

utan cirros	100 % (20/20)	100 % (33/33)
med cirros	100 % (23/23)	100 % (7/7)

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

Effekten av simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin utvärderades hos patienter infekterade med HCV genotyp 1 eller 4, med eller utan samtidig HIV-1-infektion, vilka var behandlingsnaiva eller tidigare behandlade (med interferonbaserad behandling) (tabell 17 och 18).

Tabell 17: Studier med simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: population och sammanfattning av studiedesignen

Studie ¹	Population	Antal rekryterade patienter	Sammanfattning av studiedesignen
C208 - C216 (QUEST-1 och QUEST-2; Fas 3)	Genotyp 1, behandlingsnaiva patienter, med kompenserad cirros eller utan cirros	785	12 veckor SMV + peg-IFN-alfa + RBV, följt av 12 eller 36 veckor peg-IFN-alfa + RBV; kontrollgrupp: 48 veckor placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; Fas 3)	Genotyp 1, tidigare relaps ² , med kompenserad cirros eller utan cirros	393	
C206 (ASPIRE; Fas 2)	Genotyp 1, tidigare behandlade patienter ⁴ , med kompenserad cirros eller utan cirros	462	12, 24 eller 48 veckor SMV i kombination med 48 veckor peg-IFN-alfa + RBV; kontrollgrupp: 48 veckor placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Fas 3)	Genotyp 1, behandlingsnaiva eller tidigare behandlade patienter ⁴ , med samtidig HCV/HIV-1-infektion, med kompenserad cirros eller utan cirros	106	<u>behandlingsnaiva patienter eller patienter med tidigare relaps utan cirros</u> : 12 veckor SMV + peg-IFN-alfa + RBV, följt av 12 eller 36 veckor peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>tidigare noll-responders (partiella responders och noll-responders) utan cirros och samtliga behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med cirros</u> : 12 veckor SMV + peg-IFN-alfa + RBV, följt av 36 veckor peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Fas 3)	Genotyp 4, behandlingsnaiva eller tidigare behandlade ⁴ patienter med kompenserad cirros eller utan cirros	107	<u>behandlingsnaiva patienter eller patienter med tidigare relaps</u> : 12 veckor SMV + peg-IFN-alfa + RBV, följt av 12 eller 36 veckor peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>tidigare noll-responders (partiella responders och noll-responders)</u> : 12 veckor SMV + peg-IFN-alfa + RBV, följt av 36 veckor peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (kroppsviktbaserad ribavirindosering två gånger dagligen i enlighet med ribavirins produktresumé); SMV = simeprevir.

¹ Dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade, förutom studier C212 och HPC3011 som var öppna med en arm.

² Patienter med relaps efter tidigare interferonbaserad behandling.

³ Total behandlingstid med peg-IFN-alfa och RBV styrdes av behandlingsrespons. Den planerade totala tiden för behandling av HCV var 24 veckor om följande behandlingsprotokolldefinierade svarsstyrda behandlingskriterier var uppfyllda: HCV-RNA < 25 IE/ml detekterbart eller icke-detekterbart i vecka 4 OCH icke-detekterbart HCV-RNA i vecka 12. Regler för att stoppa HCV-behandlingen användes för att säkerställa att patienter med otillfredsställande virologiskt svar under behandlingen avbröt behandlingen.

⁴ Innefattar patienter med relaps, partiella responders och noll-responders mot tidigare behandling med peginterferon och ribavirin.

Tabell 18: Studier med simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: demografi och utgångsvärden

	Poolade C208 och C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Ålder (år)					
median (intervall)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% äldre än 65 år	2 %	3 %	3 %	2 %	5 %
Män	56 %	66 %	67 %	85 %	79 %
Etnicitet					
Vita	91 %	94 %	93 %	82 %	72 %
Svarta/afroamerikaner	7 %	3 %	5 %	14 %	28 %
Asiatier	1 %	2 %	2 %	1 %	-
Latinamerikaner	17 %	7 %	-	6 %	7 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	23 %	26 %	25 %	12 %	14 %
HCV-RNA-nivåer vid behandlingsstart > 800 000 IE/ml	78 %	84 %	86 %	86 %	60 %
METAVIR-fibrospång					
F0-2	74 %	69 %	65 %	67 %	57 %
F3	16 %	15 %	19 %	19 %	14 %
F4	10 %	15 %	18 %	13 %	29 %
IL28B-genotyp					
CC	29 %	24 %	18 %	27 %	8 %
CT	56 %	54 %	65 %	56 %	58 %
TT	15 %	12 %	18 %	17 %	35 %
HCV genotyp/subtyp och förekomst av Q80K-polymorfismen i HCV genotyp 1a vid behandlingsstart					
HCV genotyp 1a med Q80K	48 %	42 %	41 %	82 %	-
HCV genotyp 1b	34 %	31 %	27 %	34 %	-
HCV genotyp 4a - 4d	51 %	58 %	58 %	17 %	-
	-	-	-	-	42 % - 24 %
Tidigare behandlingar					
behandlingsnaiva	100 %	-	-	50 %	33 %
tidigare behandlade ²	-	-	-	-	-
patienter med tidigare relaps	-	100 %	40 %	14 %	21 %
tidigare partiella responders	-	-	35 %	9 %	9 %
tidigare noll-responders	-	-	25 %	26 %	37 %

¹ Patienter med samtidig HCV- och HIV-1-infektion.

