

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: cada cápsula contiene 78,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Cápsula de gelatina blanca de alrededor de 22 mm de longitud, marcada con “TMC435 150” en tinta negra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

OLYSIO está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para consultar la actividad específica frente al genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 4.4 y 5.1.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con OLYSIO debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HCC.

#### Posología

La dosis recomendada de OLYSIO es una cápsula de 150 mg una vez al día, tomada con alimentos.

OLYSIO se debe utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC (ver sección 5.1). Cuando se valore iniciar un tratamiento combinado de OLYSIO con peginterferón alfa y sofosbuvir en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de iniciar el tratamiento se debe hacer a los pacientes un test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 4.4). Consulte también las fichas técnicas de los medicamentos que se utilizan en combinación con OLYSIO.

El/los medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con OLYSIO se detalla en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento combinado de OLYSIO con sofosbuvir en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4, con o sin rivabirina**

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes sin cirrosis	12 semanas OLYSIO + sofosbuvir
Pacientes con cirrosis <sup>1</sup>	24 semanas OLYSIO + sofosbuvir o 12 semanas OLYSIO + sofosbuvir + ribavirina <sup>2</sup>  12 semanas OLYSIO + sofosbuvir (sin ribavirina) se puede tener en cuenta para los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión clínica de la enfermedad y para los que se disponga de opciones de retratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1)

<sup>1</sup> Antes de comenzar tratamiento de OLYSIO con sofosbuvir en pacientes cirróticos infectados por el genotipo 1a del VHC se debe considerar la realización del test de determinación del polimorfismo Q80K (ver sección 4.4).

<sup>2</sup> La dosis diaria de ribavirina se debe establecer en función del peso (< 75 kg = 1.000 mg y ≥ 75 kg = 1.200 mg) y se administra por vía oral en dos dosis diarias con alimentos; consulte también la Ficha Técnica de ribavirina.

**Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento para la terapia combinada de OLYSIO con peginterferón alfa y ribavirina<sup>1</sup> en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4.**

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes no tratados previamente ( <i>naïve</i> ) y con recidiva previa <sup>2</sup>	
con o sin cirrosis, que no están coinfectados con el VIH	24 semanas <sup>3</sup>  El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 12 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina.
sin cirrosis, que están coinfectados con VIH	
con cirrosis, que están coinfectados con el VIH	48 semanas <sup>3</sup>  El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina.
Pacientes sin respuesta previa (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) <sup>2</sup>	
con o sin cirrosis, que están o no están coinfectados con el VIH	48 semanas <sup>3</sup>  El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina.

<sup>1</sup> Cuando se va a utilizar un tratamiento combinado de OLYSIO con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de comenzar el tratamiento se debe realizar un test de identificación del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 4.4).

<sup>2</sup> Experiencia del tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin ribavirina (ver sección 5.1).

<sup>3</sup> Duración recomendada de tratamiento siempre y cuando el paciente no cumpla una regla de interrupción del tratamiento (ver tabla 3).

Consulte en la tabla 3 las reglas de interrupción del tratamiento basándose en los valores de ARN del VHC en las semanas 4, 12 y 24 para los pacientes que reciben tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina.

*Interrupción del tratamiento en los pacientes con respuesta virológica insuficiente al tratamiento OLYSIO en combinación con sofosbuvir*

No hay reglas virológicas de interrupción del tratamiento que apliquen a la combinación de OLYSIO con sofosbuvir.

### *OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina*

Es improbable que los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento alcancen una respuesta virológica sostenida (RVS), por lo que se recomienda la interrupción del tratamiento en estos pacientes. Los umbrales del ARN del VHC que indican la interrupción del tratamiento (es decir, reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la tabla 3.

**Tabla 3: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento**

ARN del VHC	Medida
Semana 4 de tratamiento: $\geq 25$ UI/ml	Interrupción de OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina
Semana 12 de tratamiento: $\geq 25$ UI/ml <sup>1</sup>	Interrupción de peginterferón alfa y ribavirina (el tratamiento con OLYSIO está completo en la semana 12)
Semana 24 de tratamiento: $\geq 25$ UI/ml <sup>1</sup>	Interrupción de peginterferón alfa y ribavirina

<sup>1</sup> En caso de que el ARN del VHC sea  $\geq 25$  UI/ml después de haber sido previamente indetectable, se recomienda repetir el test de determinación de carga viral para confirmar los niveles de ARN del VHC antes de interrumpir el tratamiento.

### *Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de OLYSIO*

Para evitar el fracaso del tratamiento, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de OLYSIO. Si se interrumpe el tratamiento con OLYSIO por reacciones adversas o respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento, no se deberá reanudar el tratamiento con OLYSIO.

### *Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC*

En caso de que se produzcan reacciones adversas, posiblemente relacionadas con los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC, que requieren el ajuste de la dosis o la interrupción del/los medicamento(s), consulte las indicaciones que aparecen en las respectivas fichas técnicas de estos medicamentos.

Si por cualquier motivo se retiran los otros medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC, también se deberá interrumpir el tratamiento con OLYSIO. Cuando a la combinación de OLYSIO y sofosbuvir se añade ribavirina, y sea necesario interrumpir el tratamiento con ribavirina, se puede continuar el tratamiento con OLYSIO y sofosbuvir sin ribavirina (ver sección 5.1).

### *Dosis omitidas*

Si se omite una dosis de OLYSIO y el paciente lo advierte en las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida de OLYSIO con alimentos lo antes posible y tomar después la dosis siguiente de OLYSIO a la hora habitual prevista.

Si se omite una dosis de OLYSIO más de 12 horas después de la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida de OLYSIO y debe reanudar la toma de OLYSIO con alimentos a la hora habitual prevista.

### Poblaciones especiales

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

Existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de OLYSIO en pacientes de más de 65 años. No hay datos de seguridad y eficacia de OLYSIO en los pacientes mayores de 75 años. No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se han observado aumentos en la exposición de simeprevir en los pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado OLYSIO en pacientes infectados con el VHC con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal, incluidos los pacientes que precisan hemodiálisis. Como la exposición puede aumentar en los pacientes infectados con VHC

con insuficiencia renal grave, se recomienda precaución cuando se prescriba OLYSIO a estos pacientes (ver sección 5.2).

Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el uso de OLYSIO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Raza*

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLYSIO en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### *Coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1)*

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfectados con el VHC y el VIH-1 (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

OLYSIO en combinación con sofosbuvir: los pacientes coinfectados con el VHC y el VIH-1 se deben tratar del mismo modo que los infectados únicamente con el VHC.

OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: los pacientes coinfectados con el VHC y VIH-1 se deben tratar del mismo modo que los infectados únicamente con el VHC, a excepción de los pacientes coinfectados con cirrosis que, después de completar 12 semanas de tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina, deben recibir 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina (duración total del tratamiento de 48 semanas).

Consulte en las secciones 4.4 y 4.5 las interacciones importantes con los fármacos antirretrovirales.

#### Forma de administración

OLYSIO se debe tomar por vía oral una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). La cápsula se debe tragar entera.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Generales

No se ha estudiado la eficacia de OLYSIO en pacientes con VHC genotipos 2, 3, 5 ni 6; por lo tanto OLYSIO no se debe utilizar en estos pacientes (ver sección 5.1).

OLYSIO no se debe administrar en monoterapia y OLYSIO se deberá prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Consulte las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta antes de comenzar un tratamiento con OLYSIO. Las advertencias y precauciones relativas a estos medicamentos son igualmente válidas para su uso en el tratamiento combinado con OLYSIO.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de OLYSIO para retratar a pacientes que no han respondido a un tratamiento basado en un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC (ver secciones 5.1 y 5.3).

### Descompensación hepática y fracaso hepático

Se han notificado casos de descompensación hepática y fracaso hepático pos-comercialización, incluidos casos mortales, en los pacientes tratados con OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y en combinación con sofosbuvir. Aunque la causalidad es difícil de establecer debido a los antecedentes de enfermedad hepática avanzada, no se puede excluir un riesgo potencial. Por lo tanto, en los pacientes que tienen un alto riesgo de tener descompensación hepática o fracaso hepático, se deben vigilar los análisis de función hepática antes y según se indique desde un punto de vista clínico durante el tratamiento combinado con OLYSIO.

### Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de OLYSIO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

### Bradicardia grave y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia cuando se utilizaba OLYSIO en combinación con sofosbuvir junto con amiodarona. No se ha establecido el mecanismo.

Dado que estos casos son potencialmente mortales, solo se debe utilizar amiodarona en los pacientes tratados con OLYSIO en combinación con sofosbuvir cuando las otras alternativas de tratamiento antiarrítmico no sean toleradas o estén contraindicadas.

Si el uso concomitante con amiodarona se considerara necesario, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de estos pacientes cuando inicien el tratamiento combinado de OLYSIO con sofosbuvir. Los pacientes que son identificados como con alto riesgo de bradicardia deben ser monitorizados continuamente a lo largo de 48 horas en un centro médico apropiado.

Debido a la larga semivida de eliminación de amiodarona, se debe llevar a cabo un adecuado seguimiento también en los pacientes que hayan interrumpido amiodarona en los últimos meses y vayan a iniciar el tratamiento combinado de OLYSIO con sofosbuvir.

Todos los pacientes que reciben el tratamiento combinado de OLYSIO con sofosbuvir en combinación con amiodarona con o sin otros medicamentos que reduzcan el ritmo cardíaco deben también ser advertidos de los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco y se les debe recomendar solicitar valoración médica urgente en caso de que aparezcan estos síntomas.

### Determinación del polimorfismo basal Q80K de la región NS3 en pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC.

#### *OLYSIO en combinación con sofosbuvir*

En pacientes con VHC genotipo 1a con cirrosis, el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 debe ser considerado antes de iniciar el tratamiento con OLYSIO en combinación con sofosbuvir (ver sección 5.1).

En pacientes con VHC genotipo 1a sin cirrosis, la eficacia de simeprevir en combinación con sofosbuvir durante las 12 semanas de tratamiento recomendadas no se ve afectada por la posible presencia basal del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 5.1).

