

La tabla 20 muestra la tasa de respuesta en pacientes tratados previamente con infección por genotipo 1 del VHC. La tabla 21 muestra la tasa RVS de los grupos seleccionados para el estudio HPC3007.

Tabla 20: Resultados del tratamiento en pacientes tratados previamente¹ infectados por el genotipo 1 del VHC (estudios HPC3007 y C206)

Resultados del tratamiento	Estudio HPC3007		Estudio C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 semanas % (n/N)	placebo % (n/N)
RVS²				
Recidiva previa	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Respuesta parcial previa	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Sin respuesta previa	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Resultados para pacientes sin RVS				
Fracaso durante el tratamiento				
Recidiva previa	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Respuesta parcial previa	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Sin respuesta previa	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Recaída Viral ⁴				
Recidiva previa	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Respuesta parcial previa	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Sin respuesta previa	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Tratamiento previo con peginterferón y ribavirina.

² RVS: RVS12 para el estudio HPC3007 y RVS24 para el estudio C206.

³ p < 0,001.

⁴ Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real y con al menos una valoración de seguimiento del ARN del VHC. El estudio HPC3007: incluyó a 5 pacientes tratados con simeprevir que sufrieron recidiva después de la RVS12.

Tabla 21: Tasas RVS12 para los grupos seleccionados (estudio HPC3007)

Subgrupo	simeprevir + peginterferón + ribavirina % (n/N)	placebo + peginterferón + ribavirina % (n/N)
Grado de fibrosis según la escala METAVIR		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Genotipo IL28B		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a		
Genotipo 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
con Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
sin Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotipo 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

En el estudio HPC3007, el 93% (241/260) de los pacientes tratados con simeprevir fueron elegibles para una duración total del tratamiento de 24 semanas; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del

83%. El setenta y siete por ciento (200/259) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 87%. La proporción de pacientes tratados con simeprevir con ARN del VHC detectable < 25 UI/ml en la semana 4 fue 18% (47/259); el 60% alcanzó RVS12.

En el estudio HPC3007, el 80% (24/30) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo basal Q80K tratados con simeprevir fueron elegidos para un tratamiento completo de 24 semanas de duración; en estos pacientes la tasa RVS12 fue un 58%. El 45% (13/29) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo Q80K tratados con simeprevir presentaban ARN del VHC indetectable a la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 77%.

Eficacia en pacientes con coinfección por el genotipo 1 del VHC y el VIH-1

En el estudio C212, los pacientes coinfectados con VIH sin tratamiento previo (naïve) o con fracaso al tratamiento previo con peg-IFN/RBV recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa-2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa-2a + ribavirina (ver tablas 17 y 18). El ochenta y ocho por ciento (n = 93) de los pacientes estaban recibiendo terapia para el VIH, en su mayoría con 2ITIANs + raltegravir. La mediana del recuento de leucocitos CD4+ basal de los pacientes que recibían terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) era de 561 x 10⁶ células/ml (intervalo: 275-1.407 x 10⁶ células/ml).

La tabla 22 muestra las tasas de respuesta en los pacientes co-infectados por el genotipo 1 del VHC con VIH-1.

Tabla 22: Resultado del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC y por el VIH-1 (estudio C212)

Resultado del tratamiento	Pacientes no tratados previamente (naïve) N = 53 % (n/N)	Pacientes con recidiva previa N = 15 % (n/N)	Pacientes con respuesta parcial previa N = 10 % (n/N)	Pacientes sin respuesta previa N = 28 % (n/N)
RVS12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Resultado de los pacientes sin RVS12				
Fracaso durante el tratamiento	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recidiva viral ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Tasas de RVS12 para los subgrupos seleccionados				
Grado de fibrosis según la escala METAVIR				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
Genotipo <i>D.28B</i>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a				
Genotipo 1a con Q80K	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
Genotipo 1a sin Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
Genotipo 1b	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 en comparación con control histórico de peginterferón alfa y ribavirina.

² Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real y con al menos una valoración de seguimiento del ARN del VHC. Incluye un respondedor nulo previo que experimentó recidiva después de RVS12, y mediante un análisis filogenético se ha evidenciado que se trata de una reinfección por otro VHC.

El ochenta y nueve por ciento (54/61) de los pacientes no tratados previamente (*naïve*) y con recidiva previa sin cirrosis tratados con simeprevir fueron seleccionables para 24 semanas de tratamiento; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 87%.

El setenta y uno por ciento (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) y 36% (10/28) de los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir presentaron ARN del VHC indetectable en la semana 4. En estos pacientes, las tasas de RVS12 fueron del 89%, 93%, 75% y 90%, respectivamente.

Dos pacientes con VIH tuvieron fracaso virológico definido como un valor confirmado de ARN del VIH-1 ≥ 200 copias/ml después de un valor previo de < 50 copias/ml; estos fracasos se produjeron 36 y 48 semanas después del final del tratamiento con simeprevir.

Eficacia en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC

En el estudio HPC3011 (RESTORE), los pacientes que no habían sido tratados previamente o con fracaso previo a peg-IFN/RBV recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa-2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa-2a + ribavirina (ver tablas 17 y 18).

La Tabla 23 muestra las tasas de respuesta en los pacientes infectados por el genotipo 4 del VHC.

Tabla 23: Resultado del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 4 del VHC (estudio HPC3011)

Resultado del tratamiento	Pacientes no tratados previamente N = 35 % (n/N)	Pacientes con recidiva previa N = 22 % (n/N)	Pacientes con respuesta parcial previa N = 10 % (n/N)	Pacientes sin respuesta previa N = 40 % (n/N)
RVS12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Resultado de los pacientes sin RVS12				
Fracaso durante el tratamiento	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recidiva viral ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Tasas RVS12 para los subgrupos seleccionados				
Grado de fibrosis según la escala METAVIR				
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)
Genotipo <i>IL28B</i>				
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 Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable (o detectable sin confirmar) al finalizar el tratamiento real.

El ochenta y nueve por ciento (51/57) de los pacientes no tratados previamente (*naïve*) y con recidiva previa tratados con simeprevir fueron seleccionados para una duración de tratamiento total de 24 semanas; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 94%.

El ochenta por ciento (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) y 49% (19/39) de los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir, respectivamente, presentaron ARN del VHC indetectable en la semana 4. En estos pacientes, las tasas de RVS12 fueron del 96%, 94%, 100% y 68%, respectivamente.

Las tasas de rebrote viral fueron del 24% (11/45), 20% (5/25) y 11% (4/36) en los pacientes con genotipo 4a, 4d y 4/otro, respectivamente. No se conoce la relevancia clínica de esta diferencia en las tasas de rebrote viral.

Estudio clínico que ha examinado el intervalo QT

Se evaluó el efecto de 150 mg de simeprevir una vez al día y de 350 mg una vez al día durante 7 días sobre el intervalo QT en un estudio cruzado de cuatro vías, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y comparador activo (400 mg de moxifloxacino una vez al día) en 60 voluntarios sanos. No se observaron cambios significativos del intervalo QTc con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día ni con la dosis supratrapéutica de 350 mg una vez al día.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con simeprevir en uno o más grupos de la población pediátrica de 3 años a menores de 18 años de edad con hepatitis C crónica (ver sección 4.7 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de simeprevir se han evaluado en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos infectados por el VHC. La exposición plasmática de simeprevir (AUC) en pacientes infectados por el VHC fue alrededor de 2 a 3 veces superior a la observada en los voluntarios sanos. La C_{max} en plasma y el AUC de simeprevir fueron similares durante la administración conjunta de simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina y la administración de simeprevir solo.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de simeprevir tras una sola dosis oral de 150 mg de simeprevir tras la ingesta de alimentos es del 62%. Característicamente, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se consiguen a las 4 ó 6 horas de la administración de la dosis.

Los experimentos *in vitro* con células Caco-2 humanas indicaron que simeprevir es un sustrato de la Gp-P.