² Patienter som erhållit tidigare behandling med peginterferon alfa och ribavirin.

Effekt hos behandlingsnaiva patienter infekterade med HCV genotyp 1

I studie C208 (QUEST-1) och C216 (QUEST-2) fick behandlingsnaiva patienter simeprevir (150 mg en gång dagligen) + peginterferon alfa + ribavirin under 12 veckor, följt av ytterligare 12 eller 36 veckor med peginterferon alfa + ribavirin (se tabell 17 och 18). I studie C208 fick samtliga patienter peginterferon alfa-2a; i studie C216 fick 69 % av patienterna peginterferon alfa-2a och 31 % fick peginterferon alfa-2b.

Tabell 19 visar responsfrekvenserna för behandlingsnaiva patienter infekterade med HCV genotyp 1.

Tabell 19: Behandlingsutfall hos behandlingsnaiva patienter infekterade med HCV-genotyp 1-infektion (poolade data från studierna C208 och C216)

Behandlingsresultat	simeprevir + peginterferon + ribavirin N = 521 % n/N:	placebo + peginterferon + ribavirin N = 264 % n/N:
Totalt SVR12	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Utfall för patienter utan SVR12		
Svikt under behandling	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Viral relaps ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)
SVR12-frekvens för utvalda subgrupper		
METAVIR-fibrospoäng		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
IL28B-genotyp		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)
HCV-genotyp/subtyp och förekomst av Q80K-polymorfismen i HCV-genotyp 1a		
Genotyp 1a	75 % (191/254)	47 % (62/131)
med Q80K	58 % (49/84)	52 % (23/44)
utan Q80K	84 % (138/165)	43 % (36/83)
Genotyp 1b	85 % (228/267)	53 % (70/133)

¹ p < 0,001.

² Frekvenserna för relaps beräknades med patienter med odetekterbart HCV-RNA vid faktiskt behandlingsavslut som nämnare. Inkluderar 4 simeprevir-behandlade patienter som fick relaps efter SVR12.

Av de simeprevir-behandlade patienterna var 38 % (459/521) kvalificerade för en sammanlagd behandlingstid på 24 veckor; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 88 %. Av de simeprevir-behandlade patienterna hade 73 % (404/509) odetekterbart HCV-RNA vecka 4; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 90 %. Andelen simeprevir-behandlade patienter med HCV-RNA < 25 IE/ml som kunde detekteras vid vecka 4 var 14 % (70/509); 67 % uppnådde SVR12.

I den poolade analysen av studierna C208 och C216 var 69 % (58/84) av de simeprevirbehandlade patienterna infekterade med HCV genotyp 1a som var positiva Q80K-polymorfismen vid behandlingsstart kvalificerade för en total behandlingstid på 24 veckor; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 78 %. Sextiofem procent (53/81) av de simeprevirbehandlade patienterna infekterade med HCV genotyp 1a som var positiva för Q80K-polymorfismen icke-detekterbara mängder av HCV-RNA i vecka 4; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 79 %.

SVR12-frekvenserna var statistiskt signifikant högre för simeprevir-behandlingsgruppen vid jämförelse med placebogruppen efter kön, ålder, etnisk tillhörighet, BMI, subtyp av HCV-genotyp, baslinjevärde för HCV-RNA (mindre än eller lika med 800 000 IE/ml, större än 800 000 IE/ml), METAVIR-fibrospoäng och IL28B-genotyp. Tabell 11 visar SVR-frekvens i förhållande till omfattningen av leverfibros och IL28B-genotyp.

Effekt hos tidigare behandlade patienter infekterade med HCV genotyp 1

I studie HPC3007 (PROMISE) fick patienter som drabbats av relaps efter tidigare IFN-baserad behandling simeprevir (150 mg en gång dagligen) + peginterferon alfa-2a + ribavirin under 12 veckor, följt av ytterligare 12 eller 36 veckor med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabell 17 och 18).

I studie C206 (ASPIRE) fick patienter som inte svarat tillfredsställande på peg-IFN/RBV-behandling simeprevir (100 mg eller 150 mg en gång dagligen) under 12, 24 eller 48 veckor i kombination med peginterferon alfa-2a + ribavirin under 48 veckor (se tabell 17 och 18).

Tabell 20 visar responsfrekvens hos tidigare patienter infekterade med genotyp 1. Tabell 21 visar SVR-frekvenserna för utvalda subgrupper för studie HPC3007.

Tabell 20: Behandlingsutfall hos tidigare behandlade patienter¹ infekterade med HCV genotyp 1 (studie HPC3007 och C206)

Behandlingsutfall	Studie HPC3007		Studie C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 veckor % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
Patienter med tidigare relaps	79 % (206/260) ³	37 % (49/133)	77 % (20/26)	37 % (10/27)
Tidigare partiella responders	-	-	65 % (15/23)	9 % (2/23)
Tidigare noll-responders	-	-	53 % (9/17)	19 % (3/16)
Utfall för patienter som ej uppnådde SVR				
Behandlingssvikt				
Patienter med tidigare relaps	3 % (8/260)	27 % (36/133)	8 % (2/26)	22 % (6/27)
Tidigare partiella responders	-	-	22 % (5/23)	78 % (18/23)
Tidigare noll-responders	-	-	35 % (6/17)	75 % (12/16)
Viral relaps⁴				
Patienter med tidigare relaps	19 % (46/249)	48 % (45/93)	13 % (3/23)	47 % (9/19)
Tidigare partiella responders	-	-	6 % (1/17)	50 % (2/4)
Tidigare noll-responders	-	-	18 % (2/11)	25 % (1/4)

¹ Patienter som erhållit tidigare behandling med peginterferon alfa och ribavirin.

