

Dans l'étude HPC3011 chez les patients infectés par un VHC de génotype 4, 28 des 32 patients (88 %) qui n'ont pas obtenu une RVS présentaient des substitutions émergentes d'acides aminés aux positions 80, 122, 155, 156 et/ou 168 de la protéase NS3 (principalement des substitutions à la position 168 ; 24 des 32 patients [75 %]), similaires aux substitutions émergentes d'acides aminés observées chez les patients infectés par le génotype 1.

La majorité des patients infectés par un VHC de génotype 1 traités par le siméprévir en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) pendant 12 ou 24 semaines qui n'ont pas atteint une RVS pour des raisons virologiques, et avec des données de séquençage disponibles, présentaient des substitutions émergentes d'acides aminés à la position 168 dans la NS3 et/ou une substitution émergente R155K : 5 des 6 patients dans l'étude HPC2002, 1 des 3 patients dans l'étude HPC3017 et 11 des 13 patients dans l'étude HPC3018. Les substitutions émergentes d'acides aminés dans la NS3 étaient similaires à celles observées chez les patients qui n'avaient pas atteint une RVS après traitement par siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine. Aucune substitution émergente d'acides aminés dans la NS5B associée à une résistance au sofosbuvir n'a été observée chez les patients qui n'avaient pas atteint une RVS après traitement par siméprévir en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) pendant 12 ou 24 semaines.

Persistence de substitutions associées à une résistance

La persistance des substitutions d'acides aminés dans la NS3 associées à une résistance au siméprévir a été évaluée après un échec thérapeutique.

Dans l'analyse des données compilées des patients ayant reçu 150 mg de siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine au cours des études contrôlées de phase 2 et de phase 3, les variants résistants au siméprévir apparus sous traitement n'étaient plus détectables chez 90 patients sur 180 (50 %) à la fin des études après un suivi médian de 28 semaines (entre 0 et 70 semaines). Chez 32 des 48 patients (67 %) ayant une substitution émergente unique D168V et chez 34 des 66 patients (52 %) ayant une substitution émergente unique R155K, les variants émergents respectifs n'étaient plus détectés à la fin des études.

Les données d'une étude de suivi de 3 ans réalisée chez des patients n'ayant pas obtenu une RVS avec le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine au cours d'une étude précédente de phase 2 ou de phase 3, ont montré que chez 86 % de ces patients (37/43), les mutations émergentes au moment de l'échec dans l'étude précédente n'étaient plus détectées après un suivi médian de 180 semaines (entre 47 et 230 semaines) (étude HPC3002).

On ne connaît pas l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance des substitutions associées à une résistance au siméprévir.

Effet des polymorphismes du VHC à l'inclusion sur la réponse au traitement

Des analyses ont été menées pour évaluer le lien entre les substitutions initiales naturelles d'acides aminés de la protéase NS3/4A (polymorphismes) et l'issue du traitement.

Les polymorphismes à l'inclusion aux positions 43, 80, 122, 155, 156 et/ou 168 dans la NS3 associés à une diminution de l'activité du siméprévir *in vitro* étaient peu fréquentes (1,3 %) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 (n = 2 007 ; études compilées de phase 2 et phase 3 avec le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine), à l'exception de la substitution Q80K chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a qui a été observée chez 30 % des patients infectés par un VHC de génotype 1a et chez 0,5% des patients infectés par un VHC de génotype 1b. En Europe, la prévalence était plus faible, 19 % (73/377) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et 0,3 % (3/877) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b.

Le polymorphisme Q80K n'a pas été observé chez les patients infectés par un VHC de génotype 4.

La présence du polymorphisme Q80K à l'inclusion était associée à un taux de RVS plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a traités par le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (tableaux 19, 21, 22).

Résistance croisée

On a montré que certaines des substitutions d'acides aminés de la protéase NS3 émergeant sous traitement qui sont détectées chez les patients traités par le siméprévir n'ayant pas obtenu de RVS dans les études cliniques (par exemple, substitution R155K) diminuaient l'activité anti-VHC du télaprévir, du bocéprévir, et d'autres inhibiteurs des protéases NS3/4A. Chez les patients n'obtenant pas de RVS, l'impact d'une exposition antérieure au siméprévir sur l'efficacité des traitements ultérieurs à base d'IP des protéases NS3/4A du VHC n'a pas été établi. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité du siméprévir chez les patients ayant des antécédents d'exposition aux inhibiteurs des protéases NS3/4A télaprévir ou bocéprévir.

Il n'est pas attendu de résistance croisée entre les agents antiviraux à action directe ayant différents mécanismes d'action. Les variants résistant au siméprévir qui ont été étudiés sont restés sensibles aux représentants de la classe des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de polymérisation du VHC et des inhibiteurs de NS5A. Les variants porteurs de substitutions d'acides aminés conférant une sensibilité réduite aux inhibiteurs de NS5A (L31F/V, Y93C/H), aux inhibiteurs nucléosidiques de polymérisation (S282T) et aux inhibiteurs non nucléosidiques de polymérisation (C316N, M414I/L, P495A) sont restés sensibles au siméprévir *in vitro*.

Efficacité et sécurité clinique

La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal dans l'ensemble des études et était définie comme un taux d'ARN du VHC détectable en dessous de la limite inférieure de quantification (LIDQ) ou indétectable 12 semaines (RVS12) ou 24 semaines (RVS24) après la date prévue de fin de traitement (études C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 et HPC3011) ou après la date réelle de fin de traitement (études HPC2014, HPC3017, HPC3018 et HPC3021) (LIDQ de 25 UI/ml et limite de détection de 15 UI/ml, à l'exception des études HPC2014 et HPC3021 pour lesquelles LIDQ et limite de détection étaient de 15 UI/ml).

Les patients avaient une maladie hépatique non compensée (incluant une cirrhose), un taux d'ARN du VHC d'au moins 10 000 UI/mL, et une histopathologie hépatique compatible avec une HCC (le cas échéant).

Siméprévir en association au sofosbuvir

L'efficacité du siméprévir (150 mg une fois par jour) dans le cadre d'un traitement sans interféron (sofosbuvir, 400 mg une fois par jour) a été évaluée chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, qui étaient des patients naïfs de traitement ou pré-traités (après un précédent traitement à base d'interféron) (tableau 11).