#### *OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina*

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina se reduce sustancialmente en los pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1a que presentan polimorfismo basal Q80K en NS3 en comparación con los pacientes con hepatitis C genotipo 1a sin polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 5.1). Es altamente recomendable realizar el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a cuando se valore iniciar un tratamiento con OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Se debe considerar una terapia alternativa en los pacientes infectados con el VHC genotipo 1a con polimorfismo Q80K o en los casos donde el test no esté accesible.

### Administración conjunta con otros antivirales de acción directa frente al VHC

OLYSIO sólo debe ser administrado de forma conjunta con otros antivirales de acción directa si en base a los datos disponibles se considera que los beneficios superan los posibles riesgos. No existen datos que apoyen la administración conjunta de OLYSIO con telaprevir o boceprevir. Se prevé que estos inhibidores de la proteasa del VHC tengan resistencia cruzada, y por tanto, la administración concomitante no está recomendada (ver también sección 4.5).

### OLYSIO en combinación con peginterferón alfa-2b

En los estudios clínicos, los pacientes asignados a simeprevir en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvieron tasas RVS12 numéricamente inferiores y también experimentaron rebrote y recidiva viral más frecuentemente que aquellos tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina (ver sección 5.1).

### Embarazo y anticoncepción

OLYSIO solo se debe utilizar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil, si el beneficio justifica el riesgo. Las pacientes en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.6)

Las contraindicaciones y advertencias en caso de embarazo y anticoncepción aplicables a los medicamentos administrados de forma conjunta son también válidas cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO.

La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto. Por tanto, se deberá tener un cuidado extremo para evitar embarazos en las pacientes y en las parejas femeninas de los pacientes varones (ver sección 4.6).

### Fotosensibilidad

Se han observado reacciones de fotosensibilidad con el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser informados del riesgo de reacciones de fotosensibilidad y de la importancia de aplicar medidas de protección solar apropiadas durante el tratamiento con OLYSIO. Se debe evitar la exposición excesiva al sol y el uso de aparatos de bronceado durante el tratamiento con OLYSIO. Si aparecen reacciones de fotosensibilidad, se debe valorar la interrupción de OLYSIO y los pacientes deben ser controlados hasta que la reacción se resuelva.

### Exantema

Se ha observado exantema en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.8). Los pacientes con exantemas leves a moderados deben ser controlados por la posible progresión del exantema, incluyendo el desarrollo de signos en las mucosas o síntomas sistémicos. En el caso de que aparezca un exantema grave, se debe interrumpir el tratamiento con OLYSIO y con los otros medicamentos administrados conjuntamente para el tratamiento de la HCC y los pacientes deben ser vigilados hasta que los síntomas se hayan resuelto.

### Análisis de laboratorio durante el tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina

Se deben controlar los valores de ARN del VHC en las semanas 4 y 12 y cuando esté indicado clínicamente (consulte además las guías de tratamiento para la duración y reglas de interrupción del tratamiento; sección 4.2). Se recomienda el uso de un análisis cuantitativo sensible del ARN del VHC para vigilar los valores de éste durante el tratamiento.

Consulte en las fichas técnicas de peginterferón alfa y ribavirina los análisis pretratamiento necesarios, durante el tratamiento y postratamiento, que incluyen pruebas hematológicas y bioquímicas (incluidas enzimas hepáticas y bilirrubina) y las pruebas de embarazo requeridas.

### Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de OLYSIO con sustancias que moderada o potentemente inducen o inhiben el citocromo P450 3A (CYP3A4) ya que puede originar una exposición a simeprevir notablemente inferior o superior, respectivamente.

Consulte en la sección 4.5 información sobre las interacciones con otros medicamentos.

### Coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

### Receptores de trasplantes de órganos

No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con ciclosporina dado que induce un aumento significativo de la exposición a simeprevir (ver sección 4.5).

### Excipiente de las cápsulas de OLYSIO

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Medicamentos que afectan a la exposición a simeprevir

La enzima principal que interviene en la biotransformación de simeprevir es el CYP3A4 (ver sección 5.2) y puede ocurrir que otros medicamentos induzcan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de simeprevir a través del CYP3A4. La administración concomitante de OLYSIO con inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 puede aumentar significativamente la exposición plasmática a simeprevir, mientras que la administración concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A4 puede reducir significativamente la exposición plasmática a simeprevir y llevar a una pérdida de eficacia (consulte la tabla 4). Por tanto, no se recomienda la administración de OLYSIO junto con inhibidores o inductores moderados o potentes de CYP3A4. La absorción hepática de simeprevir está mediada por OATP1B1/3. Los inhibidores de OATP1B1/3 como el trombopag o gemfibrozilo pueden dar lugar a aumentos en las concentraciones de simeprevir en plasma.

### Medicamentos afectados por el uso de simeprevir

Simeprevir inhibe levemente la actividad de CYP1A2 y la actividad intestinal de CYP3A4, pero no afecta a la actividad hepática de CYP3A4. La administración de OLYSIO junto con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4 puede generar un aumento de las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos (consulte la tabla 4). Simeprevir carece de efecto sobre CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vivo*. Simeprevir inhibe los transportadores OATP1B1/3, Gp-P y BCRP. La administración de OLYSIO junto con medicamentos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3, Gp-P y BCRP puede generar un aumento de las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos (consulte la tabla 4).

### Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con OLYSIO, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

### Tabla de interacciones

En la tabla 4 se incluyen las interacciones establecidas y teóricas entre simeprevir y medicamentos seleccionados. Se presentan las razones medias de mínimos cuadrados con intervalos de confianza del 90% (IC 90%); los aumentos se indican como “↑”, los descensos como “↓” y la ausencia de cambios como “↔”. Salvo que se indique lo contrario, los estudios de interacción se han realizado en adultos sanos con la dosis recomendada de 150 mg de simeprevir una vez al día.

**Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos**

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas</b>	<b>Efecto sobre las concentraciones del fármaco Razón media de mínimos cuadrados (IC 90%)</b>	<b>Recomendación en caso de administración conjunta</b>
<b>ANALÉPTICOS</b>		
Cafeína 150 mg	AUC de cafeína 1,26 (1,21-1,32) ↑ C <sub>max</sub> de cafeína 1,12 (1,06-1,19) ↔ C <sub>min</sub> de cafeína no estudiada	No es necesario ajustar la dosis.



<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina 0,25 mg	AUC de digoxina 1,39 (1,16-1,67) ↑ C <sub>max</sub> de digoxina 1,31 (1,14-1,51) ↑ C <sub>min</sub> de digoxina no estudiada  (inhibición del transportador Gp-P)	Hay que monitorizar las concentraciones plasmáticas de digoxina y considerarlas para ajustar la dosis de digoxina y obtener el efecto clínico deseado.
Amiodarona	No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de amiodarona cuando se administre amiodarona por vía oral.  (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal)  Pueden ocurrir aumentos ligeros en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición de CYP3A4 por amiodarona.	<u>Régimen de tratamiento que no contienen sofosbuvir:</u> Se requiere precaución y se recomienda monitorización de amiodarona y/o vigilancia clínica (ECG, etc.) cuando se administre por vía oral.  <u>Régimen de tratamiento con sofosbuvir:</u> Utilizar únicamente si no hay otras alternativas disponibles. Se recomienda vigilancia estrecha si este medicamento es administrado con OLYSIO en combinación con sofosbuvir (ver sección 4.4).
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona Quinidina	No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de estos antiarrítmicos cuando estos medicamentos se administran por vía oral.  (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal)	Se requiere precaución, y se recomienda monitorización de estos fármacos antiarrítmicos y/o vigilancia clínica (ECG, etc.) cuando se administran por vía oral.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K	Warfarina 10 mg: AUC de S-warfarina 1,04 (1,00-1,07) ↔ C <sub>max</sub> de S-warfarina 1,00 (0,94-1,06) ↔ C <sub>min</sub> de S-warfarina no estudiada	Aunque no se espera ningún cambio en la farmacocinética de warfarina, se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con OLYSIO.
<b>ANTIPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado. Se prevé un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inducción potente de CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con estos antiepilépticos ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.

<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Escitalopram 10 mg una vez al día	AUC de escitalopram 1,00 (0,97-1,03) ↔ C <sub>max</sub> de escitalopram 1,03 (0,99-1,07) ↔ C <sub>min</sub> de escitalopram 1,00 (0,95-1,05) ↔ AUC de simeprevir 0,75 (0,68-0,83) ↓ C <sub>max</sub> de simeprevir 0,80 (0,71-0,89) ↓ C <sub>min</sub> de simeprevir 0,68 (0,59-0,79) ↓	No es necesario ajustar la dosis.
<b>ANTIISTAMÍNICOS</b>		
Astemizol Terfenadina	No estudiado. El astemizol y la terfenadina tienen potencial de causar arritmias cardíacas. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de estos antihistamínicos.  (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con astemizol o terfenadina.
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antibióticos – macrólidos (administración sistémica)</b>		
Azitromicina	No estudiado. Atendiendo a la vía de eliminación de azitromicina no cabe esperar interacciones medicamentosas entre azitromicina y simeprevir.	No es necesario ajustar la dosis.
Eritromicina 500 mg tres veces al día	AUC de eritromicina 1,90 (1,53-2,36) ↑ C <sub>max</sub> de eritromicina 1,59 (1,23-2,05) ↑ C <sub>min</sub> de eritromicina 3,08 (2,54-3,73) ↑ AUC de simeprevir 7,47 (6,41-8,70) ↑ C <sub>max</sub> de simeprevir 4,53 (3,91-5,25) ↑ C <sub>min</sub> de simeprevir 12,74 (10,19-15,93) ↑  (inhibición de las enzimas CYP3A4 y del transportador Gp-P tanto por eritromicina como por simeprevir)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con eritromicina sistémica.
Claritromicina Telitromicina	No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inhibición potente de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con claritromicina o telitromicina.
<b>Antimicóticos (administración sistémica)</b>		
Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol	No estudiado. Se prevén aumentos notables de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inhibición potente de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con itraconazol, ketoconazol o posaconazol sistémicos.
Fluconazol Voriconazol	No estudiado. Se prevén aumentos notables de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inhibición leve o moderada de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con fluconazol o voriconazol sistémicos.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Bedaquilina	No estudiado. No se prevé una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.