² SVR: SVR12 för studie HPC3007 och SVR24 för studie C206.

³ $p < 0,001$.

⁴ Frekvensen av viral relaps beräknas med en nämnare som utgörs av patienter med odetekterbara mängder HCV-RNA vid behandlingsslut och med minst en uppföljning av HCV-RNA. Studie HPC3007: innefattar 5 simeprevirbehandlade patienter som drabbades av relaps efter SVR12.

Tabell 21: SVR12-frekvens för valda subgrupper (studie HPC3007)

Subgrupp	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
METAVIR-fibrosoäng		
F0-2	82 % (137/167)	41 % (40/98)
F3-4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
IL28B-genotyp		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (28/83)
TT	65 % (20/31)	19 % (3/16)
HCV genotyp/subtyp och förekomst av Q80K-polymorfismen i HCV genotyp 1a		
Genotyp 1a	70 % (78/111)	28 % (15/54)
med Q80K	47 % (14/30)	30 % (6/20)
utan Q80K	79 % (62/79)	26 % (9/34)

Genotyp 1b	86 % (128/149)	43 % (34/79)
------------	----------------	--------------

I studie HPC3007 var 93 % (241/260) av de simprevirbehandlade patienterna kvalificerade för en total behandlingstid på 24 veckor; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 83 %. Av de simprevir-behandlade patienterna hade 77 % (200/259) odetekterbart HCV-RNA vecka 4; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 87 %. Andelen simprevir-behandlade patienter med HCV-RNA < 25 IE/ml som kunde detekteras vid vecka 4 var 18 % (47/259); 60 % uppnådde SVR12.

I studie HPC3007 var 80 % (24/30) av de simprevirbehandlade patienterna infekterade med HCV genotyp 1a som var positiva för Q80K-polymorfismen vid behandlingsstart lämpliga för en total behandlingstid på 24 veckor; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 58 %. Fyrtiofem procent (13/29) av de simprevirbehandlade patienterna infekterade med HCV genotyp 1a som var positiva för Q80K-polymorfismen hade icke-detekterbara mängder av HCV-RNA i vecka 4; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 77 %.

Effekt hos patienter samtidigt infekterade med HCV genotyp 1 och HIV-1

I studie C212 fick patienter samtidigt infekterade med HCV genotyp 1 och HIV-1, vilka var behandlingsnaiva eller som inte svarat på tidigare peg-IFN/RBV-behandling, simprevir (150 mg en gång dagligen) + peginterferon alfa-2a + ribavirin under 12 veckor, följt av ytterligare 12 eller 36 veckor med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabell 17 och 18). Av patienterna i denna studie stod 88 % (n = 93) på HIV-behandling, i de flesta fall på 2 NRTI + raltegravir. Medianvärdet vid baslinjen för CD4+-cellantal hos patienter som stod på HAART (highly active antiretroviral therapy) var 561×10^6 celler/ml (intervall: 275-1,407 $\times 10^6$ celler/ml).

Tabell 22 visar responsfrekvensen hos patienter samtidigt infekterade med HCV genotyp 1 och HIV-1 hos behandlingsnaiva patienter samt patienter som fått relaps efter, svarat partiellt på eller inte svarat alls på föregående behandling.

Tabell 22: Behandlingsutfall för patienter med samtidig infektion med HCV-genotyp 1 och HIV-1 (studie C212)

Behandlingsutfall	Behandlingsnaiva patienter N = 53 % (n/N)	Tidigare relaps N = 15 % (n/N)	Tidigare partiell respons N = 10 % (n/N)	Tidigare utebliven respons N = 28 % (n/N)
SVR12	79 % (42/53) ²	87 % (13/15)	70 % (7/10)	57 % (16/28) ¹
Utfall för patienter utan SVR12				
Svikt under behandling	9 % (5/53)	0 % (0/15)	20 % (2/10)	39 % (11/28)
Relaps ²	10 % (5/48)	13 % (2/15)	0 % (0/7)	12 % (2/17)
SVR12-frekvenser för utvalda subgrupper				
META VIR-förspoäng				
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)
F5	100 % (2/2)	100 % (1/1)	100 % (1/1)	60 % (3/5)
IL28B-genotyp				
CC	100 % (15/15)	100 % (7/7)	100 % (1/1)	80 % (4/5)
CT	70 % (19/27)	100 % (6/6)	71 % (5/7)	53 % (10/19)
TT	80 % (8/10)	0 % (0/2)	50 % (1/2)	50 % (2/4)
HCV genotyp/subtyp och förekomst av Q80K-polymorfismen i HCV genotyp 1a				
Genotyp 1a med Q80K	77 % (33/43)	83 % (10/12)	67 % (6/9)	54 % (13/24)
Genotyp 1a utan Q80K	86 % (12/14)	33 % (1/3)	100 % (1/1)	50 % (6/12)
Genotyp 1b	72 % (21/29)	100 % (9/9)	63 % (5/8)	58 % (7/12)
Genotyp 1b	90 % (9/10)	100 % (3/3)	100 % (1/1)	75 % (3/4)

¹ p < 0,001 jämfört med historisk kontroll med peginterferon alfa och ribavirin.