Tableau 11 : Etudes conduites avec siméprévir + sofosbuvir : population et résumé du profil de l'étude

Etude	Population	Nombre de patients inclus	Résumé du profil de l'étude
HPC3017 (OPTIMIST-1; Phase 3)	Génotype 1, naïfs de traitement ou pré-traités ² , sans cirrhose	310	8 ou 12 semaines de SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Phase 3)	Génotype 1, naïfs de traitement ou pré-traités ² , avec cirrhose compensée	103	12 semaines de SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Phase 2)	Génotype 1, naïfs de traitement ou répondeurs nuls ³ , avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	167	12 ou 24 semaines de SMV + sofosbuvir, avec ou sans ribavirine ⁴

HPC2014 (OSIRIS ; Phase 2)	Génotype 4, naïfs de traitement ou pré-traités ² , avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	63	<u>patients sans cirrhose</u> : 8 ou 12 semaines de SMV + sofosbuvir ; <u>patients avec cirrhose</u> : 12 semaines de SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO ; Phase 3)	Génotype 4, naïfs de traitement ou pré-traités ² , avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	40	12 semaines de SMV + sofosbuvir

SMV = siméprévir.

¹ Etude en ouvert, randomisée sauf pour les études HPC3018 et HPC3021 qui étaient à un seul bras, et l'étude HPC2014 qui était partiellement randomisée.

² Inclut les rechuteurs, les répondeurs partiels et les répondeurs nuls à un précédent traitement par interféron (pégylé ou non-pégylé), avec ou sans ribavirine.

³ A un précédent traitement par peg-interféron et ribavirine.

⁴ La posologie de la ribavirine est en deux prises par jour et en fonction du poids, selon le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Efficacité chez les patients infectés par un VHC de génotype 1

OPTIMIST-1 et OPTIMIST-2

Dans les études HPC3017 (OPTIMIST-1) et HPC3018 (OPTIMIST-2), les patients ont reçu du siméprévir + sofosbuvir pendant 8 semaines (HPC3017 seulement) ou 12 semaines (HPC3017 et HPC3018) (voir tableau 11). L'étude HPC3017 a inclus des patients sans cirrhose et l'étude HPC3018 a inclus des patients avec cirrhose (tableau 12).

Tableau 12 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion (études HPC3017 et HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Age (années)		
médiane (intervalle)	56 (19-70)	58 (29-69)
% de plus de 65 ans	6%	6%
Sexe masculin	55%	81%
Origine ethnique		
Caucasienne	80%	81%
Noire/Afro-américaine	18%	19%
Hispaniques	16%	16%
IMC ≥ 30 kg/m ²	34%	40%
Taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion (log ₁₀ UI/ml)	6,8	6,8
Présence de cirrhose		
sans cirrhose	100%	0%
avec cirrhose	0%	100%
Antécédents des traitements		
naïfs de traitement	70%	49%
pré-traités ¹	30%	51%
Génotype <i>IL28B</i>		
CC	27%	28%
non CC	73%	72%
Génotype/sous-type du VHC et présence du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a à l'inclusion		
VHC de génotype 1a	75%	70%
avec polymorphisme Q80K	41%	47%
VHC de génotype 1b	25%	30%

¹ Inclut les rechuteurs, les répondeurs partiels et les répondeurs nuls à un précédent traitement par interféron (pégylé et non-pégylé), avec ou sans ribavirine, et les patients intolérants à l'interféron.

Le taux de RVS12 global chez les patients sans cirrhose ayant reçu 8 semaines de siméprévir + sofosbuvir était de 83% (128/155) ; tous les patients qui n'ont pas atteint une RVS12 ont présenté une rechute virologique (17% ; 27/155). Les taux de réponse chez les patients avec ou sans cirrhose ayant reçu 12 semaines de siméprévir + sofosbuvir figurent dans le tableau 13.

Tableau 13 : Résultat du traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 ayant reçu 12 semaines de siméprévir + sofosbuvir (études HPC3017 et HPC3018)

Résultat du traitement	Patients sans cirrhose N = 155 % (n/N)	Patients avec cirrhose N = 103 % (n/N)
RVS12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Résultat chez les patients sans RVS12		
Echec sous traitement ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Rechute virologique ³	3% (4/154)	13% (13/99)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés		
Antécédents des traitements		
naïfs de traitement	97% (112/115)	88% (44/50)
pré-traités ⁴	95% (38/40)	79% (6/2/53)
Génotype et sous-type du VHC et présence à l'inclusion du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a		
Génotype 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
avec Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
sans Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Génotype 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

¹ Taux supérieur à celui du groupe contrôle historique (taux de RVS12 historiques des traitements approuvés associant des antiviraux à action directe avec peg-interféron alfa et ribavirine).

² Sur les 3 patients en échec sous traitement, 2 patients ont présenté un échappement virologique et un patient a arrêté le traitement précocement en raison d'un événement indésirable.

³ Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (ou non confirmé détectable) à la fin du traitement.

⁴ Inclut les rechuteurs, les répondeurs partiels et les répondeurs nuls à un précédent traitement par interféron (pegylé et non-pegylé), avec ou sans ribavirine.

COSMOS

Dans l'étude HPC2002 (COSMOS), les patients répondeurs nuls à un précédent traitement avec un score de fibrose METAVIR F0-F2, ou naïfs de traitement et répondeurs nuls à un précédent traitement avec un score de fibrose METAVIR F3-F4 et une maladie hépatique compensée, ont reçu du siméprévir + sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, pendant 12 ou 24 semaines (voir tableau 11). Les 167 patients inclus avaient un âge médian de 57 ans (intervalle de 27 à 70 ans ; dont 5 % de plus de 65 ans) ; 64 % étaient de sexe masculin ; 81 % étaient Caucasiens, 19 % étaient noirs ou d'origine afro-américaine et 21 % d'origine hispanique ; 37 % avait un IMC \geq 30 kg/m² ; le taux médian d'ARN du VHC était de 6,7 log₁₀ UI/ml à l'inclusion ; 75% n'avaient pas de cirrhose (score de fibrose METAVIR F0-3) et 25% avaient une cirrhose (score de fibrose METAVIR F4) ; 78 % avaient un VHC de génotype 1a dont 45 % présentaient un polymorphisme Q80K à l'inclusion et 22 % avaient un VHC de génotype 1b ; 86 % avaient un génotype *IL28B* non-CC (CT ou TT) ; 76 % étaient répondeurs nuls à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine et 24 % étaient naïfs de traitement.

Le tableau 14 présente les taux de réponse chez les patients sans cirrhose (score METAVIR F0-3) ayant reçu 12 semaines de siméprévir + sofosbuvir avec ou sans ribavirine ; une prolongation du traitement à 24 semaines n'a pas augmenté les taux de réponse en comparaison à 12 semaines de traitement. L'utilisation de la ribavirine et la réponse aux précédents traitements (patients naïfs de traitement et répondeurs nuls à un précédent traitement) n'ont pas impacté le résultat du traitement. Le taux global de RVS12 était similaire chez les patients ayant reçu siméprévir + sofosbuvir avec ou sans ribavirine. Les taux de réponse chez les patients avec cirrhose (score METAVIR F4) ayant reçu 12 ou 24 semaines de traitement par siméprévir + sofosbuvir sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 14 : Résultat du traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 sans cirrhose ayant reçu 12 semaines de siméprévir + sofosbuvir, avec ou sans ribavirine (étude HPC2002)

Résultat du traitement	siméprévir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	siméprévir + sofosbuvir + ribavirine N = 43 % (n/N)
RVS12	95% (20/21)	95% (41/43)
Résultats chez les patients sans RVS12		
Echec sous traitement	0% (0/21)	0% (0/43)
Rechute virologique ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

¹ Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et avec au moins une mesure de suivi du taux d'ARN du VHC.