Rifampicina <sup>1</sup> 600 mg una vez al día	AUC de rifampicina 1,00 (0,93-1,08) ↔ C <sub>max</sub> de rifampicina 0,92 (0,80-1,07) ↔ C <sub>min</sub> de rifampicina no estudiada AUC de 25-desacetil-rifampicina 1,24 (1,13-1,36) ↑ C <sub>max</sub> de 25-desacetil-rifampicina 1,08 (0,98-1,19) ↔ C <sub>min</sub> de 25-desacetil-rifampicina no estudiada AUC de simeprevir 0,52 (0,41-0,67) ↓ C <sub>max</sub> de simeprevir 1,31 (1,03-1,66) ↑ C <sub>min</sub> de simeprevir 0,08 (0,06-0,11) ↓  (inducción de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con rifampicina ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.
Rifabutina Rifapentina	No estudiado. Se prevén descensos significativos de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inducción de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con rifabutina o rifapentina, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.
<b>ANTITUSIVOS</b>		
Dextrometorfano (DXM) 30 mg	AUC de DXM 1,08 (0,87-1,35) ↑ C <sub>max</sub> de DXM 1,21 (0,93-1,57) ↑ C <sub>min</sub> de DXM no estudiada AUC de dextroorfano 1,09 (1,03-1,15) ↔ C <sub>max</sub> de dextroorfano 1,03 (0,93-1,15) ↔ C <sub>min</sub> de dextroorfano no estudiada	No es necesario ajustar la dosis.
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO (administración por vía oral)</b>		
Amlodipino Bepidil Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Nisoldipino Verapamilo	No estudiado. Cabe esperar aumentos de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio administrados por vía oral.  (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal y del transportador Gp-P)  Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la leve inhibición de CYP3A4 por amlodipino e inhibición moderada del CYP3A4 por diltiazem y verapamilo.	Se requiere precaución y se recomienda seguimiento clínico del paciente cuando estos antagonistas de los canales de calcio se administran por vía oral.
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
Dexametasona (sistémica)	No estudiado. Se prevén descensos de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inducción moderada de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con dexametasona sistémica, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.
Budesonida Fluticasona Metilprednisolona Prednisona	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
<b>MEDICAMENTOS DE TERAPIA GASTROINTESTINAL</b>		
<b>Antiácido</b>		
Hidróxido de aluminio o magnesio Carbonato cálcico	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.

<b>Antagonistas del receptor H<sub>2</sub></b>		
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
<b>Procinéticos</b>		
Cisaprida	No estudiado. La cisaprida tiene potencial para causar arritmias cardíacas. Puede ser posible el aumento de las concentraciones de cisaprida.  (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal)	No se recomienda la coadministración de OLYSIO con cisaprida.
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>		
Omeprazol 40 mg	AUC de omeprazol 1,21 (1,00-1,46) ↑ C <sub>max</sub> de omeprazol 1,14 (0,93-1,39) ↑ C <sub>min</sub> de omeprazol no estudiada	No es necesario ajustar la dosis.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
<b>MEDICAMENTOS CONTRA EL VHC</b>		
<b>Antivirales</b>		
Daclatasvir 60 mg una vez al día	AUC de daclatasvir 1,96 (1,84-2,10) ↑ C <sub>max</sub> de daclatasvir 1,50 (1,39-1,62) ↑ C <sub>min</sub> de daclatasvir 2,68 (2,42-2,98) ↑ AUC de simeprevir 1,44 (1,32-1,56) ↑ C <sub>max</sub> de simeprevir 1,39 (1,27-1,52) ↑ C <sub>min</sub> de simeprevir 1,49 (1,33-1,67) ↑	No es necesario ajustar la dosis de daclatasvir ni de OLYSIO.
Ledipasvir <sup>2</sup> 90 mg una vez al día	AUC de ledipasvir AUC 1,75 (1,56-1,96) ↑ C <sub>max</sub> de ledipasvir 1,64 (1,45-1,86) ↑ C <sub>min</sub> de ledipasvir 1,74 (1,55-1,97) ↑ AUC de simeprevir 3,05 (2,43-3,84) ↑ C <sub>max</sub> de simeprevir 2,34 (1,95-2,81) ↑ C <sub>min</sub> de simeprevir 4,69 (3,40-6,47) ↑	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con un medicamento que contenga ledipasvir.
Sofosbuvir <sup>3</sup> 400 mg una vez al día	AUC de sofosbuvir 3,16 (2,25-4,44) ↑ C <sub>max</sub> de sofosbuvir 1,91 (1,26-2,90) ↑ C <sub>min</sub> de sofosbuvir no estudiada AUC de GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C <sub>max</sub> de GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C <sub>min</sub> de GS-331007 no estudiada AUC de simeprevir 0,94 (0,67-1,33) ↔ C <sub>max</sub> de simeprevir 0,96 (0,71-1,30) ↔ C <sub>min</sub> de simeprevir no estudiada	El aumento de la exposición a sofosbuvir observado en el subestudio farmacocinético no presenta relevancia clínica.
<b>PLANTAS MEDICINALES</b>		
Cardo mariano ( <i>Silybum marianum</i> )	No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inhibición de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con cardo mariano.
Hierba de San Juan o hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> )	No estudiado. Se prevén descensos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inducción de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con productos que contengan hierba de San Juan o hipérico, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.

<b>MEDICAMENTOS CONTRA EL VIH</b>		
<b>Antirretrovirales – antagonista del CCR5</b>		
Maraviroc	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administra de forma conjunta OLYSIO y maraviroc.
<b>Antirretrovirales – inhibidor de la integrasa</b>		
Raltegravir 400 mg dos veces al día	AUC de raltegravir 1,08 (0,85-1,38) ↑ C <sub>max</sub> de raltegravir 1,03 (0,78-1,36) ↔ C <sub>min</sub> de raltegravir 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC de simeprevir 0,89 (0,81-0,98) ↔ C <sub>max</sub> de simeprevir 0,93 (0,85-1,02) ↔ C <sub>min</sub> de simeprevir 0,86 (0,75-0,98) ↓	No es necesario ajustar la dosis.
Dolutegravir	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
<b>Antirretrovirales – inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)</b>		
Efavirenz 600 mg una vez al día	AUC de efavirenz 0,90 (0,85-0,95) ↔ C <sub>max</sub> de efavirenz 0,97 (0,89-1,06) ↔ C <sub>min</sub> de efavirenz 0,87 (0,81-0,93) ↔ AUC de simeprevir 0,29 (0,26-0,33) ↓ C <sub>max</sub> de simeprevir 0,49 (0,44-0,54) ↓ C <sub>min</sub> de simeprevir 0,09 (0,08-0,12) ↓  (inducción de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con efavirenz ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.
Rilpivirina 25 mg una vez al día	AUC de rilpivirina 1,12 (1,05-1,19) ↔ C <sub>max</sub> de rilpivirina 1,04 (0,95-1,13) ↔ C <sub>min</sub> de rilpivirina 1,25 (1,15-1,35) ↑ AUC de simeprevir 1,06 (0,94-1,19) ↔ C <sub>max</sub> de simeprevir 1,16 (0,97-1,26) ↑ C <sub>min</sub> de simeprevir 0,95 (0,83-1,11) ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Otros ITINN (Delavirdina, Etravirina, Nevirapina)	No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inducción [etravirina o nevirapina] o inhibición [delavirdina] de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con delavirdina, etravirina o nevirapina.
<b>Antirretrovirales – inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN)</b>		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	AUC de tenofovir 1,18 (1,13-1,24) ↔ C <sub>max</sub> de tenofovir 1,19 (1,10-1,30) ↑ C <sub>min</sub> de tenofovir 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC de simeprevir 0,86 (0,76-0,98) ↓ C <sub>max</sub> de simeprevir 0,85 (0,73-0,99) ↓ C <sub>min</sub> de simeprevir 0,93 (0,78-1,11) ↓	No es necesario ajustar la dosis.
Otros ITIAN (Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Zidovudina)	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.

<b>Antirretrovirales – inhibidores de la proteasa (IP)</b>		
Darunavir/ritonavir <sup>4</sup> 800/100 mg una vez al día	AUC de darunavir 1,18 (1,11-1,25) ↑ C <sub>max</sub> de darunavir 1,04 (0,99-1,10) ↔ C <sub>min</sub> de darunavir 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC de ritonavir 1,32 (1,25-1,40) ↑ C <sub>max</sub> de ritonavir 1,23 (1,14-1,32) ↑ C <sub>min</sub> de ritonavir 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC de simeprevir 2,59 (2,15-3,11) ↑* C <sub>max</sub> de simeprevir 1,79 (1,55-2,06) ↑* C <sub>min</sub> de simeprevir 4,58 (3,54-5,92) ↑*  * darunavir/ritonavir + 50 mg de simeprevir comparados con 150 mg de simeprevir solo.  (inhibición potente de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con darunavir/ritonavir.
Ritonavir <sup>1</sup> 100 mg dos veces al día	AUC de simeprevir 7,18 (5,63-9,15) ↑ C <sub>max</sub> de simeprevir 4,70 (3,84-5,76) ↑ C <sub>min</sub> de simeprevir 14,35 (10,29-20,01) ↑  (inhibición potente de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con ritonavir.
Otros IP del VIH potenciados o no con ritonavir (Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inducción o inhibición de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con ningún IP del VIH, con o sin ritonavir.
Medicamentos que contienen cobicistat	No estudiado. Se prevén aumentos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.  (inhibición potente de la enzima CYP3A4)	No se recomienda administrar de forma conjunta OLYSIO con medicamentos que contengan cobicistat.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Rosuvastatina 10 mg	AUC de rosuvastatina 2,81 (2,34-3,37) ↑ C <sub>max</sub> de rosuvastatina 3,17 (2,57-3,91) ↑ C <sub>min</sub> de rosuvastatina no estudiada  (inhibición del transportador OATP1B1/3, BCRP)	Ajustar cuidadosamente la dosis de rosuvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO.
Pitavastatina Pravastatina	No estudiado. Se prevén aumentos de las concentraciones plasmáticas de pitavastatina y pravastatina.  (inhibición del transportador OATP1B1/3)	Ajustar cuidadosamente la dosis de pitavastatina y pravastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administren de forma conjunta con OLYSIO.