² Frekvenserna för relaps beräknades hos patienter med odetekterbart HCV-RNA vid faktiskt behandlingsavslut, med minst en uppföljningsbedömning av HCV-RNA, som nämnare. Inkluderar en patient med tidigare uteblivet behandlingssvar som relapsade efter SVR12 och som ansågs ha en HCV-reinfektion (baserat på fylogenetiska analyser).

Av de behandlingsnaiva patienter och patienter med relaps utan cirros som behandlades med simeprevir var 89 % (54/61) kvalificerade för 24 veckors behandling; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 87 %. Av de behandlingsnaiva patienter samt patienter som fått relaps efter, svarat partiellt på eller inte svarat alls på föregående behandling och behandlades med simeprevir hade 71 % (37/52), 93 % (14/15), 80 % (8/10) respektive 36 % (10/28) odetekterbart HCV-RNA vecka 4; hos dessa patienter var SVR12-frekvenserna 89 %, 93 %, 75 % respektive 90 %.

Två patienter hade virologisk behandlingssvikt för HIV definierat som bekräftad HIV-1-RNA ≥ 200 kopior/ml efter tidigare < 50 kopior/ml. Detta inträffade 36 respektive 48 veckor efter att simeprevir-behandlingen avslutats.

Effekt hos patienter infekterade med HCV genotyp 4

I studie HPC3011 (RESTORE) fick patienter, som var behandlingsnaiva eller som inte svarat på tidigare peg-IFN/RBV-behandling, simeprevir (150 mg en gång dagligen) + peginterferon alfa-2a + ribavirin under 12 veckor, följt av ytterligare 12 eller 36 veckor med peginterferon alfa + ribavirin (se tabell 17 och 18).

Tabell 23 visar responsfrekvensen hos patienter infekterade med HCV genotyp 4.

Tabell 23: Behandlingsutfall för patienter med HCV-genotyp 4-infektion (studie HPC3011)

Behandlingsutfall	Behandlingsnaiva patienter N = 35 % (n/N)	Tidigare relaps N = 22 % (n/N)	Tidigare partiell respons N = 10 % (n/N)	Tidigare utebliven respons N = 40 % (n/N)
SVR12	83 % (29/35)	86 % (19/22)	60 % (6/10)	40 % (16/40)
Utfall för patienter utan SVR12				
Svikt under behandling	9 % (3/35)	9 % (2/22)	20 % (2/10)	45 % (18/40)
Viral relaps ¹	9 % (3/35)	5 % (1/22)	20 % (2/10)	15 % (6/40)
SVR12-frekvens för utvalda subgrupper				
META VIR-fibrosopäng				
F0-2	85 % (22/26)	91 % (10/11)	100 % (5/5)	47 % (8/17)
F3-4	78 % (7/9)	82 % (9/11)	20 % (1/5)	35 % (7/20)
F4	50 % (1/2)	78 % (7/9)	20 % (1/5)	36 % (5/14)
IL28B-genotyp				
CC	100 % (7/7)	100 % (1/1)	-	-
CT	82 % (14/17)	82 % (14/17)	60 % (3/5)	41 % (9/22)
TT	80 % (8/10)	100 % (4/4)	60 % (3/5)	39 % (7/18)

¹ Frekvenserna för relaps beräknades hos patienter med odetekterbart (eller obekräftat detekterbart) HCV-RNA vid faktiskt behandlingsavslut.

89 % (51/57) av behandlingsnaiva patienter och patienter med tidigare relaps behandlade med simeprevir var kvalificerade för en total behandlingstid på 24 veckor. Hos dessa var SVR12-frekvensen 94 %. 80 % (28/35), 90 % (18/20), 40 % (4/10) och 49 % (19/39) av behandlingsnaiva patienter och patienter med tidigare relaps, tidigare partiell respons och tidigare utebliven respons behandlade med simeprevir hade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 4; hos dessa patienter var SVR12-frekvenserna 96 %, 94 %, 100 % och 68 %.

Hos patienter med genotyp 4a, 4d och 4/annan var frekvensen av virusgenombrott 24 % (11/45), 20 % (5/25) och 11 % (4/36). Det är inte känt vilken klinisk relevans de olika frekvenserna för virusgenombrott har.

Kliniska studier av QT-intervall

Effekten på QT-intervallet av 150 mg respektive 350 mg simeprevir en gång dagligen i 7 dagar undersöktes i en 4-vägs cross-over randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med positiv kontroll (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) med 60 friska försökspersoner. Inga relevanta förändringar av QTc-intervallet observerades med vare sig den rekommenderade dosen 150 mg en gång dagligen eller en supraterapeutisk dos på 350 mg en gång dagligen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för simeprevir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen från 3 års till under 18 års ålder för behandling av kronisk viral hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Simeprevirs farmakokinetiska egenskaper har undersökts på friska vuxna försökspersoner och hos vuxna patienter med HCV-infektion. Plasmaexponeringen av simeprevir (AUC) hos HCV-inficerade patienter var ca två till tre gånger högre än hos friska försökspersoner. Plasma- C_{max} och AUC för simeprevir var ungefär desamma vid samtidig behandling med simeprevir och peginterferon alfa och ribavirin jämfört med vid administrering av enbart simeprevir.