Tableau 15 : Résultat du traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 avec cirrhose ayant reçu 12 ou 24 semaines de siméprévir + sofosbuvir, avec ou sans ribavirine (étude HPC2002)

Résultat du traitement	12 semaines		24 semaines	
	siméprévir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	siméprévir + sofosbuvir + ribavirine N = 11 % (n/N)	siméprévir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	siméprévir + sofosbuvir + ribavirine N = 13 % (n/N)
RVS12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Résultats chez les patients sans RVS12				
Echec sous traitement ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Rechute virologique ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ Le seul patient en échec sous traitement a arrêté son traitement précocement en raison d'un événement indésirable.

² Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et avec au moins une mesure de suivi du taux d'ARN du VHC.

Efficacité chez les adultes infectés par un VHC de génotype 4

Dans l'étude HPC2014 (OSIRIS), les patients ont reçu siméprévir + sofosbuvir pendant 8 semaines (patients sans cirrhose) ou 12 semaines (patients avec ou sans cirrhose) (voir tableau 11). Les 63 patients inclus avaient un âge médian de 51 ans (intervalle de 24 à 68 ans ; dont 2 % de plus de 65 ans) ; 54 % étaient de sexe masculin ; 43 % avait un IMC ≥ 30 kg/m² ; le taux médian d'ARN du VHC était de 6,01 log₁₀ UI/ml à l'inclusion ; 37% avaient une cirrhose ; 30 % avaient un VHC de génotype 4a et 56 % avaient un VHC de génotype 4c ou 4d ; 79% avaient un génotype *IL28B* non-CC (CT ou TT) ; 52 % étaient naïfs de traitement et 48 % avaient été traités antérieurement.

Dans l'étude HPC3021 (PLUTO), les patients ont reçu siméprévir + sofosbuvir pendant 12 semaines (voir tableau 11). Les 40 patients inclus avaient un âge médian de 51 ans (intervalle de 29 à 69 ans ; dont 5 % de plus de 65 ans) ; 73 % étaient de sexe masculin ; 18 % avait un IMC ≥ 30 kg/m² ; le taux médian d'ARN du VHC était de 6,35 log₁₀ UI/ml à l'inclusion ; 18 % avaient une cirrhose ; 25 % avaient un VHC de génotype 4a et 73 % avaient un VHC de génotype 4d ; 85 % avaient un génotype *IL28B* non-CC (CT ou TT) ; 33 % étaient naïfs de traitement et 68 % avaient été traités antérieurement.

Le taux global de RVS12 chez les patients sans cirrhose ayant reçu 8 semaines de siméprévir + sofosbuvir était de 75% (15/20) ; tous les patients qui n'ont pas atteint une RVS12 ont présenté une rechute virologique (25% ; 5/20). Tous les patients, avec ou sans cirrhose, ayant reçu 12 semaines de traitement par siméprévir + sofosbuvir ont atteint une RVS 12 (tableau 16).

Tableau 16 : Résultat du traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 ayant reçu 12 semaines de siméprévir + sofosbuvir (études HPC2014 et HPC3021)

Résultat du traitement	Etude HPC2014 N = 43 % (n/N)	Etude HPC3021 N = 40 % (n/N)
RVS12	100% (43/43)	100% (40/40)
sans cirrhose	100% (20/20)	100% (33/33)
avec cirrhose	100% (23/23)	100%(7/7)

Siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine

L'efficacité du siméprévir en association au peg-interféron alfa à la ribavirine a été évaluée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, avec ou sans co-infection par le VIH-1, qui étaient naïfs de traitement ou pré-traités (par un précédent traitement à base d'interféron) (tableaux 17 et 18)

Tableau 17 : Etudes conduites avec siméprévir + peg-interféron alfa + ribavirine : population et résumé du profil de l'étude

Etude ¹	Population	Nombre de patients inclus	Résumé du profil de l'étude
C208 - C216 (QUEST-1 et QUEST-2 ; Phase 3)	Génotype 1, patients naïfs de traitement, avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	785	12 semaines de SMV + peg-IFN-alfa + RBV, suivies de 12 ou 36 semaines de peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>groupe contrôle</u> : 48 semaines de placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE ; Phase 3)	Génotype 1, rechuteurs ² , avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	393	
C206 (ASPIRE ; Phase 2)	Génotype 1, patients pré-traités ⁴ , avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	462	12, 24 ou 48 semaines de SMV en association à 48 semaines de peg-IFN-alfa + RBV ; <u>groupe contrôle</u> : 48 semaines de placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Phase 3)	Génotype 1, patients naïfs de traitement ou pré-traités ⁴ , co-infectés VHC/VIH-1, avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	106	<u>patients naïfs de traitement ou rechuteurs sans cirrhose</u> : 12 semaines de SMV + peg-IFN-alfa + RBV, suivies de 12 ou 36 semaines de peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>patients non-répondeurs à un précédent traitement (répondeurs partiels et nuls) sans cirrhose et tous les patients naïfs de traitement et pré-traités avec cirrhose</u> : 12 semaines de SMV + peg-IFN-alfa + RBV, suivies de 36 semaines de peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE ; Phase 3)	Génotype 4, patients naïfs de traitement ou pré-traités ⁴ , avec cirrhose compensée ou sans cirrhose	107	<u>patients naïfs de traitement ou rechuteurs</u> : 12 semaines de SMV + peg-IFN-alfa + RBV, suivies de 12 ou 36 semaines de peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>patients non-répondeurs à un précédent traitement (répondeurs partiels et nuls)</u> : 12 semaines de SMV + peg-IFN-alfa + RBV, suivies de 36 semaines de peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peg-interféron alfa ; RBV = ribavirine (la posologie de la ribavirine est en deux prises par jour et en fonction du poids, selon le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine) ; SMV = siméprévir.

¹ Double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, sauf pour les études C212 et HPC3011 qui étaient en ouvert, à un seul bras.

² Rechuteurs à un précédent traitement à base d'interféron.