Atorvastatina 40 mg	AUC de atorvastatina 2,12 (1,72-2,62) ↑ C <sub>max</sub> de atorvastatina 1,70 (1,42-2,04) ↑ C <sub>min</sub> de atorvastatina no estudiada AUC de 2-OH-atorvastatina 2,29 (2,08-2,52) ↑ C <sub>max</sub> de 2-OH-atorvastatina 1,98 (1,70-2,31) ↑ C <sub>min</sub> de 2-OH-atorvastatina no estudiada  (inhibición del transportador OATP1B1/3 y/o de la enzima CYP3A4)  Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición de OATP1B1 por atorvastatina.	Ajustar cuidadosamente la dosis de atorvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO.
Simvastatina 40 mg	AUC de simvastatina 1,51 (1,32-1,73) ↑ C <sub>max</sub> de simvastatina 1,46 (1,17-1,82) ↑ C <sub>min</sub> de simvastatina no estudiada AUC de simvastatina ácida 1,88 (1,63-2,17) ↑ C <sub>max</sub> de simvastatina ácida 3,03 (2,49-3,69) ↑ C <sub>min</sub> de simvastatina ácida no estudiada  (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4)	Ajustar cuidadosamente la dosis de simvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO.
Lovastatina	No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina.  (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4)	Ajustar con cuidado la dosis de lovastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO.
Fluvastatina	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
<b>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</b>		
Etinilestradiol y noretindrona 0,035 mg una vez al día/ 1 mg una vez al día	AUC de etinilestradiol 1,12 (1,05-1,20) ↔ C <sub>max</sub> de etinilestradiol 1,18 (1,09-1,27) ↑ C <sub>min</sub> de etinilestradiol 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC de noretindrona 1,15 (1,08-1,22) ↔ C <sub>max</sub> de noretindrona 1,06 (0,99-1,14) ↔ C <sub>min</sub> de noretindrona 1,24 (1,13-1,35) ↑	No es necesario ajustar la dosis.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina 100 mg  dosis individualizada para cada paciente <sup>5</sup>	AUC de ciclosporina 1,19 (1,13-1,26) ↑ C <sub>max</sub> de ciclosporina 1,16 (1,07-1,26) ↑ C <sub>min</sub> de ciclosporina no estudiada AUC de simeprevir 5,68 (3,58-9,00) ↑ <sup>6</sup> C <sub>max</sub> de simeprevir 4,53 (3,05-6,74) ↑ <sup>6</sup> C <sub>min</sub> de simeprevir no estudiada <sup>6</sup>  (inhibición de OATP1B1/3, Gp-P y CYP3A por ciclosporina)	No se recomienda administrar conjuntamente OLYSIO con ciclosporina.

Tacrolimus 2 mg  dosis individualizada para cada paciente <sup>5</sup>	AUC de tacrolimus 0,83 (0,59-1,16) ↓ C <sub>max</sub> de tacrolimus 0,76 (0,65-0,90) ↓ C <sub>min</sub> de tacrolimus no estudiada AUC de simeprevir 1,90 (1,37-2,63) ↑ <sup>7</sup> C <sub>max</sub> de simeprevir 1,85 (1,40-2,46) ↑ <sup>7</sup> C <sub>min</sub> de simeprevir no estudiada <sup>7</sup>  (inhibición de OATP1B1 por tacrolimus)	No es necesario ajustar la dosis a ninguno de los medicamentos cuando OLYSIO se administra de forma conjunta con tacrolimus. Se recomienda monitorizar las concentraciones de tacrolimus en sangre.
Sirolimus	No estudiado. Se pueden producir ligeros aumentos o descensos de las concentraciones plasmáticas de sirolimus.	Se recomienda monitorizar las concentraciones de sirolimus en sangre.

#### ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

Metadona <sup>8</sup> 30-150 mg una vez al día, dosis individualizada	AUC de R(-) metadona 0,99 (0,91-1,09) ↔ C <sub>max</sub> de R(-) metadona 1,03 (0,97-1,09) ↔ C <sub>min</sub> de R(-) metadona 1,02 (0,93-1,12) ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Buprenorfina Naloxona	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.

#### INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5

Sildenafil Tadalafil Vardenafilo	No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de los inhibidores de la PDE-5.  (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal)  Pueden ocurrir ligeros aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición leve de OATP1B1 por sildenafil.	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra OLYSIO de forma conjunta con dosis de sildenafil, vardenafilo o tadalafil indicadas para el tratamiento de la disfunción eréctil.  Se puede precisar ajuste de la dosis de inhibidor de la PDE-5 cuando se administre OLYSIO de forma conjunta con sildenafil o tadalafil administrados de forma crónica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Hay que considerar el uso de la dosis inicial mínima del inhibidor de la PDE-5, con aumento según necesidades y monitorización clínica según proceda.
--	--	--



<b>SEDANTES/ANSIOLÍTICOS</b>		
Midazolam <i>Oral:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenoso:</i> 0,025 mg/kg	<i>Oral:</i> AUC de midazolam 1,45 (1,35-1,57) ↑ C <sub>max</sub> de midazolam 1,31 (1,19-1,45) ↑ C <sub>min</sub> de midazolam no estudiada  <i>Intravenoso:</i> AUC de midazolam 1,10 (0,95-1,26) ↑ C <sub>max</sub> de midazolam 0,78 (0,52-1,17) ↓ C <sub>min</sub> de midazolam no estudiada  (inhibición ligera de la enzima CYP3A4 intestinal)	Las concentraciones plasmáticas de midazolam no se alteran cuando se administra por vía intravenosa ya que simeprevir no inhibe la CYP3A4 hepática. Se requiere precaución cuando este medicamento con un índice terapéutico estrecho se administre de forma conjunta con OLYSIO por vía oral.
Triazolam (oral)	No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de triazolam.  (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal)	Se requiere precaución cuando se administre de forma conjunta este medicamento con un índice terapéutico estrecho junto con OLYSIO por vía oral.
<b>ESTIMULANTES</b>		
Metilfenidato	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.

El sentido de la flecha (↑ = aumento, ↓ = descenso, ↔ = sin cambios) que aparece junto a cada parámetro farmacocinético depende de si el intervalo de confianza al 90% del cociente de medias geométricas está dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del intervalo 0,80-1,25.

- 1 Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis de simeprevir superior a la recomendada, valorando el efecto máximo sobre el fármaco coadministrado. La posología recomendada es aplicable a la dosis recomendada de simeprevir de 150 mg una vez al día.
  - 2 La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un estudio de farmacocinética, fase 2, en 20 pacientes infectados por el VHC.
  - 3 Comparación basada en controles históricos. La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un subestudio farmacocinético dentro de un estudio fase 2 en 22 pacientes infectados por el VHC.
  - 4 La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando se administraba de forma conjunta con darunavir/ritonavir, y de 150 mg en el grupo tratado únicamente con simeprevir.
  - 5 Dosis individualizada para cada paciente a criterio del médico, según la práctica clínica local.
  - 6 Comparación basada en controles de antecedentes. Datos de un estudio fase 2 en 9 pacientes trasplantados hepáticos e infectados por el VHC.
  - 7 Comparación basada en controles de antecedentes. Datos de un estudio fase 2 en 11 pacientes trasplantados hepáticos e infectados por el VHC.
  - 8 La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un estudio farmacocinético en adultos dependientes de opioides con tratamiento de mantenimiento estable con metadona.
- \* Ketoconazol, dependiente de clasificación de ATC.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con simeprevir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos en la reproducción (ver sección 5.3). OLYSIO solamente se debe utilizar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil si el beneficio justifica el riesgo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Dado que OLYSIO se debe administrar con otros medicamentos, para el tratamiento de la HCC, las contraindicaciones y advertencias válidas para esos medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3).

Se ha demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos en las pacientes y en

las parejas femeninas de los pacientes varones. Las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con ribavirina y después de completar el tratamiento con ribavirina durante el plazo especificado en la ficha técnica de ribavirina.

#### Lactancia

Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administró a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado efectos en la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC puede afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Consulte en las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta su posible efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de simeprevir se basa en datos obtenidos de 580 pacientes infectados con el VHC genotipo 1 que recibieron simeprevir en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina (datos agrupados del estudio HPC2002 de fase 2 y de los estudios HPC3017 y HPC3018 de fase 3) y de 1.486 pacientes infectados con VHC genotipo 1 que recibieron simeprevir (o placebo) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (datos agrupados de los estudios fase 2 C205 y C206 y los estudios fase 3 C208, C216 y HPC3007).

El perfil de seguridad de simeprevir es comparable entre pacientes infectados con VHC genotipo 4 y pacientes infectados con VHC genotipo 1, tanto cuando se administra en combinación con sofosbuvir o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

#### *Simeprevir en combinación con sofosbuvir*

El perfil de seguridad de simeprevir en combinación con sofosbuvir en pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin cirrosis se basa en los datos agrupados obtenidos del estudio de fase 2 HPC2002 y de los estudios de fase 3 HPC3017 y HPC3018 incluyendo a 472 pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir sin ribavirina (155, 286 y 31 pacientes recibieron el tratamiento durante 8, 12 ó 24 semanas respectivamente) y a 108 pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir y ribavirina (54 pacientes, cada uno de los cuales recibió respectivamente el tratamiento durante 12 ó 24 semanas).