Absorption

Medelvärde för simeprevirs absoluta biotillgänglighet efter en enda oral dos på 150 mg simeprevir efter måltid är 62 %. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) uppnås mellan 4 och 6 timmar efter dosering.

In vitro-försök med humana Caco-2-celler tyder på att simeprevir är ett substrat för P-gp.

Effekt av föda på absorptionen

Jämfört med intag i fasta ökad administrering till friska försökspersoner av simeprevir med föda AUC med 61 % efter en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll (928 kcal) och med 69 % efter en frukost med normalt kaloriinnehåll (533 kcal) och fördröjde upptaget med 1 timme respektive 1,5 timmar.

Simeprevir ska tas i samband med måltid (se avsnitt 4.2). Typen av mat påverkar inte exponeringen för simeprevir.

Distribution

Simeprevir är i hög grad bundet till plasmaproteiner (> 99,9 %), huvudsakligen till albumin och i mindre grad till alfa-1-acid glykoprotein. Plasmaproteinbindningen ändras inte i relevant utsträckning hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Simeprevir metaboliseras i levern. *In vitro*-försök med humana levermikrosomer tyder på att simeprevir primärt genomgår oxidativ metabolism via leverns CYP3A4-system. Det kan inte uteslutas att CYP2C8 och CYP2C19 deltar. Måttliga eller starka hämmare av CYP3A4 ger en signifikant ökning av plasmaexponeringen av simeprevir, och måttliga eller starka inducerare av CYP3A4 ger en signifikant minskning av plasmaexponeringen av simeprevir. Simeprevir inducerar inte CYP1A2 eller CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir är inte en kliniskt relevant hämmare av aktiviteten av enzymet katepsin A.

In vitro-försök visar att simeprevir är ett substrat för läkemedelstransportörerna P-glykoprotein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 och OATP2B1. Simeprevir hämmar upptaget av transportörerna OATP1B1/3 och NTCP och av effluxtransportörerna P-gp/MDR1, MRP2, BCRP och BSEP. OATP1B1/3 och MRP2 är involverade i transporten av bilirubin in i och ut ur hepatocyter. Simeprevir hämmar inte OCT2 *in vitro*.

Efter en enstaka oral administrering av 200 mg ¹⁴C-simeprevir till friska försökspersoner utgjordes huvuddelen av radioaktiviteten i plasma (upp till 98 %) av intakt läkemedel och en liten del av radioaktiviteten i plasma återfanns i metaboliter (varav inga huvudmetaboliter). Metaboliter som identifierades i feces bildades genom oxidation vid den makrocycliska eller den aromatiska gruppen eller vid båda och genom O-demetylering följt av oxidation.

Eliminering

Simeprevir elimineras huvudsakligen genom utsöndring i gallan. Njuren har en obetydlig roll för elimineringen. Efter en enstaka oral administrering av 200 mg ¹⁴C-simeprevir till friska försökspersoner återfanns i genomsnitt 91 % av den totala radioaktiviteten i feces. Mindre än 1 % av den administrerade dosen återfanns i urinen. Oförändrat simeprevir i feces utgjorde i genomsnitt 31 % av den administrerade dosen.

Den terminala halveringstiden för simeprevir var 10 till 13 timmar hos friska försökspersoner och 41 timmar hos HCV-infekterade patienter som fick 200 mg simeprevir.

Linjäritet/icke-linjäritet

Plasma-C_{max} och AUC ökade mer än dosproportionellt efter flera doser på mellan 75 mg och 200 mg en gång dagligen, med en ackumulering efter upprepad dosering. Steady-state nåddes efter 7 dagars daglig dosering.

Särskilda populationer

Äldre (över 65 år)

Det finns begränsade data om användning av simeprevir hos patienter över 65 års ålder. Åldern (18-73 år) hade ingen kliniskt relevant inverkan på simeprevirs farmakokinetik baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (n = 21, ålder över 65) av HCV-infekterade patienter som behandlades med simeprevir. Ingen dosjustering av simeprevir krävs för äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Den renala utsöndringen av simeprevir är försumbar. Därför förväntas inte nedsatt njurfunktion ha någon klinisk relevant effekt på exponeringen för simeprevir.

Jämfört med friska försökspersoner med normal njurfunktion (klassificerade enligt MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), eGFR ≥ 80 ml/min) var medelvärdet för AUC för simeprevir vid steady-state 1,62 gånger högre (90 % konfidensintervall: 0,73-3,6) hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR under 30 ml/min). Eftersom exponeringen kan öka hos HCV-infekterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, rekommenderas försiktighet vid förskrivning simeprevir till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Eftersom simeprevir i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det kan avlägsnas med dialys i någon större utsträckning.

Se respektive produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med simeprevir när det gäller deras användning på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Simeprevir metaboliseras huvudsakligen i levern. Plasmaexponeringen av simeprevir hos HCV-infekterade patienter var ca två till tre gånger högre än hos friska försökspersoner.