³ La durée globale du traitement par peg-IFN-alfa et RBV était guidée par la réponse. La durée totale prévue du traitement contre le VHC était de 24 semaines si les critères suivants de traitement guidé par la réponse sous traitement, définis par le protocole, étaient réunis : taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml détectable ou indétectable à la semaine 4 ET ARN du VHC indétectable à la semaine 12. Des règles d'arrêt du traitement contre le VHC ont été utilisées pour garantir l'arrêt du traitement en temps opportun chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante.

⁴ Inclut les rechuteurs, les répondeurs partiels et nuls à un précédent traitement par peg-interféron et ribavirine.

Tableau 18 : Etudes conduites avec siméprévir + peg-interféron alfa + ribavirine : données démographiques et caractéristiques à l'inclusion

	C208 et C216 compilées N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Age (années)					
médiane (intervalle)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% de plus de 65 ans	2%	3%	3%	2%	5%
Sexe masculin					
	56%	66%	67%	85%	79%
Origine ethnique					
Caucasienne	91%	94%	93%	82%	72%
Noire/Afro-américaine	7%	3%	5%	14%	28%
Asiatique	1%	2%	2%	1%	-
Hispaniques					
	17%	7%	-	6%	7%
IMC ≥ 30 kg/m²					
	23%	26%	25%	12%	14%
Taux médians d'ARN du VHC à l'inclusion > 800 000 UI/ml					
	78%	84%	86%	86%	60%
Score de fibrose METAVIR					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	0%	15%	18%	13%	29%
Génotype <i>IL28B</i>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
Génotype/sous-type du VHC et présence à l'inclusion du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a					
VHC de génotype 1a	48%	42%	41%	82%	-
avec Q80K	34%	31%	27%	34%	-
VHC de génotype 1b	51%	58%	58%	17%	-
VHC de génotype 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
Antécédents des traitements					
naïfs de traitement	100%	-	-	50%	33%
pré-traités ²	-	-	-	-	-
rechuteurs	-	100%	40%	14%	21%
répondeurs partiels	-	-	35%	9%	9%
répondeurs nuls	-	-	25%	26%	37%

¹ Patients co-infectés VHC/VIH-1.

² Pré-traités par un précédent traitement de peg-interféron et de ribavirine.

Efficacité chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de traitement

Dans les études C208 (QUEST-1) et C216 (QUEST-2), des patients naïfs de traitement ont reçu du siméprévir (150 mg une fois par jour) + peg-interféron alfa + ribavirine pendant 12 semaines, suivies de 12 ou 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa + ribavirine (voir tableaux 17 et 18).

Dans l'étude C208, tous les patients ont reçu du peg-interféron alfa-2a ; dans l'étude C216, 69% des patients ont reçu du peg-interféron alfa-2a et 31% du peg-interféron alfa-2b.

Le tableau 19 présente les taux de réponse chez les patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 1.

Tableau 19 : Résultat du traitement chez les patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 1 (données compilées des études C208 et C216)

Résultat du traitement	siméprévir+ peg-interféron + ribavirine N = 521 % (n/N)	placebo+ peg-interféron + ribavirine N = 264 % (n/N)
RVS12 globale	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Résultat chez les patients sans RVS12		
Échec sous traitement	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Rechute virologique ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés		
Score de fibrose METAVIR		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
Génotype <i>IL28B</i>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
Génotype/sous-type du VHC et présence du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a		
Génotype 1a	75% (151/204)	47% (62/131)
avec Q80K	58% (19/84)	52% (23/44)
sans Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Génotype 1b	55% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001.

² Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin réelle du traitement. Inclut 4 patients traités par le siméprévir ayant rechuté après une RVS12.

Quatre-vingt huit pour cent (419/521) des patients traités par le siméprévir étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 88 %. Soixante-dix neuf pour cent (404/509) des patients traités par le siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 90 %. La proportion de patients traités par le siméprévir ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL détectable à la semaine 4 était de 14 % (70/509) ; 67 % ont atteint une RVS12.

Dans l'analyse compilée des études C208 et C216, 69% (58/84) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion, traités par siméprévir étaient éligibles pour une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 78%.

Soixante-cinq pour cent (53/81) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion, traités par siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 79%.

Les taux de RVS12 étaient statistiquement significativement supérieurs chez les patients ayant reçu le siméprévir en association au peg-interféron alfa-2a ou au peg-interféron alfa-2b et à la ribavirine (respectivement 88 % et 78 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo en association au peg-interféron alfa-2a ou au peg-interféron alfa-2b et à la ribavirine (respectivement 62 % et 42 %) (étude C216).

Efficacité chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 pré-traités

Dans l'étude HPC3007 (PROMISE), des patients ayant rechuté après un précédent traitement à base d'interféron ont reçu du siméprévir (150 mg une fois par jour) + peg-interféron alfa-2a + ribavirine pendant 12 semaines, suivies de 12 ou 36 semaines supplémentaires de traitement par peg-interféron alfa-2a + ribavirine (voir tableaux 17 et 18).

Dans l'étude C206 (ASPIRE), des patients en échec d'un précédent traitement par peg-IFN/RBV ont reçu pendant 12, 24 ou 48 semaines une dose quotidienne de 100 mg ou 150 mg de siméprévir en association à 48 semaines de peg-interféron alfa-2a + ribavirine (voir tableaux 17 et 18)

Le tableau 20 présente les taux de réponse chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 pré-traités. Le tableau 21 présente les taux de RVS dans les sous-groupes sélectionnés pour l'étude HPC3007.

Tableau 20 : Résultat du traitement chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 pré-traités¹ (études HPC3007 et C206)

Résultat du traitement	Etude HPC3007		Etude C206	
	siméprévir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg de siméprévir 12 semaines % (n/N)	placebo % (n/N)
RVS²				
Rechuteurs à un précédent traitement	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Répondeurs partiels à un précédent traitement	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Répondeurs nuls à un précédent traitement	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Résultat chez des patients sans RVS				
Echec sous traitement				
Rechuteurs à un précédent traitement	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Répondeurs partiels à un précédent traitement	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Répondeurs nuls à un précédent traitement	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Rechute virologique ⁴				
Rechuteurs à un précédent traitement	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Répondeurs partiels à un précédent traitement	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Répondeurs nuls à un précédent traitement	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Pré-traités par un précédent traitement de peg-interféron et de ribavirine.

² RVS : RVS12 pour l'étude HPC3007 et RVS24 pour l'étude C206.

³ p < 0,001.

⁴ Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et avec au moins une évaluation de suivi du taux d'ARN du VHC. Etude HPC3007 : inclut 5 patients traités par siméprévir ayant présenté une rechute après une RVS12.

