer kunne størstedelen af radioaktiviteten i plasma (op til 98%) tilskrives uomdannet lægemiddel, og en lille del af radioaktiviteten i plasma var bundet til metabolitter (hvoraf ingen er vigtige metabolitter). Metabolitter, der blev påvist i fæces, blev dannet gennem oxidering ved den makrocykliske del eller aromatiske del eller begge dele og ved O-demetylering efterfulgt af oxidation.

Elimination

Simeprevir elimineres gennem biliær udskillelse. Renal clearance spiller en ubetydelig rolle for elimination. Efter administration af en enkelt oral dosis på 200 mg ¹⁴C-simeprevir til raske personer blev gennemsnitligt 91% af den samlede radioaktivitet påvist i fæces. Mindre end 1% af den administrerede dosis blev påvist i urin. Uomdannet simeprevir i fæces udgjorde gennemsnitligt 31% af den administrerede dosis.

Den terminale halveringstid efter administration af 200 mg simeprevir var 10 til 13 timer hos raske personer og 41 timer hos HCV-inficerede patienter.

Linearitet/non-linearitet

Plasma C_{max} og arealet under plasmakoncentration/tids-kurven (AUC) steg mere end dosisproportionalt efter flere doser på mellem 75 mg og 200 mg én gang dagligt med akkumulering efter gentagen dosering. *Steady state* blev nået efter 7 dage med dosering én gang dagligt.

Specielle populationer

Ældre (over 65 år)

Der foreligger kun begrænsede data vedrørende anvendelse af simeprevir til patienter over 65 år. Alder (18-73 år) havde ingen klinisk relevant virkning på simeprevirs farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse (n = 21, alder over 65 år) af HCV-inficerede patienter, der blev behandlet med simeprevir. Justering af simeprevirdosis er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Den renale elimination af simeprevir er ubetydelig. Det forventes derfor ikke, at nyreinsufficiens vil have en klinisk relevant virkning på eksponeringen af simeprevir.

Sammenlignet med raske personer med normal nyrefunktion (klassificeret iht. til *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] eGFR-formlen; eGFR ≥ 80 ml/min) var det gennemsnitlige AUC for simeprevir ved *steady state* 1,62 gange højere (90% konfidensinterval: 0,73-3,6) hos personer med svær nyreinsufficiens (eGFR under 30 ml/min). Da eksponeringen for lægemidlet kan være forhøjet hos HCV-inficerede patienter med svær nyreinsufficiens, anbefales forsigtighed ved ordination af simeprevir til disse patienter (se pkt. 4.2).

Da simeprevir er kraftigt bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det vil blive fjernet i betydelig grad ved dialyse.

Der henvises til de respektive produktresuméer for de lægemidler, der anvendes i kombination med simeprevir, for så vidt angår deres anvendelse til patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Simeprevir metaboliseres fortrinsvis i leveren.

Plasmaeksponeringen af simeprevir hos HCV-inficerede patienter var cirka 2-3 gange højere end den, der er observeret hos raske personer.

Sammenlignet med raske personer med normal leverfunktion var den gennemsnitlige AUC for simeprevir ved *steady state* 2,4 gange højere hos ikke-HCV-inficerede personer med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh B) og 5,2 gange højere hos ikke-HCV-inficerede personer med svær leverinsufficiens (Child-Pugh C).

Justering af simeprevirdosis er ikke nødvendig til patienter med let leverinsufficiens. Simeprevirs sikkerhed og virkning er ikke blevet fastlagt hos HCV-inficerede patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C). OLYSIO anbefales ikke til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der henvises til de respektive produktresuméer for de lægemidler, der anvendes i kombination med simeprevir, for så vidt angår deres anvendelse til patienter med leverinsufficiens.

Køn

Dosisjustering på baggrund af patientens køn er ikke nødvendig. Køn havde ingen klinisk relevant virkning på simeprevirs farmakokinetik, baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af HCV-inficerede patienter, der blev behandlet med simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin.

Legemsvægt

Dosisjustering på baggrund af legemsvægt eller BMI er ikke nødvendig. Disse parametre havde ingen klinisk relevant virkning på simeprevirs farmakokinetik, baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af HCV-inficerede patienter, der blev behandlet med simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin.