Jämfört med friska försökspersoner med normal leverfunktion var medelvärdet för AUC för simeprevir vid steady-state 2,4 gånger högre hos försökspersoner utan HCV-infektion med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och 5,2 gånger högre hos försökspersoner utan HCV-infektion med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Ingen dosjustering av simeprevir krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Säkerhet och effekt av simeprevir har inte fastställts på HCV-infekterade patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt

leverfunktion (Child-Pugh B eller C). OLYSIO rekommenderas inte till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Se respektive produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med simeprevir när det gäller deras användning på patienter med nedsatt leverfunktion.

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön. Kön hade ingen kliniskt relevant inverkan på simeprevirs farmakokinetik baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter som behandlades med simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

Kroppsvikt

Ingen dosjustering krävs baserat på kroppsvikt eller BMI. Dessa egenskaper har ingen kliniskt relevant inverkan på simeprevirs farmakokinetik baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter som behandlades med simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

Etniskt ursprung

Populationsfarmakokinetiska beräkningar av exponeringen för simeprevir var jämförbara mellan kaukasiska och svarta/afroamerikanska HCV-infekterade patienter som behandlades med simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

I en fas 3-studie i Kina och Sydkorea var den genomsnittliga plasmaexponeringen för simeprevir i asiatiska HCV-infekterade patienter 2,1 gånger högre jämfört med icke-asiatiska HCV-infekterade patienter i en poolad fas 3-patientgrupp från globala studier.

Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på etniskt ursprung.

Patienter med samtidig HIV-1-infektion

De farmakokinetiska parametrarna för simeprevir var ungefär desamma för patienter med HCV-genotyp 1-infektion med och utan samtidig infektion med HIV-1.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för simeprevir för barn under 18 års ålder har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos gnagare utlöste simeprevir toxiska effekter i lever, pankreas och gastrointestinalt. Dosering till djur resulterade i liknande (hundar) eller lägre (råttor) exponeringar än de som observerats hos människa vid den rekommenderade dosen 150 mg en gång dagligen. Hos hundar fanns ett samband mellan simeprevir och en reversibel multifokal hepatocellulär nekros förknippad med förhöjning av ALT, AST, alkaliskt fosfatas och/eller bilirubin. Effekten observerades vid högre systemisk exponering (11 gånger) än den hos människa efter den rekommenderade dosen på 150 mg en gång dagligen.

Simeprevir *in vitro* var mycket lätt irriterande för ögonen. *In vitro* inducerade simeprevir ett cytotoxiskt svar hos BALB/c 3T3-fibroblaster efter UVA-exponering, i frånvaro och närvaro av proteintillskott. Simeprevir var inte irriterande på kaninhud och ger troligen ingen hudsensibilisering.

I djurförsök har inga oönskade effekter av simeprevir på vitalfunktioner (hjärta, andning och CNS) observerats.

Carcinogenicitet och mutagenicitet

Simeprevir var inte gentoxiskt i analyser *in vitro* och *in vivo*. Inga carcinogenicitetsstudier har utförts med simeprevir.

Reproduktionstoxikologi

Studier på råttor visade ingen signifikant påverkan på fertilitet, embryofetal utveckling eller pre- och postnatal utveckling i någon av de doser som testades (motsvarande en systemisk exponering hos råttor som motsvarar eller är lägre än den som observeras hos människa vid den rekommenderade dosen 150 mg en gång dagligen). Ökad förekomst av extra revben och ofullständig ossifikation observerades hos möss vid fyra gånger högre exponering jämfört med den observerad hos människa vid rekommenderad dos på 150 mg en gång dagligen.

Hos dräktiga råttor var simeprevirkoncentrationen i placenta, fetal lever och foster lägre än den som observerades i blod. Vid administrering till lakterande råttor detekterades simeprevir i plasma hos diande råttor, sannolikt på grund av utsöndring av simeprevir via mjölken.

Miljöriskbedömning

Simeprevir klassificeras som ett PBT-ämne (långlivat, bioackumulerande och toxiskt) (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Svart tryckfärg

Shellac (E904)

Järnoxid svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läs särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av ogenomskinlig polyvinylklorid/polyeten/polyvinylidenklorid (PVC/PE/PVDC) med aluminiumbaksida med 7 kapslar per karta.

Förpackningar med 7 eller 28 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk (se avsnitt 5.3).
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN(DE) AKTIVA SUBSTANSEN(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR MED AVSEENDE PÅ EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN(DE) AKTIVA SUBSTANSEN(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 10/c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom förknippat med OLYSIO, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en prospektiv säkerhetsstudie med data från en väldefinierad patientgrupp, i enlighet med ett överenskommet protokoll. Den slutliga studierapporten ska lämnas in senast:	Q2 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

OLYSIO 150 mg hårda kapslar
simeprevir.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller natriumsimeprevir motsvarande 150 mg simeprevir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 hårda kapslar
28 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
oral användning



Tryck på ena änden av blisterbubblan

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassering: Läs bipacksedeln.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

olysio 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OLYSIO 150 mg kapslar
simeprevir.

2. NAMN PÅ INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

OLYSIO 150 mg hårda kapslar simeprevir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad OLYSIO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar OLYSIO
3. Hur du tar OLYSIO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur OLYSIO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad OLYSIO är och vad det används för

Vad OLYSIO är

- OLYSIO innehåller den aktiva substansen simeprevir som har effekt mot viruset som orsakar hepatit C-infektion och som kallas hepatit C-virus (HCV).
- OLYSIO får inte användas som enda läkemedel, utan ska alltid användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C-infektion. Därför är det viktigt att du läser även de bipacksedlar som följer med dessa läkemedel innan du börjar ta OLYSIO. Om du har ytterligare frågor om dessa läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Vad OLYSIO används för

- OLYSIO används tillsammans med andra läkemedel för att behandla kronisk (långvarig) hepatit C-infektion hos vuxna.