Tableau 21 : Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés (étude HPC3007)

Sous-groupe	siméprévir + peg-interféron + ribavirine % (n/N)	placebo + peg-interféron + ribavirine % (n/N)
Score de fibrose METAVIR		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)

F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Génotype <i>IL28B</i>		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
Génotype/sous-type du VHC et présence du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a		
Génotype 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
avec Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
sans Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Génotype 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

Dans l'étude HPC3007, 93% (241/260) des patients traités par le siméprévir étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 83 %. Soixante-dix-sept pour cent (200/259) des patients traités par le siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 87 %. La proportion de patients traités par le siméprévir ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL détectable à la semaine 4 était de 18 % (47/259) ; 60 % ont présenté une RVS12.

Dans l'étude HPC3007, 80% (24/30) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion, traités par le siméprévir étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 52%. Quarante-cinq pour cent (13/29) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K, traités par le siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients le taux de RVS12 était de 77%.

Efficacité chez les patients présentant une co-infection par le VHC de génotype 1 et le VIH-1

Dans l'étude C212, des patients co-infectés par le VIH-1 qui étaient naïfs de traitement ou en échec d'un précédent traitement par peg-IFN/RBV ont reçu du siméprévir (150 mg une fois par jour) + peg-interféron alfa-2a + ribavirine pendant 12 semaines, suivies de 12 ou 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa-2a + ribavirine (voir tableaux 17 et 18). Quatre-vingt-huit pour cent (n = 93) des patients étaient sous traitement anti-VIH associant le plus souvent 2 INTI + raltégravir. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion des patients sous traitement antirétroviral hautement actif (HAART) était de 561 x 10⁶ cellules/mL (275 à 1 407 x 10⁶ cellules/mL).

Le tableau 22 présente les taux de réponse chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1.

Tableau 22 : Résultats du traitement chez des patients co-infectés par un VHC de génotype 1 et le VIH-1 (étude C212)

Résultat du traitement	Patients naïfs de traitement N = 53 % (n/N)	Rechuteurs à un précédent traitement N = 15 % (n/N)	Répondeurs partiels à un précédent traitement N = 10 % (n/N)	Répondeurs nuls à un précédent traitement N = 28 % (n/N)
RVS12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Résultats chez les patients sans RVS12				
Echec sous traitement	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Rechute virologique ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés				
Score de fibrose 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)

Génotype <i>IL28B</i>				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
Génotype/sous-type du VHC et présence du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a				
Génotype 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
avec Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
sans Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Génotype 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 comparé au contrôle historique peg-interféron alfa et ribavirine.

² Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la date réelle de fin du traitement et avec au moins une mesure de suivi du taux d'ARN du VHC. Cela inclut un patient répondeur nul à un précédent traitement ayant présenté une rechute après la RVS12, qui était considéré comme ayant été ré-infecté par le VHC (d'après des analyses phylogénétiques).

Quatre-vingt-neuf pour cent (54/61) des patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement, traités par le siméprévir, étaient éligibles à 24 semaines de traitement ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 87 %. Soixante-et-onze pour cent (37/52), 63 % (14/15), 80 % (8/10) et 36 % (10/28) des patients naïfs de traitement, rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls à un précédent traitement, traités par le siméprévir, avaient un ARN du VHC indétectable à la semaine 4. Chez ces patients, les taux de RVS12 étaient de 89 %, 93 %, 75 % et 90 % respectivement.

Deux patients étaient en échec virologique pour le VIH, défini comme un taux confirmé d'ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL après un taux antérieur < 50 copies/mL; ces échecs sont survenus 36 et 48 semaines après la fin du traitement par siméprévir.

Efficacité chez les patients infectés par un VHC de génotype 4

Dans l'étude HPC3011 (RESTORE), des patients qui étaient naïfs de traitement ou en échec d'un précédent traitement par peg-IFN/RBV ont reçu du siméprévir (150 mg une fois par jour) + peg-interféron alfa-2a + ribavirine pendant 12 semaines, suivies de 12 ou 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa-2a + ribavirine (voir tableaux 17 et 18).

Le tableau 23 présente les taux de réponse chez les patients infectés par un VHC de génotype 4.

Tableau 23: Résultat du traitement chez des patients infectés par un VHC de génotype 4 (étude HPC3011)

Résultat du traitement	Patients naïfs de traitement N = 35	Rechuteurs à un précédent traitement N = 22	Répondeurs partiels à un précédent traitement N = 10	Répondeurs nuls à un précédent traitement N = 40
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
RVS12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Résultats chez les patients sans RVS12				
Echec sous traitement	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Rechute virologique ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés				
Score de fibrose 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)
Génotype <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 Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (ou non confirmé détectable) à la fin réelle du traitement.

Quatre-vingt-neuf pour cent (51/57) des patients traités par le siméprévir, naïfs de traitement et rechuteurs à un précédent traitement, étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 94 %. Respectivement 80 % (28/35), 90 % (18/20), 40 % (4/10) et 49 % (19/39) des patients traités par le siméprévir, naïfs de traitement, rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls à un précédent traitement, avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4. Chez ces patients, les taux de RVS12 étaient respectivement de 96 %, 94 %, 100 % et 68 %.

Les taux d'échappement virologique étaient respectivement de 24 % (11/45), 20 % (5/25) et 11 % (4/36) chez les patients infectés par un VHC de génotype 4a, 4d et par un autre sous-type du génotype 4. La pertinence clinique de cette différence dans les taux d'échappement virologique n'est pas connue.

Étude clinique évaluant l'intervalle QT

L'effet du siméprévir à la dose de 150 mg une fois par jour et 350 mg une fois par jour pendant 7 jours sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude croisée à 4 bras, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et témoin positif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) chez 60 sujets sains. Aucune modification significative de l'intervalle QTc n'a été observée à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour ou à la dose supratherapeutique de 350 mg une fois par jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le siméprévir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique âgés de 3 ans à moins de 18 ans dans le traitement de l'hépatite virale C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du siméprévir ont été évaluées chez des sujets adultes sains et chez des patients adultes infectés par le VHC. L'exposition plasmatique au siméprévir (ASC) chez les patients infectés par le VHC était en moyenne 2 à 3 fois plus élevée que celle observée chez les sujets sains. La C_{max} plasmatique et l'ASC du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine étaient similaires à celles observées suite à l'administration du siméprévir seul.

Absorption

La biodisponibilité moyenne absolue du siméprévir après une dose orale unique de 150 mg de siméprévir prise avec un repas est de 62 %. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement atteintes entre 4 et 6 heures après la prise.

Les expériences *in vitro* réalisées sur des cellules humaines Caco-2 ont indiqué que le siméprévir est un substrat de la P-gp.

Effet de la nourriture sur l'absorption

Comparé à une prise sans nourriture, l'administration du siméprévir avec des aliments chez des sujets sains a augmenté l'ASC de 61 % après un petit-déjeuner riche en lipides, hautement calorique (928 kcal) et de 69 % après un petit-déjeuner normocalorique (533 kcal) et a retardé l'absorption de respectivement 1 heure et 1,5 heure.