Efecto de los alimentos en la absorción

En comparación con la toma sin alimentos, la administración de simeprevir con alimentos en voluntarios sanos aumentaba el AUC al 61% tras un desayuno rico en grasas y calorías (928 kcal) y al 69% tras un desayuno con un contenido normal de calorías (533 kcal), y retardaba la absorción 1 y 1,5 horas, respectivamente.

Simeprevir se debe tomar con comida (ver sección 4.2). El tipo de alimento no afecta a la exposición a simeprevir.

Distribución

Simeprevir se une ampliamente a las proteínas del plasma (> 99,9%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1 glucoproteína ácida. La unión a las proteínas del plasma no se altera significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Biotransformación

Simeprevir se metaboliza en el hígado. Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que simeprevir sufre principalmente metabolismo oxidativo por el sistema CYP3A4 hepático. No se puede descartar la participación de CYP2C8 y CYP2C19. Los inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 aumentan significativamente la exposición plasmática a simeprevir y los

inductores moderados o potentes de la CYP3A4 reducen significativamente la exposición plasmática a simeprevir. Simeprevir no induce el CYP1A2 ni el CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir no es un inhibidor clínicamente relevante de la actividad de la enzima catepsina A.

Experimentos *in vitro* muestran que simeprevir es un sustrato de los transportadores de fármacos glucoproteína P (Gp-P), MRP2, OATP1B1/3 y OATP2B1. Simeprevir inhibe los transportadores de captación OATP1B1/3 y NTCP y los transportadores de eflujo Gp-P/MDR1, MRP2, BCRP y BSEP. OATP1B1/3 y MRP2 intervienen en el transporte de entrada y salida de la bilirrubina de los hepatocitos. Simeprevir no inhibe el transportador OCT2 *in vitro*.

Tras una sola administración oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir a voluntarios sanos, la mayoría de la radiactividad en el plasma (hasta el 98%) correspondía a fármaco inalterado y una pequeña parte de la radiactividad estaba relacionada con los metabolitos (de los que ninguno era un metabolito mayor). Los metabolitos identificados en las heces se formaban por oxidación en la mitad macrocíclica, la mitad aromática o ambas y por O-desmetilación seguida de oxidación.

Eliminación

Simeprevir se elimina mediante excreción biliar. El aclaramiento renal tiene un papel insignificante en su eliminación. Tras una sola administración oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir a voluntarios sanos, se recuperaba en promedio el 91% de la radiactividad total en las heces. Menos del 1% de la dosis administrada se recuperaba en la orina. En las heces, simeprevir intacto representaba en promedio el 31% de la dosis administrada.

La semivida de eliminación terminal de simeprevir fue de 10 a 15 horas en voluntarios sanos y de 41 horas en pacientes infectados por el VHC que recibieron 200 mg de simeprevir.

Linealidad/no linealidad

La C_{max} plasmática y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentaron en grado más que proporcional a la dosis después de varias dosis de entre 75 y 200 mg una vez al día, y se produjo acumulación tras la administración repetida. El estado estacionario se alcanzó después de la administración diaria durante 7 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años de edad)

Existen datos limitados sobre el uso de simeprevir en pacientes de más de 65 años. La edad (18-73 años) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional (n = 21, edad superior a 65 años) de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir. No es necesario ajustar la dosis de simeprevir en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La eliminación renal de simeprevir es insignificante. Por consiguiente, no se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto de importancia clínica en la exposición a simeprevir.

En comparación con los voluntarios sanos con función renal normal (considerando el índice estimado de filtrado glomerular (eGFR) \geq 80 ml/min de la *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]), el AUC media en estado estacionario de simeprevir era un 1,62 veces más alto (intervalo de confianza del 90%: 0,73-3,6) en las personas con insuficiencia renal grave (eGFR inferior a 30 ml/min). Como la exposición puede aumentar en los pacientes infectados con VHC con insuficiencia renal grave, se recomienda precaución cuando se prescriba simeprevir a estos pacientes (ver sección 4.2).