Så här verkar OLYSIO

OLYSIO hjälper till att bekämpa hepatit C-infektion genom att förhindra HCV från att föröka sig. När OLYSIO används tillsammans med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C-infektion, hjälper det till att avlägsna HCV ur kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du tar OLYSIO

Ta inte OLYSIO om du är allergisk mot simeprevir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Ta inte OLYSIO om detta gäller dig. Om du är osäker tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar OLYSIO.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar OLYSIO. Berätta om alla dina sjukdomar, särskilt om

- du har hepatit C som inte är genotyp 1 eller genotyp 4

- du någon gång har tagit läkemedel för behandling av hepatit C,
- du har andra leverproblem utöver hepatit C,
- du har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant,
- du har genomgått eller kommer att genomgå en organtransplantation.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar OLYSIO.

Tala med läkare om du får kombinationsbehandling med OLYSIO och har följande symtom eftersom de kan vara tecken på förvärrade leverproblem:

- du märker guldfärgning av din hud eller dina ögon
- din urin är mörkare än vanligt
- du märker svullnad i magtrakten.

Detta är särskilt viktigt om dessa åtföljs av något av följande symtom:

- illamående, kräkningar eller förlorad aptit
- förvirring.

Kombinationsbehandling med OLYSIO och sofosbuvir kan leda till att hjärtfrekvensen (pulsen) blir långsammare samt även ge andra symtom då de tas tillsammans med amiodaron, ett läkemedel som används för att behandla oregelbundna hjärtslag.

Tala med läkare om du:

- för närvarande tar eller under de senast föregående månaderna har tagit läkemedlet amiodaron (läkaren kan överväga andra behandlingsalternativ om du har tagit detta läkemedel)
- tar andra läkemedel mot oregelbundna hjärtslag eller högt blodtryck.

Tala omedelbart med läkare om du tar OLYSIO i kombination med sofosbuvir och något läkemedel mot hjärtproblem och du drabbas av följande symtom under behandlingen:

- andfåddhet
- yrsel
- hjärklappning
- svimning.

Ljuskänslighet

Du kan bli känsligare för solljus (fotosensitivitet) när du tar OLYSIO (se avsnitt 4 för information om biverkningar).

Under behandling med OLYSIO ska du använda lämpligt solskydd (t.ex. solhatt, solglasögon, och solskyddskräm). Undvik särskilt intensiv eller långvarig exponering för solljus (inklusive solarier).

Om du får en ljuskänslighetsreaktion under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.

Hudutslag

Du kan få hudutslag under behandlingen med OLYSIO. Utslagen kan bli kraftiga. Om du får utslag under behandlingen ska du omedelbart kontakta läkare.

Blodprover

Din läkare kommer att ta blodprover innan du börjar med behandlingen och regelbundet under behandlingen. Dessa blodprover tas för att hjälpa din läkare att

- kontrollera om behandlingen fungerar för dig
- kontrollera din leverfunktion.

Barn och ungdomar

OLYSIO ska inte användas av barn och ungdomar (under 18 års ålder) eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och OLYSIO

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det beror på att OLYSIO och andra läkemedel kan påverka varandra.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- digoxin, disopyramid, flekainid, mexiletin, propafenon eller kinidin (som tas via munnen) eller amiodaron för att behandla oregelbunden hjärtrytm
- klaritromycin, erytromycin (som tas via munnen eller ges som injektion) eller telitromycin för att behandla bakterieinfektioner
- warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin för att förhindra krampanfall
- astemizol eller terfenadin för att behandla allergier
- itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol (som tas via munnen eller ges som injektion) för att behandla svampinfektioner
- rifabutin, rifampicin eller rifapentin för att behandla infektioner som tuberkulos
- amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin eller verapamil (som tas via munnen) för att sänka blodtrycket
- dexametason (som ges genom injektion eller tas via munnen) för att behandla astma eller inflammation och autoimmuna sjukdomar
- cisaprid för att behandla magbesvär
- mariatistel (ett växtbaserat läkemedel) mot leverbesvär
- johannesört (*Hypericum perforatum*, ett växtbaserat läkemedel) mot oro eller depression
- ledipasvir för att behandla hepatit C-infektion
- kobicistat för att öka nivåerna av vissa läkemedel för behandling av HIV-infektion
- atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, saquinavir eller tipranavir för att behandla HIV-infektion
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin eller simvastatin för att sänka kolesterolhalten
- ciklosporin, sirolimus eller takrolimus för att dämpa immunförsvaret för att förhindra avstötning av transplanterade organ
- sildenafil eller tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension (högt blodtryck i lungorna)
- midazolam eller triazolam (som tas via munnen) för hjälpa dig att sova eller mot oro

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar OLYSIO.

Du ska också tala med läkare om du tar något läkemedel mot oregelbundna hjärtslag eller högt blodtryck.

Graviditet, preventivmedel och amning

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Gravida kvinnor ska inte ta OLYSIO annat än på särskild inrådan från läkare.