Le siméprévir doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 4.2). Le type d'aliments n'a pas d'influence sur l'exposition au siméprévir.

Distribution

Le siméprévir est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,9 %), principalement à l'albumine et, à un degré moindre, à l'alfa-1-glycoprotéine acide. La fixation aux protéines plasmatiques n'est pas significativement modifiée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Biotransformation

Le siméprévir est métabolisé par le foie. Les expériences *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le siméprévir est principalement soumis au métabolisme oxydatif du système CYP3A4 hépatique. L'implication des CYP2C8 et CYP2C19 ne peut être exclue. Les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 augmentent significativement l'exposition plasmatique au siméprévir, et les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 diminuent significativement l'exposition plasmatique au siméprévir. Siméprévir n'induit pas les CYP1A2 ou CYP3A4 *in vitro*. Sur le plan clinique, siméprévir n'a pas un effet inhibiteur significatif sur l'activité enzymatique de la cathepsine A.

Les expériences *in vitro* montrent que le siméprévir est un substrat pour les glycoprotéines P-gp (P-gp) transporteurs de médicaments, MRP2, OATP1B1/3 et OATP2B1. Le siméprévir inhibe les transporteurs de capture OATP1B1/3 et NTCP, ainsi que les transporteurs d'efflux P-gp/MDR1, MRP2, BCRP et BSEP. Les transporteurs OATP1B1/3 et MRP2 sont impliqués dans le transport de la bilirubine dans et hors des hépatocytes. Le siméprévir n'inhibe pas l'OCT2 *in vitro*.

Après une administration orale unique de 200 mg de ¹⁴C-siméprévir chez des sujets sains, la majorité de la radioactivité retrouvée dans le plasma (jusqu'à 98 %) était due au médicament inchangé et une faible part était due à ses métabolites (aucun des métabolites principaux). Les métabolites identifiés dans les fèces étaient formés par oxydation des groupements macrocyclique et/ou aromatique et par O-déméthylation suivie d'une oxydation.

Élimination

Le siméprévir est éliminé par excrétion biliaire. La clairance rénale ne joue pas un rôle significatif dans son élimination. Après une administration orale d'une dose unique de 200 mg de ¹⁴C-siméprévir chez des sujets adultes sains, en moyenne 91 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fèces. Moins de 1 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine. Le siméprévir retrouvé sous forme inchangée dans les fèces représentait en moyenne 31 % de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination terminale du siméprévir était de 10 à 13 heures chez les sujets sains et de 41 heures chez les patients infectés par le VHC recevant 200 mg de siméprévir.

Linéarité/non linéarité

La C_{max} plasmatique et l'aire sous la courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) ont augmenté plus que proportionnellement à la dose après l'administration de doses multiples comprises entre 5 mg et 200 mg une fois par jour, avec apparition d'une accumulation après des doses répétées. L'état d'équilibre a été atteint après 7 jours d'administration en une prise par jour.

Populations particulières

Patients âgés (plus de 65 ans)

Les données sur l'utilisation du siméprévir chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. L'âge (18-63 ans) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du siméprévir, d'après une analyse pharmacocinétique de population (n = 21, âge supérieur à 65 ans) menée chez des patients infectés par le VHC traités par le siméprévir. Aucune adaptation posologique du siméprévir n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

L'élimination rénale du siméprévir est négligeable. L'insuffisance rénale ne devrait donc pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au siméprévir.

Comparativement aux sujets sains ayant une fonction rénale normale (classification à l'aide de la formule MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] de calcul du DFGe ; DFGe ≥ 80 mL/min),

chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 mL/min), l'ASC moyenne à l'équilibre du siméprévir était 1,62 fois supérieure (intervalle de confiance à 90 % : 0,73-3,6). Comme l'exposition peut être augmentée chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère, la prudence est recommandée lorsque le siméprévir est prescrit chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Le siméprévir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par dialyse.

Pour l'utilisation des médicaments associés au siméprévir chez les patients insuffisants rénaux, se reporter à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

Insuffisance hépatique

Le siméprévir est principalement métabolisé par le foie.

L'exposition plasmatique au siméprévir chez les patients infectés par le VHC était 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les sujets sains.

Comparativement aux sujets sains ayant une fonction hépatique normale, l'ASC moyenne à l'équilibre du siméprévir était 2,4 fois plus élevée chez les sujets non infectés par le VHC ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et 5,2 fois plus élevée chez les sujets non infectés par le VHC ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Aucune adaptation posologique du siméprévir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. La sécurité et l'efficacité du siméprévir n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C). OLYSIO n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pour l'utilisation des médicaments associés au siméprévir chez les patients insuffisants hépatiques, se reporter à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

Sexe

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction du sexe. D'après une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients infectés par le VHC et traités par le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du siméprévir.

Poids corporel

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle. D'après une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients infectés par le VHC traités par le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du siméprévir.

Origine ethnique

Les estimations de pharmacocinétique de population relatives à l'exposition au siméprévir ont été comparables entre les patients d'origine caucasienne ou noire/afro-américaine infectés par le VHC traités par le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Dans une étude de phase 3 menée en Chine et en Corée du Sud, l'exposition plasmatique moyenne du siméprévir chez les patients asiatiques infectés par le VHC était 2,1 fois plus élevée par rapport aux patients non asiatiques infectés par le VHC issus de la population des études compilées internationales de phase 3.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'origine ethnique.

Patients co-infectés par le VIH-1

Les paramètres pharmacocinétiques du siméprévir étaient comparables chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 avec et sans co-infection par le VIH-1.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du siméprévir chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rongeur, le siméprévir a entraîné des effets toxiques sur le foie, le pancréas et le tractus gastro-intestinal. L'administration chez l'animal a donné des expositions similaires (chez le chien) ou plus faibles (chez le rat) que celles observées chez l'Homme à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour. Chez le chien, le siméprévir a été associé à une nécrose hépatocellulaire multifocale réversible associée à une augmentation des taux d'ALAT, ASAT, phosphatases alcalines et/ou bilirubine. Cet effet a été observé à des expositions systémiques 11 fois plus importantes que celles obtenues chez l'Homme à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour.

Le siméprévir *in vitro* a été très légèrement irritant pour les yeux. *In vitro*, le siméprévir a induit une réponse phototoxique sur les fibroblastes BALB/c 3T3 après exposition aux UVA, en présence et en l'absence de suppléments protéiques. Le siméprévir n'a pas provoqué d'irritation cutanée chez le lapin et il est peu probable qu'il provoque une sensibilisation de la peau.