Como simeprevir se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine significativamente mediante diálisis.

Para su uso en pacientes con insuficiencia renal, consulte las respectivas fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con simeprevir.

Insuficiencia hepática

Simeprevir se metaboliza principalmente en el hígado.

La exposición plasmática a simeprevir en los pacientes infectados por el VHC fue alrededor de 2- a 3- veces superior en comparación con la observada en los voluntarios sanos.

En comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal, el AUC media en estado estacionario de simeprevir fue 2,4 veces mayor en pacientes no infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 5,2 veces mayor en los pacientes no infectados por el VHC con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

No es necesario ajustar la dosis de simeprevir en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de simeprevir en los pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C). No se recomienda el uso de OLYSIC en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Para su uso en pacientes con insuficiencia hepática, consulte las respectivas fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con simeprevir.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. No se ha observado un efecto clínicamente relevante del sexo en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Peso corporal

No es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal o del índice de masa corporal. Estas características no presentaron efectos de importancia clínica en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Raza

Las estimaciones de la exposición a simeprevir obtenidas de la farmacocinética poblacional eran similares en los pacientes caucásicos y negros/afroamericanos infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

En un estudio fase 3 llevado a cabo en China y Corea del Sur, la exposición media plasmática de simeprevir en los pacientes infectados por VHC fue 2,1 veces más alta comparada con los pacientes infectados por VHC no asiáticos en la población de los estudios fase 3 globales.

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza.

Pacientes coinfectados con el VIH-1

Los parámetros farmacocinéticos de simeprevir fueron similares en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con o sin coinfección por el VIH-1.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de simeprevir en niños menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En roedores, simeprevir provocó efectos tóxicos en el hígado, páncreas y sistema gastrointestinal. La dosificación de los animales dio lugar a exposiciones similares (perros) o inferiores (ratas) que las observadas en humanos a la dosis recomendada de 150 mg una vez al día. En perros, simeprevir se asoció con necrosis hepatocelular multifocal reversible con aumentos asociados de ALT, AST,

fosfatasa alcalina y/o bilirrubina. Este efecto se observaba con exposiciones sistémicas más altas (11 veces) que en los seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día.

In vitro, simeprevir resultó levemente irritante para los ojos. *In vitro*, simeprevir indujo una respuesta fototóxica en fibroblastos BALB/c 3T3 tras la exposición a radiación UVA, en ausencia o presencia de suplementos de proteínas. Simeprevir no fue irritante para la piel de conejos, y no es probable que cause sensibilización cutánea.

En los estudios realizados en animales no aparecieron efectos adversos de simeprevir en las funciones vitales (sistemas cardíaco, respiratorio y nervioso central).

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Simeprevir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con simeprevir.

Toxicología para la reproducción

Estudios realizados en ratas no revelaron hallazgos importantes en la fertilidad, el desarrollo embriofetal o el desarrollo pre y posnatal con ninguna de las dosis ensayadas (correspondientes a una exposición sistémica en ratas similar o inferior a la observada en los seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día). Se notificaron costillas supernumerarias y retraso en la osificación en los ratones con exposiciones 4 veces superiores a las observadas en los seres humanos a la dosis recomendada de 150 mg una vez al día.

En ratas preñadas, las concentraciones de simeprevir en la placenta, el hígado fetal y el feto fueron menores que las observadas en la sangre. Cuando se administraba a ratas lactantes, simeprevir se detectaba en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Simeprevir está clasificado como una sustancia PBT (persistente, bioacumulativa y tóxica) (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lauril sulfato sódico
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión negra

Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tiras blíster perforables de cloruro de polivinilo/polietileno/cloruro de polivinilideno (PVC/PE/PVDC) y aluminio opacas con 7 cápsulas.