Race

Populationsfarmakokinetiske estimater for eksponeringen af simeprevir var sammenlignelige mellem kaukasiske og sorte/afroamerikanske HCV-inficerede patienter, der blev behandlet med simeprevir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin.

I et fase 3-studie, der blev gennemført i Kina og Sydkorea, var den gennemsnitlige plasmaeksponering af simeprevir hos asiatiske HCV-inficerede patienter 2,1 gange højere end hos ikke-asiatiske HCV-inficerede patienter i en samlet fase 3-population fra globale studier.

Dosisjustering på baggrund af patientens race er ikke nødvendig.

Patienter coinficerede med HIV-1

De farmakokinetiske parametre for simeprevir var sammenlignelige hos patienter med HCV-genotype 1-infektion med og uden samtidig HIV-1-infektion.

Pædiatrisk population

Simeprevirs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos børn under 18 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos gnave udløste simeprevir toksiske virkninger på lever, pancreas og gastrointestinal-systemet. Dosering af dyr resulterede i lignende (hunde) eller lavere (rotter) eksponering som observeret hos mennesker ved den anbefalede dosis på 150 mg én gang daglig. Hos hunde var simeprevir forbundet med reversibel, multifokal, hepatocellulær nekrose med tilhørende stigninger i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og/eller bilirubin. Denne effekt blev observeret ved højere systemisk eksponering (11 gange) end hos mennesker ved den anbefalede dosis på 150 mg én gang dagligt.

Simeprevir *in vitro* forårsagede let irritation i øjnene. Simeprevir *in vitro* inducerede en fototoksisk respons på BALB/c 3T3-fibroblaster efter UVA-eksponering ved både mangel på og forekomst af proteiner. Simeprevir forårsagede ikke hudirritation hos kaniner og vil sandsynligvis ikke forårsage hudsensibilisering.

Der var ingen negative virkninger af simeprevir på vitale funktioner (hjerte, luftveje og centralnervesystem) i dyrestudier.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Simeprevir var ikke genotoksisk i en række test *in vitro* og *in vivo*. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med simeprevir.

Reproduktionstoksicitet

Studier på rotter viste ingen signifikante fund for så vidt angår fertilitet, embryoføtal udvikling eller præ- og postnatal udvikling ved nogen af de undersøgte doser (svarende til en systemisk eksponering hos rotter, der var lig med eller lavere end den, der ses hos mennesker ved den anbefalede dosis på 150 mg én gang dagligt). Der blev rapporteret for mange ribben og forsinket ossifikation hos mus ved eksponeringer, der var 4 gange højere end den observerede humane eksponering ved den anbefalede dosis på 150 mg én gang dagligt.

Hos drægtige rotter var koncentrationerne af simeprevir i placenta, fosterlever og foster lavere end dem, der blev set i blod. Efter administration til lakterende rotter blev simeprevir påvist i plasmas hos diende rotter, hvilket sandsynligvis skyldes udskillelse af simeprevir til mælk.

Miljørisikovurdering

Simeprevir er klassificeret som PBT-stof (persistent, bioakkumulerbart og toksisk) (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica
Croscarmellosematrium
Lactosemonohydrat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Sort prægeblæk

Shellac (E 904)
Jernoxid, sort (E 172)

6.2 Uforligelighed

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtige blisterpakninger af polyvinylchlorid/polyethylen/polyvinylidenchlorid (PVC/PE/PVDC) -aluminium med 7 kapsler.

Pakningsstørrelser med 7 eller 28 kapsler.
Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/924/001
EU/1/14/924/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHERIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILBEDELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

| Beskrivelse | Tidsfrist |
|--|-----------------|
| For at vurdere recidiv af hepatocellulært karcinom associeret med OLYSIO skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt sikkerhedsstudie baseret på en vedtagen protokol med brug af data fra en kohorte af en veldefineret gruppe patienter. Den endelige studierapport skal indsendes i: | 2. kvartal 2021 |

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLEGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OLYSIO 150 mg hårde kapsler
simeprevir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder simeprevirnatrium svarende til 150 mg simeprevir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

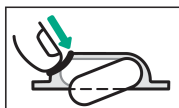
Indeholder lactosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde kapsler
28 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse



Tryk på kanten af lømmen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTE OG UENGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSIN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

olysio 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OLYSIO 150 mg kapsler
simeprevir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

OLYSIO 150 mg hårde kapsler simeprevir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage OLYSIO
3. Sådan skal du tage OLYSIO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det er OLYSIO

- OLYSIO indeholder det aktive stof simeprevir. Det virker mod den virus, der forårsager hepatitis C-infektion, og som kaldes for hepatitis C-virus (HCV).
- OLYSIO må ikke anvendes som eneste behandling. OLYSIO skal altid bruges sammen med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C-infektion. Det er derfor vigtigt, at du også læser de indlægssedler, der følger med disse andre lægemidler, inden du begynder at tage OLYSIO. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du vil vide mere om disse lægemidler.

Anvendelse

OLYSIO anvendes sammen med andre lægemidler til behandling af kronisk (langvarig) hepatitis C-infektion hos voksne.

Virkning

OLYSIO er med til at bekæmpe hepatitis C-infektion ved at forhindre, at HCV formerer sig. Når OLYSIO anvendes sammen med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C-infektion, er det med til at fjerne HCV fra kroppen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage OLYSIO

Tag ikke OLYSIO hvis du er allergisk over for simeprevir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6). Tal med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager OLYSIO, hvis du er i tvivl om noget.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge eller apotekspersonalet om alle dine sygdomme, inden du tager OLYSIO. Det gælder især, hvis:

- du har hepatitis C, som ikke er 'genotype 1' eller 'genotype 4'

- du nogensinde har taget medicin til behandling af hepatitis C
- du har andre problemer med leveren end hepatitis C
- du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere
- du har eller skal gennemgå en organtransplantation

Tal med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager OLYSIO, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig, eller hvis du er i tvivl.

Når du tager OLYSIO i kombinationsbehandling, skal du fortælle det til din læge, hvis du får følgende symptomer, da de kan være tegn på forværrede leverproblemer. Kontakt læge:

- hvis du bemærker gulfarvning af huden eller øjnene
- hvis din urin er mørkere end normalt
- hvis du bemærker, at din mave svulmer op.

Dette er især vigtigt, hvis disse symptomer opstår samtidig med nogen af de følgende symptomer.

- hvis du får kvalme, kaster op eller mister appetitten
- hvis du lettere bliver forvirret

Behandling med OLYSIO i kombination med sofosbuvir kan resultere i en langsommere hjertefrekvens (puls) og andre symptomer, når det tages sammen med amiodaron. Det er et lægemiddel til behandling af en uregelmæssig hjerterytme.

Fortæl det til din læge, hvis et eller flere af følgende udsagn gør sig gældende for dig:

- du tager aktuelt lægemidlet amiodaron eller har gjort det inden for de seneste få måneder (din læge vil muligvis overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel)
- du tager anden medicin til behandling af en uregelmæssig hjerterytme eller forhøjet blodtryk.

Fortæl det straks til din læge, hvis du tager OLYSIO sammen med sofosbuvir og et hvilket som helst lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- stakåndethed
- svimmelhed
- hjertebanken
- besvimelse.

Følsomhed for sollys

Du vil muligvis blive mere følsom for sollys (fotosensibilitet), når du tager OLYSIO (se afsnit 4 for mere information om bivirkninger).

Du skal bruge egnet solbeskyttelse (for eksempel en hat, solbriller og solbeskyttelsescreme), mens du er i behandling med OLYSIO. Du skal især undgå kraftig eller længerevarende eksponering i sollyset (gælder også solarium).

Kontakt straks din læge, hvis du får en lysfølsomhedsreaktion under behandlingen.

Udslæt

Du kan få udslæt under behandling med OLYSIO. Udslættet kan blive alvorligt.

Kontakt straks din læge, hvis du får udslæt under behandlingen.

Blodprøver

Din læge vil tage nogle blodprøver, inden du starter på din behandling og derefter regelmæssigt under behandlingen. Disse blodprøver tages, så din læge bedre kan

- kontrollere, om behandlingen virker på dig
- kontrollere din leverfunktion.

Børn og unge

OLYSIO må ikke anvendes til børn og unge (under 18 år), da det ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med OLYSIO

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det skyldes, at OLYSIO og andre lægemidler kan påvirke hinanden.