När OLYSIO används tillsammans med ribavirin, läs bipacksedeln till ribavirin för mer information om graviditet. Ribavirin kan påverka ditt ofödda barn.

- Om du är kvinna **får du inte bli gravid under behandlingen och inte på flera månader efter att du har avslutat behandlingen.**

Om du är man **får din kvinnliga partner inte bli gravid under din behandling och inte på flera månader efter att du har slutat med behandlingen.**

Om du ändå blir gravid under denna period ska du genast kontakta din läkare.

Preventivmedel

Kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med OLYSIO.

När OLYSIO används med ribavirin, läs bipacksedeln till ribavirin för information om preventivmedelskraven. Du och din partner måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i flera månader efteråt.

Amning

Om du ammar ska du tala med din läkare innan du tar OLYSIO. Det är viktigt eftersom det inte är känt om simeprevir kan gå över i bröstmjolk. Läkaren kommer att tala om ifall du ska sluta amma eller sluta ta OLYSIO medan du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Kombinationsbehandling med OLYSIO och andra läkemedel mot din kroniska hepatit C-infektion kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Kör inte och använd inte maskiner om du känner dig yr eller får problem med synen. Läs bipacksedlarna till de andra läkemedlen för information om att framföra fordon och använda maskiner.

OLYSIO innehåller laktos

OLYSIO innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar OLYSIO

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

OLYSIO måste tas som en kombinationsbehandling tillsammans med andra läkemedel för behandling av din kroniska hepatit C-infektion. En behandling med OLYSIO varar i antingen 12 eller 24 veckor, men du kan behöva ta andra läkemedel längre, enligt läkarens anvisningar. Läs bipacksedlarna till dessa läkemedel för att få information om dosering och instruktioner om hur du tar dem.

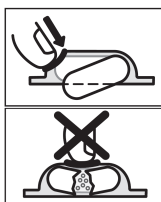
Hur du tar OLYSIO

- Rekommenderad dos OLYSIO är en kapsel (150 milligram) en gång per dag.
- Veckodagarna är tryckta på blisterkartan. Det gör det lättare för dig att komma ihåg att ta din kapsel.
- Försök ta OLYSIO vid samma tidpunkt varje dag.
- Ta alltid OLYSIO i samband med mat. Det spelar ingen roll vad du äter.
- Ta detta läkemedel via munnen.
- Svälj kapseln hel.

Hur kapseln tas ut

Tryck på **ena änden** av blisterbubblan för att få ut kapseln genom folien, som bilden visar.

Tryck inte mitt på blisterbubblan, då kan kapseln skadas eller gå sönder.



Om kapselhöljet har gått sönder eller öppnats kan en del läkemedel gått förlorat och du bör ta en ny kapsel.

Om kapselhöljet är indraget eller böjt, utan att gått sönder eller öppnats, kan kapseln fortfarande användas.

Om du har tagit för stor mängd av OLYSIO

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel kontakta genast läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta OLYSIO

- Om det är mer än 12 timmar till nästa dos tar du så snart du kan den dos du har glömt tillsammans med mat. Fortsätt sedan ta OLYSIO på den vanliga tiden.
 - Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos hoppar du över den dos du har glömt. Sedan tar du nästa dos OLYSIO på den vanliga tiden.
 - Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.
- Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Sluta inte ta OLYSIO.

Sluta inte att ta OLYSIO såvida inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du gör det kan det hända att läkemedlet inte fungerar som det ska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan OLYSIO orsaka biverkningar men alla behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma med OLYSIO vid användning **i kombination med sofosbuvir**:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

-
- hudklåda
- hudutslag*
- förstoppning
- känslighet mot solljus (fotosensitivitet)
- förhöjd halt av bilirubin i blodet (bilirubin är ett pigment som produceras i levern).
- * Hudutslag kan drabba fler än 1 av 10 användare (mycket vanliga) när OLYSIO används i kombination med sofosbuvir under 24 veckor.

Följande biverkningar kan förekomma med **OLYSIO** vid användning **i kombination med peginterferon och ribavirin**:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- illamående
- klåda på huden
- hudutslag
- andfäddhet.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- förhöjd halt av bilirubin i blodet (bilirubin är ett pigment som produceras i levern)*
- känslighet mot solljus (fotosensitivitet)
- förstoppning.
- * I en klinisk studie med asiatiska patienter från Kina och Sydkorea rapporterades förhöjda halter av bilirubin i blodet hos fler än 1 av 10 användare (mycket vanliga).

Läs bipacksedlarna till de andra läkemedel som används för behandling av din hepatit C-infektion för information om de biverkningar som har rapporterats för dessa läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur OLYSIO ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda temperaturanvisningar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

- Detta läkemedel utgör en miljörisk. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är simeprevir. Varje kapsel innehåller natriumsimeprevir motsvarande 150 mg simeprevir.
- Övriga innehållsämnen är natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, gelatin, titandioxid (E171), järnoxidsvart (E172) och shellac (E904).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De hårda kapslarna är vita och är märkta med "TMC435 150" med svart tryckfärg. OLYSIO levereras i blisterkartor med 7 kapslar. Veckodagarnas namn är tryckt på blisterkartan. OLYSIO finns i förpackningar med 7 kapslar (1 blisterkarta) eller 28 kapslar (4 blisterkartor). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

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.
Karlův Engliš 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 4594 8282

Lietuva

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

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-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 7531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.