Tamaños de envase de 7 y 28 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 Mayo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EUKD), prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PCR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de evaluar la reaparición del carcinoma hepatocelular asociado con OLYSIO, el TAC realizará y presentará los resultados de un estudio prospectivo de seguridad, utilizando datos obtenidos de una cohorte de un grupo de pacientes bien definido, sobre la base de un protocolo acordado. El informe final del estudio se presentará el:	2T de 2021

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas duras
simeprevir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene simeprevir sódico equivalente a 150 mg de simeprevir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

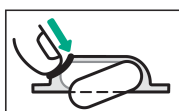
Contiene lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
28 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral



Presione el borde del alveolo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminación: Leer el prospecto.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

olysio 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas
simeprevir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

OLYSIO 150 mg cápsulas duras simeprevir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es OLYSIO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar OLYSIO
3. Cómo tomar OLYSIO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de OLYSIO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es OLYSIO y para qué se utiliza

Qué es OLYSIO

- OLYSIO contiene el principio activo “simeprevir”. Actúa contra el virus que causa la infección de la hepatitis C, llamado “virus de la hepatitis C” (VHC).
- OLYSIO no se debe utilizar solo. OLYSIO siempre se debe utilizar como parte de un tratamiento con otros medicamentos para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Por consiguiente es importante que también lea los prospectos que se facilitan con estos otros medicamentos antes de que empiece a tomar OLYSIO. Si tiene cualquier otra duda sobre cualquiera de estos medicamentos, pregunte a su médico o farmacéutico.

Para qué se utiliza OLYSIO

OLYSIO se utiliza con otros medicamentos para tratar la infección crónica (a largo plazo) de la hepatitis C en adultos.

Cómo actúa OLYSIO

OLYSIO ayuda a combatir la infección de la hepatitis C al impedir la multiplicación del VHC. Cuando se utiliza junto con otros medicamentos para tratar la infección crónica de la hepatitis C, OLYSIO ayuda a eliminar el VHC de su cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar OLYSIO

No tome OLYSIO si es alérgico a simeprevir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). No tome OLYSIO si se encuentra en las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar OLYSIO.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico sobre todas sus características médicas antes de empezar a tomar OLYSIO, en particular si:

- tiene hepatitis C que no es “genotipo 1” o “genotipo 4”;
- alguna vez ha tomado medicamentos para tratar la hepatitis C;
- tiene cualquier otra enfermedad en el hígado además de la hepatitis C;
- padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.
- se le ha realizado o se le va a realizar un trasplante de órgano.

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar OLYSIO.

Cuando tome un tratamiento en combinación con OLYSIO, informe a su médico si tiene los siguientes síntomas ya que pueden ser un signo de empeoramiento de los problemas del hígado:

- el color de su piel o de sus ojos se torna amarillento
- su orina es más oscura de lo normal
- nota aumento de volumen/distensión en la zona del estómago

Estos síntomas son particularmente significativos si van acompañados de cualquiera de los siguientes síntomas:

- sensación de mareo (náuseas), estar mareado (vómitos) o pérdida del apetito
- desorientación.

El tratamiento combinado de OLYSIO con sofosbuvir puede producir una mayor lentitud en la frecuencia cardíaca (pulso) junto con otros síntomas cuando se administra con amiodarona, un medicamento que se utiliza para tratar los latidos irregulares del corazón (arritmias).

Informe a su médico si cualquiera de los siguientes síntomas se aplica:

- actualmente toma, o ha tomado en los últimos meses, el medicamento amiodarona (su médico puede considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento)
- toma otros medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón (arritmias) o para la tensión arterial alta.

Informe a su médico inmediatamente si está tomando OLYSIO con sofosbuvir y cualquier medicamento para los problemas del corazón, y durante el tratamiento experimenta:

- dificultad para respirar
- mareo
- palpitaciones
- desmayo.

Sensibilidad a la luz solar

Puede ser más sensible a la luz solar (fotosensibilidad) cuando tome OLYSIO (para información sobre los efectos adversos, ver sección 4).

Durante el tratamiento con OLYSIO, utilice protección adecuada contra el sol (como un gorro, gafas de sol y filtro solar). Evite especialmente la exposición intensa o prolongada a la luz solar (incluidos los aparatos de bronceado).