Fortæl det især til din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler:

- digoxin, disopyramid, flecainid, mexiletin, propafenon eller quinidin (når det tages gennem munden) eller amiodaron til behandling af uregelmæssig hjerterytme
- clarithromycin, erythromycin (når det tages gennem munden eller gives som en injektion) eller telithromycin til behandling af bakterieinfektioner
- warfarin og andre tilsvarende lægemidler, der kaldes for vitamin K-antagonister, der bruges til fortynding af blodet. Din læge vil muligvis skulle tage blodprøver oftere for at kontrollere, hvor godt dit blod kan størkne
- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin til forebyggelse af krampeanfald
- astemizol eller terfenadin til behandling af allergier
- itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol eller voriconazol (når det tages gennem munden eller gives som en injektion) til behandling af svampeinfektioner
- rifabutin, rifampicin eller rifapentin til behandling af infektioner som tuberkulose
- amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, nisoldipin eller verapamil (når det tages gennem munden) til sænkning af blodtrykket
- dexamethason (når det gives som en injektion eller tages gennem munden) til behandling af astma eller inflammation og autoimmune sygdomme
- cisaprid til behandling af problemer med maven
- Marietidsel (naturlægemiddel) til behandling af problemer med leveren
- Perikon (*Hypericum perforatum*, naturlægemiddel) til behandling af angst eller depression
- ledipasvir til behandling af hepatitis C-infektion
- cobicistat til at øge virkningen af nogle lægemidler, der bruges til behandling af HIV-infektioner
- atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, saquinavir eller tipranavir til behandling af HIV-infektion
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin eller simvastatin til sænkning af kolesterolindholdet i blodet
- ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus til hæmning af immunforsvaret eller forebyggelse af svigt af transplanterede organer
- sildenafil eller tadalafil til behandling af 'pulmonal arteriel hypertension'
- midazolam eller triazolam (når det tages gennem munden) til behandling af søvnproblemer eller angst

Tal med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager OLYSIO, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig, eller hvis du er i tvivl.

Fortæl det også til din læge, hvis du tager lægemidler til behandling af en uregelmæssig hjerterytme eller forhøjet blodtryk.

Graviditet, prævention og amning

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Gravide kvinder må ikke tage OLYSIO, medmindre lægen specifikt har ordineret det.

Hvis OLYSIO bruges sammen med ribavirin, skal du læse indlægssedlen for ribavirin angående information om graviditet. Ribavirin kan påvirke det ufødte barn.

- Hvis du er kvinde, **må du ikke blive gravid under behandlingen og i flere måneder efter, behandlingen er stoppet.**
- Hvis du er mand, **må din kvindelige partner ikke blive gravid, så længe du er i behandling og i flere måneder efter, behandlingen er stoppet.**

Kontakt straks din læge, hvis du eller din partner bliver gravid i denne periode.

Prævention

Kvinder skal bruge en sikker præventionsmetode under behandling med OLYSIO.

Hvis OLYSIO bruges sammen med ribavirin, skal du læse indlægssedlen for ribavirin angående information om kravene til prævention.

- Du og din partner skal bruge en sikker præventionsmetode under behandlingen og i flere måneder efter, behandlingen er stoppet.

Amning

Hvis du ammer, skal du spørge din læge til råds, før du tager OLYSIO. Dette er vigtigt, da det ikke vides, om simeprevir udskilles i mælk. Lægen vil bede dig om at holde op med at amme eller stoppe med at tage OLYSIO, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kombinationsbehandling med OLYSIO og andre lægemidler, der bruges til behandling af kronisk hepatitis C-infektion, kan påvirke din evne til at køre motorkøretøj og arbejde med maskiner. Du må ikke køre motorkøretøj eller arbejde med maskiner, hvis du føler dig svimmel eller har problemer med dit syn. Læs indlægssedlerne til de andre lægemidler for information om at køre motorkøretøj og arbejde med maskiner.

OLYSIO indeholder lactose

OLYSIO indeholder lactose (mælkesukker). Fortæl det til lægen, inden du tager dette lægemiddel, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage OLYSIO

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Du skal tage OLYSIO i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C-infektion. En behandling med OLYSIO varer enten 12 eller 24 uger; men det kan være nødvendigt for dig at tage andre lægemidler i længere tid i henhold til din læges anvisninger. Læs indlægssedlerne til disse lægemidler med information om doseringen af dem samt instruktioner til anvendelsen.