La mayoría de las reacciones adversas reportadas fueron de intensidad grado 1. Las reacciones adversas de grado 2 y 3 notificadas en pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir durante 12 semanas fueron de 3,5 % (n = 10) y 0,3 % (n = 1), respectivamente; no se notificaron reacciones adversas de grado 4. En pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir durante 24 semanas, no se notificaron reacciones adversas de grado 2 ó 3; un paciente (3,2 %) experimentó una reacción adversa de grado 4 ("elevación de bilirrubina en sangre"). No se notificaron reacciones adversas graves.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia  $\geq$  5% después de 12 ó 24 semanas de tratamiento) fueron exantema, prurito, estreñimiento y reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

Un paciente en el grupo de tratamiento de 12 semanas (0,3%) y ningún paciente en el grupo de tratamiento de 24 semanas interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

#### *Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina*

El perfil de seguridad de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC se basa en los datos agrupados de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 C205, C206, C208, C216 y HPC3007 los cuales incluyeron a 924 pacientes que recibieron 150 mg de simeprevir una vez al día durante 12 semanas y 540 pacientes recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina.

En los datos agrupados de seguridad de los estudios fase 3, la mayoría de las reacciones adversas notificadas durante 12 semanas de tratamiento con simeprevir fueron de intensidad grado 1 ó 2. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 ó 4 en el 3,1% de los pacientes que recibieron simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina, frente al 0,5% de los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina. Se notificaron reacciones adversas graves en el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir (2 acontecimientos de fotosensibilidad necesitaron hospitalización) y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina.

Durante las primeras 12 semanas de tratamiento, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron náuseas, exantema, prurito, disnea, aumento de la bilirrubina en sangre y reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

Se interrumpió la administración de simeprevir debido a reacciones adversas en el 0,9% de los pacientes que recibían simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de simeprevir en combinación con sofosbuvir o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina notificadas en pacientes adultos con infección por genotipo 1 del VHC se recogen en la tabla 5. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SCO) y por frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 5: Reacciones adversas identificadas con simeprevir en combinación con sofosbuvir o simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina<sup>1</sup>**

Sistema de Clasificación de Órganos Categoría de frecuencia:	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N = 781
	12 semanas N = 286	24 semanas N = 31	
<i>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:</i>			
Muy frecuente			disnea*
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>			
Muy frecuente			náuseas
Frecuente	estreñimiento	estreñimiento	estreñimiento
<i>Trastornos hepato biliares:</i>			
Frecuente	elevación de la bilirrubina en sangre*	elevación de la bilirrubina en sangre*	elevación de la bilirrubina en sangre*
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>			
Muy frecuente		exantema*	exantema*, prurito*
Frecuente	exantema*, prurito* reacción de fotosensibilidad *	prurito* reacción de fotosensibilidad *	reacción de fotosensibilidad*

<sup>1</sup> Simeprevir en combinación con sofosbuvir: datos agrupados de los estudios HPC2002, HPC3017 y HPC3018 (12 semanas) o estudio HPC2002 (24 semanas); simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: datos agrupados de los estudios fase 3 C208, C216 y HPC3007 (primeras 12 semanas de tratamiento).

\* ver la sección siguiente para obtener más detalles.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Exantema y prurito*

La mayoría de los episodios de exantema y prurito en pacientes tratados con simeprevir fueron de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2).

Simeprevir en combinación con sofosbuvir: entre los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento se notificaron exantema y prurito en un 8,0% y un 8,4% respectivamente, y entre los pacientes que recibieron 24 semanas de tratamiento un 12,9% y 3,2% respectivamente (todos los grados). Se reportó exantema de grado 3 en un paciente (0,3%; del grupo de 12 semanas de tratamiento) que dió lugar a la interrupción del tratamiento; ninguno de los pacientes experimentaron exantema de grado 4. Ninguno de los pacientes experimentaron prurito de grado 3 ó 4; ninguno de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a prurito.

En el estudio HPC2002, el exantema (como término agrupado) fue notificado en un 10,7% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina frente al 20,4% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó exantema y prurito en el 21,8% y 21,9% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 16,6% y el 14,6% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). El 0,5% y el 0,1% de los pacientes tratados con simeprevir sufrieron exantema o prurito de grado 3, respectivamente. El 0,8% y el 0,1% de los pacientes tratados con simeprevir, interrumpieron el tratamiento con simeprevir debido a exantema o prurito, en comparación con el 0,3% y el 0% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

### *Elevación de la bilirrubina en sangre*

Se han notificado aumentos de bilirrubina directa e indirecta en pacientes tratados con simeprevir tratándose en su mayoría de eventos de intensidad leve o moderada. En general, estas elevaciones de bilirrubina no se asocian a un aumento de las transaminasas hepáticas y los niveles de bilirrubina se normalizan al finalizar el tratamiento.

Simeprevir en combinación con sofosbuvir: se ha notificado “elevación de la bilirrubina en sangre” en el 1,0% de los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento comparado con el 3,2% en pacientes que recibieron 24 semanas de tratamiento (todos los grados). “Elevación de la bilirrubina en sangre” de grado 2 fue notificado en un paciente (0,3%) que recibió 12 semanas de tratamiento. No se han notificado casos de grado 3. Un único paciente (3,2%) que recibió 24 semanas de tratamiento experimentó una “elevación de bilirrubina en sangre” de grado 4. Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a “elevación de bilirrubina en sangre”.

En el estudio HPC2002, no se notificó un incremento de bilirrubina en ninguno de los pacientes (0%) que recibieron tratamiento durante 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina frente al 9,3% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó “elevación de la bilirrubina en sangre” en el 7,4% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo, (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). En el 2% y el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir se notificó “elevación de la bilirrubina en sangre” de grado 3 ó 4, respectivamente (datos agrupados de los estudios fase 3). La interrupción de simeprevir debido a “elevación de la bilirrubina en sangre” fue rara (0,1%; n = 1).

### *Reacciones de fotosensibilidad*

Simeprevir en combinación con sofosbuvir: se notificaron reacciones de fotosensibilidad (todos los grados) en un 3,1% de los pacientes tratados con simeprevir durante 12 semanas en comparación con el 6,5% de pacientes que recibieron tratamiento durante 24 semanas. La mayoría de las reacciones de

fotosensibilidad fueron de gravedad leve (grado 1); se notificaron reacciones de fotosensibilidad de grado 2 en dos pacientes (0,7%) que recibieron 12 semanas de tratamiento. No se notificaron reacciones de fotosensibilidad de grado 3 ó 4 y ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones de fotosensibilidad.

En el estudio HPC2002, se reportaron reacciones de fotosensibilidad (término agrupado) en un 7,1% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina frente un 5,6% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificaron reacciones de fotosensibilidad en el 4,7% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo, (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad en pacientes tratados con simeprevir fueron de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2); el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir sufrieron reacciones graves que provocaron hospitalizaciones (ver sección 4.4).

#### *Disnea*

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó disnea en el 11,8% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 7,6% de los pacientes tratados con placebo (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). Solamente se notificaron acontecimientos de grado 1 y 2 y no hubo acontecimientos que provocaran una interrupción de ninguno de los medicamentos del estudio. En los pacientes con edad > 45 años, se notificó disnea en el 16,4% en los pacientes tratados con simeprevir en comparación con el 9,1% de los pacientes tratados con placebo (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3).

#### *Arritmias cardíacas*

Se han observado casos de bradicardia cuando OLYSIC se utiliza en combinación con sofosbuvir junto con amiodarona (ver las secciones 4.4 y 4.5).

#### Alteraciones de laboratorio

##### *Simeprevir en combinación con sofosbuvir*

Se han observado alteraciones en los parámetros de laboratorio en la amilasa y lipasa en pacientes tratados con simeprevir en combinación con sofosbuvir (tabla 6). Las elevaciones en la amilasa y lipasa fueron transitorias y en su mayoría de intensidad leve o moderada. Las elevaciones en la amilasa y lipasa no se asociaron con pancreatitis.

**Tabla 6: Alteraciones en los parámetros de laboratorio en la amilasa y lipasa en pacientes que reciben 12 ó 24 semanas de simeprevir en combinación con sofosbuvir (12 semanas: estudios agrupados HPC2002, HPC3017 y HPC3018; 24 semanas: estudio HPC2002)**

Parámetros de laboratorio	Intervalo de toxicidad de la OMS <sup>1</sup>	12 semanas simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 semanas simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
<b>Bioquímica</b>			
<b>Amilasa</b>			
Grado 1	$\geq 1,1$ a $\leq 1,5$ x LSN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Grado 2	$> 1,5$ a $\leq 2,0$ x LSN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Grado 3	$> 2,0$ a $\leq 5,0$ x LSN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
<b>Lipasa</b>			
Grado 1	$\geq 1,1$ a $\leq 1,5$ x LSN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Grado 2	$> 1,5$ a $\leq 3,0$ x LSN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Grado 3	$> 3,0$ a $\leq 5,0$ x LSN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Grado 4	$> 5,0$ x LSN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

<sup>1</sup> Peores grados de toxicidad según la OMS del 1 al 4  
LSN = Límite Superior Normal

#### *Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina*

No hubo diferencias en la hemoglobina, los neutrófilos o las plaquetas entre los dos grupos de tratamiento. Las alteraciones en los parámetros de laboratorio aparecidas con el tratamiento que se observaron con mayor incidencia en los pacientes tratados con simeprevir que en los tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7: Alteraciones en los parámetros de laboratorio aparecidas con el tratamiento observadas con mayor incidencia en los pacientes que reciben simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (datos agrupados de los estudios fase 3 C208, C216 y HPC3007; primeras 12 semanas de tratamiento)**

Parámetro analítico	Intervalo de toxicidad de la OMS <sup>1</sup>	simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N = 781 n (%)
Bioquímica		
Fosfatasa alcalina		
Grado 1	≥ 1,25 a ≤ 2,50 x LSN	26 (3,3%)
Grado 2	> 2,50 a ≤ 5,00 x LSN	1 (0,1%)
Hiperbilirrubinemia		
Grado 1	≥ 1,1 a ≤ 1,5 x LSN	208 (26,7%)
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,5 x LSN	143 (18,3%)
Grado 3	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	32 (4,1%)
Grado 4	> 5,0 x LSN	3 (0,4%)

<sup>1</sup> Peores grados de toxicidad según la OMS del 1 al 4  
LSN = Límite Superior Normal

#### Otras poblaciones especiales

##### *Pacientes coinfectados con el VIH-1*

El perfil de seguridad de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con y sin coinfección por el VIH-1.