Si presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, contacte con su médico inmediatamente.

Erupción (exantema)

Puede experimentar una erupción en la piel (exantema) durante el tratamiento con OLYSIO. Esta erupción puede llegar a ser grave. Si desarrolla una erupción durante el tratamiento, contacte con su médico inmediatamente.

Análisis de sangre

El médico le realizará un análisis de sangre antes de que empiece el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Estos análisis de sangre ayudan a su médico a

- comprobar si el tratamiento es eficaz en usted
- comprobar el estado de la función de su hígado.

Niños y adolescentes

OLYSIO no se debe utilizar en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Toma de OLYSIO con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. La razón es la posible interacción entre OLYSIO y otros medicamentos.

En particular informe a su médico o farmacéutico si toma cualquiera de los medicamentos siguientes:

- digoxina, disopiramida, flecainida, mexiletina, propafenona o quinidina (cuando se toma vía oral) o amiodarona para tratar los latidos cardiacos irregulares
- claritromicina, eritromicina (por vía oral o administrado en inyección) o telitromicina para tratar las infecciones bacterianas
- warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína para prevenir las convulsiones
- astemizol o terfenadina para tratar las alergias
- itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (por vía oral o administrado en inyección) para tratar las infecciones por hongos
- rifabutina, rifampicina o rifapentina para tratar infecciones como la tuberculosis
- amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino o verapamilo (por vía oral) para reducir la presión arterial
- dexametasona (administrado en inyección o por vía oral) para tratar el asma o la inflamación y enfermedades autoinmunes
- cisaprida para tratar problemas digestivos
- cardo mariano (un medicamento a base de hierbas) para los problemas de hígado
- hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*, un medicamento a base de plantas) para la ansiedad o depresión
- ledipasvir para tratar la infección de hepatitis C
- cobicistat para incrementar los niveles de algunos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH
- atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir o tipranavir para tratar la infección por el VIH
- atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina para reducir los niveles de colesterol
- ciclosporina, sirolimus o tacrolimus para reducir la respuesta inmunológica o prevenir los fracasos de los trasplantes de órganos
- sildenafil o tadalafil para tratar la “hipertensión arterial pulmonar”
- midazolam o triazolam (por vía oral) para ayudarle a dormir o para la ansiedad

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar OLYSIO.

Además, informe a su médico si toma cualquier medicamento que se utiliza para tratar los latidos irregulares del corazón (arritmias) o la presión arterial alta.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Las mujeres embarazadas no deben tomar OLYSIO a menos que sea indicado explícitamente por su médico.

Cuando OLYSIO se utilice con ribavirina, por favor, lea el prospecto de ribavirina para obtener información de su uso en el embarazo. La ribavirina puede afectar al feto.

- Si es mujer, **no se deberá quedar embarazada mientras dure el tratamiento y durante varios meses después.**
- Si es varón, su pareja femenina **no se deberá quedar embarazada mientras dure su tratamiento y durante varios meses después.**

Si se produce embarazo durante este período, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente.

Anticoncepción

Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con OLYSIO. Cuando OLYSIO se utilice con ribavirina, lea el prospecto de ribavirina para obtener información relativa a los métodos anticonceptivos. Usted y su pareja deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante varios meses después.

Lactancia

Si está dando el pecho a su hijo, hable con su médico antes de tomar OLYSIO. Esto es importante porque se desconoce si simeprevir puede pasar a la leche materna. El médico le aconsejará que interrumpa la lactancia materna o deje de tomar OLYSIO durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento combinado de OLYSIO con otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si siente mareo o tiene problemas de visión. Lea los prospectos de los otros medicamentos para información relativa a la conducción y el uso de máquinas.