Chez l'animal, le siméprévir n'a entraîné aucun effet indésirable sur les fonctions vitales (cardiaques, respiratoires et du système nerveux central).

Carcinogénicité et mutagénicité

Dans une série d'études *in vitro* et *in vivo*, le siméprévir n'a pas été génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec le siméprévir.

Toxicologie de la reproduction

Les études menées chez le rat n'ont pas révélé d'effet significatif sur la fertilité, le développement embryo-fœtal ou le développement pré- et post-natal, à aucune des doses testées (correspondant à une exposition systémique chez le rat similaire ou inférieure à celle observée chez l'Homme à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour). Chez la souris, à des expositions 4 fois supérieures à celles observées chez l'Homme à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour, une augmentation du nombre de côtes et un retard à l'ossification ont été observés.

Chez les rates gestantes, les concentrations de siméprévir dans le placenta, le foie fœtal et le fœtus étaient inférieures à celles observées dans le sang. Après administration à des rates allaitantes, le siméprévir a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excrétion du siméprévir dans le lait maternel.

Évaluation du risque environnemental (ERE)

Le siméprévir est une substance classée comme PBT (persistante, bioaccumulable et toxique) (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté

Enveloppe de la gélule
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression noire
Gomme laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes opaques de polychlorure de vinyle/polyéthylène/chlorure de polyvinylidène (PVC/PE/PVDC) aluminium contenant 7 gélules.

Boîtes de 7 ou 28 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 10
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 mai 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lors d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation>**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Afin d'évaluer le risque de récurrence du carcinome hépatocellulaire associé à OLYSIO, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude devra être soumis :	2 ^{ème} trimestre 2021

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OLYSIO 150 mg gélules
siméprévir

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du siméprévir sodique équivalent à 150 mg de siméprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

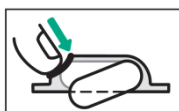
Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 gélules
28 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale



Appuyer sur le bord de la cuillère

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Élimination : lire la notice.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

olyrio 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OLYSIO 150 mg gélules
siméprévir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice: Information du patient

OLYSIO 150 mg gélules siméprévir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'OLYSIO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre OLYSIO
3. Comment prendre OLYSIO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver OLYSIO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'OLYSIO et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce qu'OLYSIO ?

- OLYSIO contient la substance active « siméprévir ». Il agit contre le virus responsable de l'hépatite C, appelé « virus de l'hépatite C » (VHC).
- OLYSIO ne doit pas être utilisé seul. OLYSIO doit toujours être utilisé en association à d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique. Il est donc important que vous lisiez également les notices fournies avec ces médicaments avant de commencer à prendre OLYSIO. Si vous avez d'autres questions sur l'un de ces médicaments, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Dans quel cas OLYSIO est-il utilisé ?

OLYSIO est utilisé avec d'autres médicaments pour traiter (à long terme) l'hépatite C chronique chez l'adulte.

Comment OLYSIO agit-il ?

OLYSIO contribue à combattre l'infection par le virus de l'hépatite C en prévenant la multiplication du VHC. En association à d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C chronique, OLYSIO aide à éliminer le VHC de votre organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre OLYSIO ?

Ne prenez jamais OLYSIO si vous êtes allergique au siméprévir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Ne prenez pas OLYSIO si ceci vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre OLYSIO.

Avertissements et précautions

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous vos problèmes de santé avant de prendre OLYSIO, en particulier si :

- vous avez une hépatite C qui n'est pas de « génotype 1 » ou de « génotype 4 » ;
- vous avez déjà pris un médicament pour traiter l'hépatite C ;
- vous avez un autre problème hépatique en plus de l'hépatite C ;
- vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement ;
- vous avez eu ou allez avoir une greffe d'organe.

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre OLYSIO.

Lorsque vous prenez OLYSIO en association à un autre traitement, informez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants car cela peut être un signe d'une aggravation d'un problème au niveau de votre foie :

- un jaunissement de votre peau ou de vos yeux
- des urines plus foncées que d'habitude
- un gonflement de votre ventre.

Cela est d'autant plus important si ces effets sont accompagnés par l'un des symptômes suivants :

- vous avez des nausées, vous vomissez ou vous perdez l'appétit
- vous êtes confus.

Le traitement par OLYSIO en association au sofosbuvir peut entraîner une diminution de la fréquence cardiaque (pouls) ainsi que d'autres symptômes quand il est pris avec de l'amiodarone, un médicament utilisé pour traiter des troubles du rythme cardiaque.

Informez votre médecin si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone (votre médecin peut envisager un traitement alternatif si vous avez pris ce médicament)
- vous prenez d'autres médicaments pour traiter des troubles du rythme cardiaque ou une hypertension artérielle.

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez OLYSIO avec du sofosbuvir et tout médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- essoufflement
- étourdissement
- palpitations
- évanouissement

Sensibilité à la lumière du soleil (photosensibilité)

Vous pouvez être plus sensible à la lumière du soleil lorsque vous prenez OLYSIO (voir rubrique 4 pour les informations sur les effets indésirables).

Pendant votre traitement par OLYSIO, utilisez une protection solaire adaptée (tel qu'un chapeau de soleil, des lunettes de soleil et de la crème solaire). Évitez particulièrement toute exposition intense ou prolongée au soleil (et également les appareils de bronzage).

Si vous développez une réaction de photosensibilité au cours de votre traitement, contactez immédiatement votre médecin.

Éruption cutanée

Vous pouvez développer une éruption cutanée durant votre traitement par OLYSIO. Cette éruption peut devenir sévère. Si vous développez une éruption cutanée au cours de votre traitement, contactez immédiatement votre médecin.

Examens sanguins

Votre médecin vous prescrira des examens sanguins avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement. Ces examens aident votre médecin à :

- vérifier si le médicament est efficace pour vous
- vérifier votre fonction hépatique.

Enfants et adolescents

OLYSIO ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents (de moins de 18 ans) car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et OLYSIO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, OLYSIO et les autres médicaments peuvent interagir entre eux.