##### *Pacientes asiáticos*

El perfil de seguridad de OLYSIO 150 mg en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en un estudio fase 3 llevado a cabo en pacientes Asiáticos en China y Corea del Sur es comparable a la de los pacientes no Asiáticos de los estudios globales fase 3, excepto por la alta frecuencia de acontecimientos tipo "aumento de bilirrubina en sangre" (ver tabla 8).

**Tabla 8: Acontecimientos tipo 'Aumento de bilirrubina en sangre' observados en pacientes Asiáticos del estudio fase 3 HPC3005 versus los acontecimientos observados en los estudios agregados fase 3 C208, C216 y HPC3007 que reciben simeprevir o placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (primeras 12 semanas de tratamiento)**

Aumento de bilirrubina en sangre	Estudio fase 3 en pacientes Asiáticos		Estudios fase 3 agregados	
	simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N = 152 n (%)	placebo + peginterferón alfa + ribavirina N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N = 781 n (%)	placebo + peginterferón alfa + ribavirina N = 397 n (%)
Todos los grados	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Grado 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)

Interrupciones relacionadas	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)
-----------------------------	----------	--------	----------	--------

Durante la administración de simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina, las elevaciones de la bilirrubina directa e indirecta no estaban en general asociadas con elevaciones en las transaminasas hepáticas y se normalizaron después de finalizar el tratamiento.

#### *Insuficiencia hepática*

La exposición de simeprevir es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Se ha observado una tendencia a una mayor incidencia de la elevación de los niveles de bilirrubina con el aumento de los niveles de simeprevir en plasma. Estos aumentos en los niveles de bilirrubina no estaban asociados con ningún hallazgo adverso de seguridad en el hígado. Sin embargo, las notificaciones de descompensación hepática e insuficiencia hepática durante la terapia de combinación con OLYSIO se han recibido pos-comercialización (ver sección 4.4). Se ha notificado una mayor incidencia de anemia en pacientes con fibrosis avanzada que reciben simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis de simeprevir en humanos es limitada. En adultos sanos que recibieron dosis únicas de hasta 600 mg o dosis una vez al día de hasta 400 mg durante 5 días, y en los pacientes adultos infectados con el VHC que recibieron 200 mg una vez al día durante 4 semanas, las reacciones adversas eran congruentes con las observadas en los estudios clínicos con la dosis recomendada (ver sección 4.8).

No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de OLYSIO. En caso de sobredosis de OLYSIO se recomienda recurrir a las medidas de apoyo habituales y observar el estado clínico del paciente.

Simeprevir se une ampliamente a las proteínas, por lo que no es probable que la diálisis cause una eliminación importante de simeprevir (ver sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: J05AE14

#### Mecanismo de acción

Simeprevir es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la replicación del virus. En un análisis bioquímico, simeprevir inhibió la actividad proteolítica de las proteasas NS3/4A del VHC recombinante de genotipo 1a y 1b, con medianas de los valores de  $K_i$  de 0,5 nM y 1,4 nM, respectivamente.

#### Actividad antiviral *in vitro*

Las medianas de los valores de la  $CE_{50}$  y la  $CE_{90}$  frente a un replicón del genotipo 1b del VHC fueron 9,4 nM (7,05 ng/ml) y 19 nM (14,25 ng/ml), respectivamente. Los replicones quiméricos portadores de secuencias NS3 derivadas de pacientes con genotipos 1a y 1b no tratados previamente (*naïve*) con IP mostraron un cambio en el incremento de la mediana (*fold change*, FC) de los valores de  $CE_{50}$  de simeprevir de 1,4 (N = 78) y 0,4 (N = 59) en comparación con el replicón del genotipo 1b de

referencia, respectivamente. En muestras aisladas de genotipos 1a y 1b con polimorfismo basal Q80K se observó un cambio en el incremento de las medianas de los valores de la CE<sub>50</sub> para simeprevir de 11 (N = 33) y 8,4 (N = 2), respectivamente. Los valores del cambio en el incremento de las medianas de simeprevir frente a genotipos basales 2 y 3 aislados fueron 25 (N = 4), 1.014 (N = 2), respectivamente. La mediana de los valores FC de simeprevir frente a valores basales aislados de genotipo 4a, genotipo 4d y genotipo 4otros fue 0,5 (N = 38); 0,4(N = 24) y 0,8 (N = 29), respectivamente. La presencia de suero humano al 50% reducía la actividad de simeprevir sobre el replicón en 2,4 veces. La combinación *in vitro* de simeprevir con interferón, ribavirina o inhibidores de NS5A o NS5B generaba efectos aditivos o sinérgicos.

#### Actividad antiviral *in vivo*

Los datos de monoterapia a corto plazo de simeprevir de los estudios C201 (genotipo 1) y C202 (genotipo 2, 3, 4, 5 y 6) en los pacientes que recibieron dosis de simeprevir de 200 mg una vez al día durante 7 días se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9: Actividad antiviral de simeprevir 200 mg en monoterapia (estudios C201 y C202)**

Genotipo	Cambio medio (DE) en el ARN de VHC en el día 7/8 (log <sub>10</sub> UI/ml)
Genotipo 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotipo 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotipo 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotipo 4 (N = 8)	-3,52 (0,45)
Genotipo 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotipo 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Resistencia

##### *Resistencia en cultivo celular*

La resistencia a simeprevir se caracterizó en células que contenían replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC. El noventa y seis por ciento de los replicones del genotipo 1 seleccionados de simeprevir portaron una o múltiples sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 155, 156 y/ó 168 de la proteasa NS3, siendo las sustituciones en la posición D168 de NS3 las observadas con más frecuencia (78%). Se evaluó además la resistencia a simeprevir en ensayos de replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC utilizando mutantes dirigidos al sitio y replicones quiméricos portadores de secuencias NS3 procedentes de aislados clínicos. Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 122, 155, 156 y 168 de NS3 redujeron *in vitro* la actividad de simeprevir. Sustituciones como D168V o A, y R155K se asocian normalmente con grandes reducciones en la susceptibilidad a simeprevir *in vitro* (FC de la CE<sub>50</sub> > 50), mientras que otras sustituciones como Q80K o R, S122R, y D168E mostraron *in vitro* una resistencia de bajo grado (FC de la CE<sub>50</sub> de entre 2 y 50). Otras sustituciones, como Q80G o L, S122G, N o T no redujeron la actividad de simeprevir (FC de la CE<sub>50</sub> ≤ 2). Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y/ó 168 de NS3, asociadas *in vitro* con resistencia de bajo grado a simeprevir cuando aparecen solas, reducían la actividad de simeprevir en más de 50 veces cuando están presentes simultáneamente.

##### *Resistencia en los ensayos clínicos*

En un análisis agrupado de pacientes tratados con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina que no lograron respuesta viral sostenida (RVS) en los estudios clínicos controlados de fase 2 y 3 (estudios C205, C206, C208, C216, HPC3007), se observó la aparición de sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y/ó 168 de NS3 en 180 de 197 (91%) pacientes. Las sustituciones D168V y R155K, solas o combinadas con otras mutaciones en estas posiciones, fueron las que aparecieron con más frecuencia (tabla 10). Se ha observado como la mayoría de estas sustituciones surgidas reducen la actividad de simeprevir contra el VHC en análisis de replicones en cultivo celular.



Se observaron patrones específicos de subtipos del genotipo 1 del VHC de las sustituciones de aminoácidos aparecidos con el tratamiento de simeprevir en los pacientes que no conseguían RVS. Los pacientes con el genotipo 1a del VHC mostraban de modo predominante la aparición de R155K, sola o combinada con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122 y/o 168 de NS3, mientras que en los pacientes con el genotipo 1b del VHC aparecía con mayor frecuencia la sustitución D168V (tabla 10). En los pacientes con el genotipo 1a del VHC con una sustitución del aminoácido Q80K basal se observó la aparición más frecuentemente de una sustitución R155K en el momento del fracaso.

**Tabla 10: Sustituciones de aminoácidos aparecidas con el tratamiento en estudios fase 2 y 3 agrupados: pacientes que no alcanzaron RVS con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina**

Sustituciones de aminoácidos aparecidas en NS3	Todos los genotipos de VHC N = 197 % (n)	Genotipo 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Genotipo 1b <sup>2</sup> N = 81 % (n)
Cualquier sustitución en la posición 43, 80, 122, 155, 156 ó 168 de NS3 <sup>2</sup>	91,4% (180)	94,8% (110)	85,1% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X <sup>4</sup>	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X <sup>4</sup>	9,1% (18)	2,9% (5)	3,7% (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Menos del 10%	Menos del 10%	Menos del 10%

<sup>1</sup> Puede incluir algunos pacientes con genotipos del VHC distintos de 1a/1b.

<sup>2</sup> Sola o combinada con otras sustituciones (incluye mezclas).

<sup>3</sup> Sólo se observaron sustituciones en combinaciones con otras sustituciones surgidas en una o más de las posiciones 80, 122, 155 y/o 168 de NS3.

<sup>4</sup> Los pacientes con estas combinaciones se incluyen también en otras filas que describen las sustituciones individuales. "X" representa varios aminoácidos. Se observaron otras mutaciones dobles o triples con menor frecuencia.

<sup>5</sup> Dos pacientes tenían una sola variante asociada a resistencia I170T.

Nota, las sustituciones en las posiciones 43 y 156 de NS3 asociadas con reducción de la actividad de simeprevir *in vitro* no se observaron en el momento del fracaso.

En el estudio HPC3011 que analizó pacientes infectados con genotipo 4 del VHC, 28 de los 32 pacientes (88%) que no alcanzaron RVS tenían variantes asociadas a resistencia en las posiciones 80, 122, 155, 156 y/o 168 de NS3 (principalmente sustituciones en la posición 168; 24 de los 32 pacientes [75%]), semejantes a las variantes asociadas a resistencia observadas en los pacientes infectados con genotipo 1.