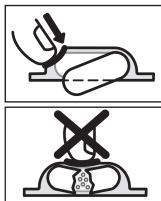
Sådan skal du tage OLYSIO

- Den anbefalede dosis af OLYSIO er én kapsel (150 mg) én gang om dagen.
- Ugedagene er trykt på blisterpakningen. Det gør det nemmere for dig at huske at tage kapslen hver dag.
- Forsøg at tage OLYSIO på samme tidspunkt hver dag.
- Tag altid OLYSIO sammen med mad. Det er ligegyldigt, hvilken type mad det er.
- Denne medicin skal tages gennem munden.
- Kapslen skal sluges hel.

Sådan tages en kapsel ud

Tryk på den ene kant af lommen, så kapslen skubbes gennem folien som vist.

Tryk ikke på kapslen på midten af lommen. Kapslen kan blive ødelagt eller gå i stykker.



Hvis kapselskallen har været brudt eller åbnet, kan noget af medicinen være tabt, og du skal så tage en ny kapsel. Kapslen kan stadig bruges, selvom der er hakker i kapselskallen, eller den er bøjet, så længe skallen ikke er brudt eller åbnet.

Hvis du har taget for meget OLYSIO

Fortæl det straks til din læge eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere OLYSIO, end du skulle.

Hvis du har glemt at tage OLYSIO

- Hvis der er mere end 12 timer til din næste dosis, skal du tage den glemte dosis sammen med mad, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter med at tage OLYSIO på det sædvanlige tidspunkt.
 - Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag derefter den næste dosis OLYSIO på det sædvanlige tidspunkt.
 - Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre.

Hvis du holder op med at tage OLYSIO

Du må ikke holde op med at tage OLYSIO, medmindre din læge har sagt, at du skal. Hvis du gør det, vil din medicin muligvis ikke virke rigtigt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan optræde, når du tager **OLYSIO sammen med sofosbuvir**:

Almindelig: Kan ramme op til 1 ud af 10 personer:

- hudklø
- hududslæt*
- forstoppelse
- øget følsomhed for sollys (fotosensibilitet)
- for meget bilirubin i blodet (bilirubin er et farvestof, der dannes i leveren)
- * Hududslæt kan ramme flere end 1 ud af 10 personer (meget almindelig bivirkning), hvis OLYSIO bruges sammen med sofosbuvir i 24 uger.

Følgende bivirkninger kan opstå, når du tager **OLYSIO sammen med peginterferon alfa og ribavirin**:

Meget almindelig: Kan ramme flere end 1 ud af 10 personer:

- kvalme
- hudklø
- hududslæt
- stakåndethed

Almindelig: Kan ramme op til 1 ud af 10 personer:

- for meget bilirubin i blodet (bilirubin er et farvestof, der dannes i leveren)*
- øget følsomhed for sollys (fotosensibilitet)
- forstoppelse
- * I et klinisk studie med asiatiske patienter fra Kina og Sydkorea blev der indberettet forhøjede niveauer af bilirubin i blodet hos flere end 1 ud af 10 personer (meget almindelig bivirkning).

Læs indlægssedlerne til de andre lægemidler, som du tager til behandling af din hepatitis C-infektion, med information om de bivirkninger, der er indberettet for disse lægemidler.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperaturen.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.
- Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

OLYSIO indeholder:

- Aktivt stof: simeprevir. Hver kapsel indeholder simeprevir-natrium svarende til 150 mg (milligram) simeprevir.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumlaurilsulphat, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, gelatine, titandioxid (E 171), sort jernoxid (E 172) og shellac (E 904).

Udseende og pakningsstørrelser

De hårde kapsler er hvide med 'TMC435 150' trykt i sort farve.

OLYSIO leveres med trykblisterkort med 7 kapsler. Ugedagene er trykt på blisterkortet.

OLYSIO fås i pakninger med 7 kapsler (1 blister) eller 28 kapsler (4 blistere).

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Булвар 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 4594 8282

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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.P. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 5610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
60-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Izacka 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 30

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

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 20 7531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 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 1494 567 444

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned} {Å}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.