Informez notamment votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- digoxine, disopyramide, flécaïnide, méxilétine, propafénone ou quinidine (pris par voie orale) ou amiodarone pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- clarithromycine, érythromycine (prise par voie orale ou administrée par voie injectable) ou télichromycine pour traiter les infections bactériennes
- warfarine et d'autres médicaments similaires, appelés antivitamines K, utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin devra éventuellement augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.
- carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital ou phénytoïne pour prévenir les crises épileptiques
- astémizole ou terféndine pour traiter les allergies
- itraconazole, fluconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole (pris par voie orale ou administrés par voie injectable) pour traiter les infections fongiques
- rifabutine, rifampicine ou rifapentine pour traiter certaines infections telles que la tuberculose
- amlodipine, bédidril, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, nisoldipine ou vérapamil (pris par voie orale) pour diminuer la pression sanguine
- dexaméthasone (administrée par voie injectable ou prise par voie orale) pour traiter l'asthme ou l'inflammation et les maladies auto-immunes
- cisapride pour traiter les problèmes gastriques
- chardon-Marie (un médicament à base de plantes) pour les problèmes hépatiques
- millepertuis (*Hypericum perforatum*, un médicament à base de plantes) pour l'anxiété ou la dépression
- lédipasvir pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C
- cobicistat pour augmenter les concentrations de certains médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH
- atazanavir, darunavir, delavirdine, éfavirenz, étravirine, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, névirapine, ritonavir, saquinavir ou tipranavir pour traiter l'infection par le VIH
- atorvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine ou simvastatine pour diminuer les taux de cholestérol
- ciclosporine, sirolimus ou tacrolimus pour diminuer la réponse immunitaire ou prévenir le rejet de greffe d'organe
- sildénafil ou tadalafil pour traiter « l'hypertension artérielle pulmonaire »
- midazolam ou triazolam (pris par voie orale) pour faciliter le sommeil ou réduire l'anxiété

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre OLYSIO.

De plus, informez votre médecin si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque ou une hypertension artérielle.

Grossesse, contraception et allaitement

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre OLYSIO sauf si leur médecin leur a spécifiquement prescrit. Lorsqu'OLYSIO est utilisé avec la ribavirine, veuillez lire les informations relatives à la grossesse dans la notice de la ribavirine. La ribavirine peut entraîner des malformations chez l'enfant à naître.

- Si vous êtes une femme, vous **ne devez pas commencer une grossesse pendant votre traitement et jusqu'à plusieurs mois après son arrêt.**
- Si vous êtes un homme, votre partenaire féminine **ne doit pas commencer une grossesse pendant votre traitement et jusqu'à plusieurs mois après son arrêt.**

Si une grossesse survient pendant cette période, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Contraception

Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par OLYSIO. Lorsqu'OLYSIO est utilisé avec la ribavirine, veuillez lire la notice de la ribavirine pour plus d'informations concernant les exigences en matière de contraception. Vous et votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à plusieurs mois après son arrêt.

Allaitement

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre OLYSIO. Ceci est important car on ne sait pas si le siméprévir peut passer dans le lait maternel. Votre médecin vous conseillera d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par OLYSIO pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par l'association d'OLYSIO et d'autres médicaments destinés au traitement de l'hépatite C chronique est susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous avez des étourdissements ou des troubles de la vue. Veuillez lire les notices de ces autres médicaments pour plus d'informations concernant la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

OLYSIO contient du lactose

OLYSIO contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre OLYSIO ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous devez obligatoirement prendre OLYSIO en association avec d'autres médicaments destinés au traitement de votre hépatite C chronique. Le traitement par OLYSIO dure soit 12 soit 24 semaines mais vous pouvez avoir besoin de prendre les autres médicaments plus longtemps, suivant les instructions de votre médecin. Veuillez lire les instructions relatives aux posologies et aux instructions concernant la prise dans les notices de ces médicaments.

Instruction concernant la prise

- La dose recommandée d'OLYSIO est d'une gélule (150 milligrammes) une fois par jour.
 - Les jours de la semaine sont imprimés sur la plaquette - cela vous aidera à vous souvenir de prendre votre gélule.
 - Essayez de prendre OLYSIO à la même heure chaque jour.
 - Prenez toujours OLYSIO avec de la nourriture. Le type d'aliments n'est pas important.
 - Prenez ce médicament par voie orale (par la bouche).
- Avalez la gélule en entier.

Comment retirer la gélule

Appuyer sur l'un des **bords** de l'alvéole afin de pousser la gélule à travers l'opercule, comme indiqué.

Ne pas appuyer sur la gélule à partir du milieu de l'alvéole. La gélule pourrait être endommagée ou s'ouvrir.



Si l'enveloppe de la gélule est cassée ou ouverte, une partie du médicament peut être perdue et vous devrez alors prendre une autre gélule. Si l'enveloppe de la gélule est découpée ou courbée, sans toutefois être cassée ou ouverte, la gélule peut encore être administrée.

Si vous avez pris plus d'OLYSIO que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'OLYSIO que vous n'auriez dû, adressez-vous immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre OLYSIO

- S'il reste plus de 12 heures avant la dose suivante, prenez la dose oubliée dès que possible avec de la nourriture. Continuez ensuite de prendre OLYSIO à l'heure habituelle prévue.
- S'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante d'OLYSIO à l'heure habituelle prévue.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

N'arrêtez pas le traitement par OLYSIO

N'arrêtez pas le traitement par OLYSIO, sauf si votre médecin vous le demande. Si vous arrêtez, votre médicament peut ne pas agir correctement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, OLYSIO peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec **OLYSIO** lorsqu'il est utilisé **en association au sofosbuvir** :

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

- démangeaisons de la peau
- éruption cutanée*
- constipation
- sensibilité à la lumière du soleil (photosensibilité)
- augmentation des taux de bilirubine dans votre sang (la bilirubine est un pigment produit par le foie).

* L'éruption cutanée peut affecter plus d'1 personne sur 10 (très fréquent) lorsque OLYSIO est utilisé en association au sofosbuvir pendant 24 semaines.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec **OLYSIO** lorsqu'il est utilisé **en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine** :

Très fréquents : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10 :

- nausées
- démangeaisons de la peau
- éruption cutanée
- essoufflement.

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

- augmentation des taux de bilirubine dans votre sang (la bilirubine est un pigment produit par le foie)*
- sensibilité à la lumière du soleil (photosensibilité)
- constipation.

* Dans une étude clinique chez des patients asiatiques venant de Chine et de Corée du Sud, une augmentation des taux sanguins de bilirubine a été rapportée chez plus d'1 personne sur 10 (très fréquent).

Veillez lire les notices des autres médicaments utilisés pour le traitement de votre hépatite C pour les effets indésirables rapportés avec ces médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver OLYSIO

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Ce médicament peut entraîner un risque pour l'environnement. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient OLYSIO

- La substance active est le siméprévir. Chaque gélule contient du siméprévir sodique, équivalent à 150 mg de siméprévir.
- Les autres composants sont : laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172) et gomme laque (E904).

Qu'est-ce qu'OLYSIO et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont blanches et portent l'inscription « TMC435 150 » à l'encre noire.

OLYSIO est présenté en plaquettes de 7 gélules. Les jours de la semaine sont imprimés sur la plaquette.

OLYSIO est disponible en boîtes contenant 7 gélules (1 plaquette) ou 28 gélules (4 plaquettes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
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 Tna' Volletta
MT-Ħal-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 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 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-1690 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.