La mayoría de los pacientes infectados con VHC genotipo 1 tratados con simeprevir en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) durante 12 ó 24 semanas que no alcanzaron RVS debido a razones virológicas y con datos de secuenciación disponibles, contaban con variantes asociadas a resistencia en las posiciones 168 y/o R155K de NS3: 5 de cada 6 pacientes en el estudio HPC2002, 1 de cada 3 pacientes en el estudio HPC3017 y 11 de cada 13 pacientes en el estudio HPC3018. Las variantes asociadas a resistencia de NS3 fueron similares a aquellas observadas en pacientes que no alcanzaron RVS tras el tratamiento con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. No se observaron variantes asociadas a resistencia de NS5B asociadas con resistencia a sofosbuvir en pacientes que no alcanzaron RVS tras el tratamiento con simeprevir en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) durante 12 ó 24 semanas.

### *Persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia*

La persistencia de las sustituciones de aminoácidos en NS3 resistentes a simeprevir se valoró después del fracaso del tratamiento.

En el análisis agrupado de los pacientes que recibieron 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los estudios controlados de fase 2 y 3, las variantes de resistencia a simeprevir aparecidas con el tratamiento no fueron ya detectables al final de los estudios en 90 de los 180 pacientes (50%) tras una mediana de seguimiento de 28 semanas (intervalo: 0-70 semanas). En 32 de 48 pacientes (67%) en los que apareció únicamente D168V y en 34 de 66 pacientes (52%) en los que apareció únicamente R155K, las variantes asociadas a resistencias ya no se detectaban al final de los estudios.

Los datos de un estudio de seguimiento a 3 años de pacientes que no consiguieron RVS con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en un estudio de fase 2 o fase 3 previo mostraron que en el 86% (37/43) de estos pacientes las mutaciones aparecidas en el momento del fracaso en el estudio anterior ya no se detectaban tras una mediana de seguimiento de 180 semanas (intervalo: 47-230 semanas) (estudio HPC3002).

Se desconoce la repercusión clínica a largo plazo de la aparición o la persistencia de sustituciones asociadas con resistencia a simeprevir.

### *Efecto de los polimorfismos basales del VHC en la respuesta al tratamiento*

Se realizaron análisis para explorar la asociación entre las sustituciones basales de aminoácidos de NS3/4A aparecidas naturalmente (polimorfismos) y el resultado del tratamiento.

Los polimorfismos basales en las posiciones 43, 80, 122, 155, 156 y/o 168 de NS3, asociados con reducción de la actividad de simeprevir *in vitro*, fueron generalmente poco frecuentes (1,3%) en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC (n = 2.007; estudios agrupados de fase 2 y 3 con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina), a excepción de la sustitución Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a, que se ha observado en el 30% de los pacientes con genotipo 1a del VHC y en el 0,5% de los pacientes con genotipo 1b del VHC. En Europa, la prevalencia fue menor, 19% (73/377) en los pacientes con genotipo 1a del VHC y 0,3% (3/877) en los de genotipo 1b.

El polimorfismo Q80K no se observó en los pacientes infectados con genotipo 4.

La presencia basal de Q80K se asoció con tasas más bajas de RVS en los pacientes con genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (tablas 19, 21, 22).

### Resistencia cruzada

Se ha demostrado que algunas de las sustituciones de aminoácidos en NS3 aparecidas con el tratamiento detectadas en pacientes tratados con simeprevir que no alcanzaron RVS en los estudios clínicos (p. ej., R155K) reducían la actividad anti-VHC de telaprevir, boceprevir y otros IP de NS3/4A. No se ha establecido la repercusión de la exposición previa a simeprevir de los pacientes que no alcanzaban RVS en la eficacia de los regímenes de tratamiento posteriores basados en IP de la NS3/4A del VHC. No existen datos clínicos sobre la eficacia de simeprevir en pacientes con antecedentes de exposición a los IP de la NS3/4A telaprevir o boceprevir.

No se espera resistencia cruzada entre agentes antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción. Las variantes resistentes a simeprevir estudiadas seguían siendo sensibles a los inhibidores de la polimerasa nucleósidos y no nucleósidos del VHC representativos y a los inhibidores de la NS5A. Las variantes portadoras de sustituciones de aminoácidos que conferían una sensibilidad reducida a los inhibidores de la NS5A (L31F/V, Y93C/H), los inhibidores de la nucleósido polimerasa (S282T) y los inhibidores no nucleósidos de la polimerasa (C316N, M414I/L, P495A) seguían siendo sensibles a simeprevir *in vitro*.

### Eficacia y seguridad clínicas

La respuesta viral sostenida (RVS) fue el criterio principal en todos los estudios y fue definido como los niveles de ARN del VHC por debajo del límite inferior de cuantificación (LIc) detectable o indetectable a las 12 semanas (RVS12) o a las 24 semanas (RVS24) después de la finalización planeada del tratamiento (estudios C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 y HPC3011) o después de la finalización real del tratamiento (estudios HPC2014, HPC3017, HPC3018 y HPC3021) (LIc de 25 UI/ml y límite de detección de 15 UI/ml excepto en los estudios HPC2014 y HPC3021 donde el LIc y límite de detección fue 15 UI/ml).

Los pacientes tenían enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), valores de ARN del VHC de al menos 10.000 UI/ml e histopatología hepática compatible con Hepatitis C Crónica (HCC) (si está disponible).

### Simeprevir en combinación con sofosbuvir

La eficacia de simeprevir (150 mg una vez al día) como parte de un régimen libre de interferón (sofosbuvir, 400 mg una vez al día) fue evaluado en pacientes infectados con VHC genotipos 1 ó 4 que habían, o no, sido tratados previamente (siguiendo la terapia base de interferón) (tabla 11).

**Tabla 11: Estudios realizados con simeprevir + sofosbuvir: población y resumen del diseño del estudio**

Estudio <sup>1</sup>	Población	Número de pacientes que participaron en el estudio	Resumen del diseño del estudio
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fase 3)	Genotipo 1, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente <sup>2</sup> , sin cirrosis	310	8 ó 12 semanas SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; fase 3)	Genotipo 1, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente <sup>2</sup> , con cirrosis compensada	103	12 semanas SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; fase 2)	Genotipo 1, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes respondedores nulos <sup>3</sup> , con cirrosis compensada o sin cirrosis	167	12 ó 24 semanas SMV + sofosbuvir, con o sin ribavirina <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; fase 2)	Genotipo 4, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente <sup>2</sup> , con cirrosis compensada o sin cirrosis	63	<u>Pacientes sin cirrosis:</u> 8 ó 12 semanas SMV + sofosbuvir; <u>Pacientes con cirrosis:</u> 12 semanas SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; fase 3)	Genotipo 4, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente <sup>2</sup> , con cirrosis compensada o sin cirrosis	40	12 semanas SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

<sup>1</sup> Estudio abierto, aleatorizado, excepto para los estudios HPC3018 y HPC3021 los cuales fueron de un solo brazo y el estudio HPC2014 que fue parcialmente aleatorizado.

<sup>2</sup> Incluyendo recaídas, respondedores parciales y nulos a un primer tratamiento con interferón (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina.

<sup>3</sup> Tratamiento anterior con peginterferón alfa y ribavirina.

<sup>4</sup> Dosificación diaria de ribavirina basada en el peso corporal de acuerdo con la ficha técnica de ribavirina.

### Eficacia en pacientes con genotipo 1 del VHC

#### OPTIMIST-1 y OPTIMIST-2

En los estudios HPC3017 (OPTIMIST-1) y HPC3018 (OPTIMIST-2), los pacientes recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas (sólo HPC3017) ó 12 semanas (HPC3017 y HPC3018)

(ver tabla 11). Pacientes sin cirrosis fueron incluidos en el estudio HPC3017, pacientes con cirrosis fueron incluidos en el estudio HPC3018 (tabla 12).

**Tabla 12: Características demográficas y basales (estudios HPC3017 y HPC3018)**

	<b>HPC3017</b> N = 310	<b>HPC3018</b> N = 103
<b>Edad (años)</b>		
mediana (rango)	56 (19-70)	58 (29-69)
% por encima de los 65 años	6%	6%
<b>Género masculino</b>		
	55%	81%
<b>Raza</b>		
Blanca	80%	81%
Negra/Afroamericana	18%	19%
<b>Hispanos</b>		
	16%	16%
<b>IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup></b>		
	34%	40%
<b>Mediana basal de los niveles de ARN VHC (log<sub>10</sub> UI/ml)</b>		
	6,8	6,8
<b>Presencia de cirrosis</b>		
no cirrosis	100%	0%
con cirrosis	0%	100%
<b>Tratamiento previo</b>		
No tratados previamente	70%	49%
Tratados previamente <sup>1</sup>	30%	51%
<b>Genotipo <i>IL28B</i></b>		
CC	27%	28%
no-CC	73%	72%
<b>Geno/subtipo VHC y presencia basal del polimorfismo Q80K en VHC genotipo 1a</b>		
VHC genotipo 1a	75%	70%
con Q80K	41%	47%
VHC genotipo 1b	25%	30%

<sup>1</sup> Incluyendo recaídas, respondedores parciales y los tratados anteriormente con interferón (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina.

La tasa de RVS12 para pacientes sin cirrosis que recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas fue 83% (128/155); todos los pacientes que no alcanzaron RVS12 tuvieron recaída viral (17%; 27/155). La tasa de respuesta en pacientes con o sin cirrosis que recibieron tratamiento con simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas se muestra en la tabla 13.