OLYSIO contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar OLYSIO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe tomar OLYSIO como parte de un curso de tratamiento con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica de hepatitis C. La duración de un tratamiento de OLYSIO es de 12 ó 24 semanas, pero puede que necesite tomar otros medicamentos más tiempo, según las instrucciones de su médico. Lea en los prospectos de estos medicamentos sus dosis y las indicaciones sobre “cómo tiene que tomarlos”.

Cómo se tiene que tomar

- La dosis recomendada de OLYSIO es una cápsula (150 miligramos) una vez al día.
 - En la tira blíster están impresos los días de la semana, esto le ayudará a acordarse de tomar la cápsula.
 - Intente tomar OLYSIO siempre a la misma hora del día.
 - Tome siempre OLYSIO con alimentos. El tipo de alimento no es importante.
 - Tome este medicamento por vía oral.
- Trague la cápsula entera.

Cómo extraer la cápsula

Presione bien el **borde** del alvéolo para empujar la cápsula a través de la lámina, tal y como se muestra.

No empuje la cápsula desde el centro del alvéolo. Esto puede dañar o romper la cápsula.



Si la cubierta de la cápsula está rota o abierta, parte del medicamento se puede perder y usted debe tomar una nueva cápsula. Si la cubierta de la cápsula está abollada o doblada – sin estar rota o abierta – la cápsula todavía se puede utilizar.

Si toma más OLYSIO del que debe

Si toma más OLYSIO del que debe, consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó tomar OLYSIO

- Si quedan más de 12 horas hasta la dosis siguiente, tome la dosis olvidada lo antes posible con alimentos. Después continúe tomando OLYSIO a la hora programada habitual.
- Si quedan menos de 12 horas hasta la dosis siguiente, omita la dosis olvidada. Después tome la dosis siguiente de OLYSIO a la hora programada habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si no está seguro de qué hacer, hable con su médico o farmacéutico.

No deje de tomar OLYSIO

No deje de tomar OLYSIO salvo por indicación de su médico. Si lo hace, el medicamento puede no tener el efecto adecuado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Con **OLYSIO** pueden aparecer los efectos adversos siguientes cuando se utiliza **en combinación con sofosbuvir**:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- picor de la piel
- erupción cutánea (exantema)*
- estreñimiento
- sensibilidad a la luz solar (fotosensibilidad)
- aumento de los niveles de “bilirrubina” en la sangre (la bilirrubina es un pigmento fabricado por el hígado)

* La erupción cutánea puede afectar a más de 1 de cada 10 personas (muy frecuente) cuando OLYSIO se utiliza en combinación con sofosbuvir durante 24 semanas.

Con **OLYSIO** pueden aparecer los efectos adversos siguientes cuando se utiliza **en combinación con peginterferón alfa y ribavirina**:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- sensación de mareo (náuseas)
- picor en la piel
- erupción cutánea (exantema)
- sensación de falta de aliento.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- aumento de los niveles de “bilirrubina” en la sangre (la bilirrubina es un pigmento fabricado por el hígado)*
- sensibilidad a la luz solar (fotosensibilidad)
- estreñimiento.

* En un estudio clínico en pacientes Asiáticos de China y Corea del Sur, se notificaron aumentos de los niveles de “bilirrubina” en sangre en más de 1 de cada 10 personas (muy frecuente).

Lea en los prospectos de los otros medicamentos utilizados para el tratamiento de su infección por hepatitis C los efectos adversos conocidos con estos medicamentos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de OLYSIO

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de OLYSIO

- El principio activo es simeprevir. Cada cápsula contiene simeprevir sódico equivalente a 150 miligramos de simeprevir.
- Los demás componentes son lauril sulfato sódico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172) y goma laca (E904).

Aspecto de OLYSIO y contenido del envase

Las cápsulas duras son blancas, con 'TMC435 150' impreso en tinta negra.

OLYSIO se suministra en tira blíster perforables con 7 cápsulas. En la tira blíster aparecen impresos los días de la semana.

OLYSIO se comercializa en envases con 7 cápsulas (1 blíster) o 28 cápsulas (4 blísters).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdõtsa 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 Docas Esquinas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 71
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 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.