**Tabla 13: Resultados del tratamiento en pacientes con infección por genotipo 1 del VHC que recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas (estudios HPC3017 y HPC3018)**

<b>Resultados del tratamiento</b>	<b>Pacientes sin cirrosis</b> N = 155 % (n/N)	<b>Pacientes con cirrosis</b> N = 103 % (n/N)
<b>RVS12</b>	97% (150/155) <sup>1</sup>	83% (86/103) <sup>1</sup>
<b>Resultado de pacientes sin RVS12</b>		
Fallo durante el tratamiento <sup>2</sup>	0% (0/155)	3% (3/103)
Recaída viral <sup>3</sup>	3% (4/154)	13% (13/99)
<b>Tasa de RVS12 para los subgrupos seleccionados</b>		
<b>Tratamiento anterior</b>		
No tratados previamente	97% (112/115)	88% (44/50)
Tratados previamente <sup>4</sup>	95% (38/40)	79% (42/53)
<b>Geno/subtipo VHC y presencia basal de polimorfismo Q80K en genotipo 1a VHC</b>		

Genotipo 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
con Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
sin Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotipo 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

- <sup>1</sup> Superior versus la tasa de control histórica (tasa de RVS histórica de tratamientos combinados aprobados o de antivirales de acción directa con peginterferón alfa y ribavirina).
- <sup>2</sup> De los 3 pacientes con fracaso durante el tratamiento, 2 de ellos experimentaron rebrote viral y un paciente interrumpió el tratamiento antes debido a un efecto adverso.
- <sup>3</sup> Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable (o sin confirmar que son detectables) al finalizar el tratamiento real.
- <sup>4</sup> Incluye recaída, con respuesta parcial y nula al tratamiento previo con interferón (pegilado y no pegilado) con o sin ribavirina.

## COSMOS

En el estudio HPC2002 (COSMOS), pacientes que habían experimentado una respuesta nula previa y tenían una fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR o pacientes no tratados previamente (*naïve*) o que habían experimentado una respuesta nula previa y con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y con enfermedad hepática compensada recibieron simeprevir + sofosbuvir, con o sin ribavirina, durante 12 ó 24 semanas (ver tabla 11). Los 167 pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 57 años (rango de 27 a 70 años; con un 5% por encima de 65 años); 64% eran varones, 81% raza caucásica, 19% negros o afroamericanos y un 21% Hispánicos; el 37% tenían un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; la mediana de ARN del VHC basal fue de 6,7 log<sub>10</sub> UI/ml; el 75% no tenían cirrosis (escala METAVIR F0-3) y el 25% tenían cirrosis (escala METAVIR F4); el 78% tenía genotipo 1a del VHC de los cuales el 45% tenían polimorfismo basal Q80K, y el 22% tenía genotipo 1b del VHC; el 86% no tenían genotipo CC de *IL28B* (CT o TT); el 76% fueron respondedores nulos previos a peginterferón alfa y ribavirina, y el 24% eran pacientes no tratados previamente (*naïve*).

La tabla 14 muestra las tasas de respuesta para los pacientes sin cirrosis (escala METAVIR F0-3) que recibieron 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir con o sin ribavirina; la ampliación del tratamiento a 24 semanas no aumentó la tasa de respuesta en comparación con 12 semanas de tratamiento. No afectaron al resultado final del tratamiento ni el uso de ribavirina ni la presencia de tratamiento previo (pacientes no tratados previamente (*naïve*) y respondedores nulos previos). En general la tasa RVS12 fue similar en pacientes que recibieron simeprevir + sofosbuvir con o sin ribavirina. La tasa de respuesta para pacientes con cirrosis (escala METAVIR F4) que recibieron 12 ó 24 semanas de simeprevir + sofosbuvir se muestra en la tabla 15.

**Tabla 14: Resultado del tratamiento en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC sin cirrosis que reciben 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir, con o sin ribavirina (estudio HPC2002)**

Resultado del tratamiento	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 43 % (n/N)
<b>RVS12</b>	95% (20/21)	95% (41/43)
<b>Resultado de los pacientes sin RVS12</b>		
Fracaso durante el tratamiento	0% (0/21)	0% (0/43)
Recidiva viral <sup>1</sup>	5% (1/21)	5% (2/43)

- <sup>1</sup> La recidiva viral se calculó como la proporción de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con al menos una prueba de seguimiento del ARN del VHC.

**Tabla 15: Resultado del tratamiento en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con cirrosis que reciben 12 ó 24 semanas simeprevir + sofosbuvir, con o sin ribavirina (estudio HPC2002)**

Resultado del tratamiento	12 semanas		24 semanas	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 13 % (n/N)
<b>RVS12</b>	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
<b>Resultado de los pacientes sin RVS12</b>				
Fracaso durante el tratamiento <sup>1</sup>	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Recidiva viral <sup>2</sup>	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

<sup>1</sup> Un único paciente con fracaso previo a tratamiento interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso.

<sup>2</sup> Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con al menos un seguimiento de valoración del ARN del VHC.

#### *Eficacia en adultos con infección por el genotipo 4 del VHC*

En el estudio HPC2014 (OSIRIS), los pacientes recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas (pacientes sin cirrosis) o durante 12 semanas (pacientes con o sin cirrosis) (ver tabla 11). Los 63 pacientes que participaron tenían una edad mediana de 51 años (rango de 24 a 68 años; con un 2% por encima de 65 años); el 54% eran varones; el 43% tenían un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; la mediana de ARN del VHC basal fue 6,01 log<sub>10</sub> UI/ml; el 37% tenía cirrosis; el 30% tenían genotipo 4a del VHC y un 56% tenían genotipo 4c o 4d del VHC; un 79% no tenían el genotipo CC de *IL28B* (CC o TT); un 52% no habían sido tratados previamente y un 48% habían recibido un tratamiento previo.

En el estudio HPC3021 (PLUTO), los pacientes recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas (ver tabla 11). Los 40 pacientes que participaron tenían una mediana de edad de 51 años (rango de los 29 a 69 años; con un 5% por encima de los 65 años); un 73% eran varones; un 18% tenían un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; la mediana de ARN del VHC basal fue 6,35 log<sub>10</sub> UI/ml; un 18% tenían cirrosis; un 25% tenían VHC genotipo 4a y un 73% tenían genotipo 4d del VHC; un 85% no tenían el genotipo CC de *IL28B* (CC o TT); un 33% no habían sido tratados previamente y un 68% habían recibido tratamiento previo.

La tasa global de RVS12 para pacientes sin cirrosis que recibieron 8 semanas de simeprevir + sofosbuvir fue del 75% (15/20), todos los pacientes que no alcanzaron RVS12 tuvieron una recaída viral (25%; 5/20). Todos los pacientes con o sin cirrosis que recibieron 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir alcanzaron RVS12 (tabla 16).

**Tabla 16: Resultado del tratamiento en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC que reciben 12 semanas simeprevir + sofosbuvir (estudios HPC2014 y HPC3021)**

Resultado del tratamiento	Estudio HPC2014 N = 43 % (n/N)	Estudio HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>RVS12</b>	100% (43/43)	100% (40/40)
Sin cirrosis	100% (20/20)	100% (33/33)
Con cirrosis	100% (23/23)	100% (7/7)

#### *Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina*

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina fue evaluada en pacientes infectados con el genotipo 1 ó 4 del VHC, con o sin coinfección por el VIH-1 que no habían sido tratados previamente o que habían tenido un tratamiento previo (terapia previa basada en interferón) (tablas 17 y 18).

**Tabla 17: Estudios llevados a cabo con simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina: población y resumen del diseño del estudio**

Estudio <sup>1</sup>	Población	Número de pacientes que participaron	Resumen del diseño del estudio
C208 - C216 (QUEST-1 y QUEST-2; Fase 3)	Pacientes infectados por el genotipo 1; no tratados previamente, con cirrosis compensada o sin cirrosis	785	12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 o 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>Grupo control:</u> 48 semanas placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; Fase 3)	Pacientes infectados por el genotipo 1, con recaída previa <sup>2</sup> , con cirrosis compensada o sin cirrosis	393	
C206 (ASPIRE; Fase 2)	Pacientes infectados por el genotipo 1, tratados previamente <sup>4</sup> , con cirrosis compensada o sin cirrosis	462	12, 24 ó 48 semanas SMV en combinación con 4 <sup>3</sup> semanas peg-IFN-alfa + RBV; <u>Grupo control:</u> 48 semanas placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Fase 3)	Pacientes infectados por el genotipo 1, no tratados previamente o tratados previamente <sup>4</sup> , pacientes coinfectados VHC/VIH, con cirrosis compensada o sin cirrosis	106	<u>Pacientes no tratados previamente o con recaída previa sin cirrosis:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 ó 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>Pacientes no respondedores previos (respondedor parcial o no respondedores) sin cirrosis y todos los pacientes no tratados previamente y tratados previamente con cirrosis:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Fase 3)	Pacientes infectados por el genotipo 1, no tratados previamente o tratados previamente <sup>4</sup> , con cirrosis compensada o sin cirrosis	107	<u>Pacientes no tratados previamente o con recaída previa:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 o 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>Pacientes no respondedores previos (respondedores parciales o respondedores nulos) :</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferón alfa; RBV = ribavirina (dos dosis diarias de ribavirina basada en el peso corporal, de acuerdo a la Ficha Técnica de ribavirina); SMV = simeprevir.

Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, excepto para los estudios C212 y HPC3011 que fueron abiertos y de un único brazo.

<sup>2</sup> Recaída tras una terapia previa con interferón.

<sup>3</sup> La duración general del tratamiento con peg-IFN-alfa y RBV se guió por la respuesta. La duración total planeada para el tratamiento del VHC fue de 24 semanas si se cumplían los siguientes criterios establecidos para el protocolo: ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable a la semana 4 e indetectable a la semana 12. Las reglas del tratamiento para detener el VHC se usan para garantizar que los pacientes con respuesta virológica inadecuada al tratamiento discontinúen el mismo en el momento oportuno.

<sup>4</sup> Se incluyeron pacientes con recaída, respondedores parciales o nulos al tratamiento previo con peginterferón y ribavirina.

**Tabla 18: Estudios llevados a cabo con simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina: características basales y demográficas**

	<b>Agrupado C208 y C216 N = 785</b>	<b>HPC3007 N = 393</b>	<b>C206 N = 462</b>	<b>C212<sup>1</sup> N = 106</b>	<b>HPC3011 N = 107</b>
<b>Edad (años)</b>					
mediana (intervalo)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% por encima de 65 años	2%	3%	3%	2%	5%
<b>Género masculino</b>					
	56%	66%	67%	85%	79%
<b>Raza</b>					
Caucásicos	91%	94%	93%	82%	72%
Negros/Afroamericanos	7%	3%	5%	14%	28%
Asiáticos	1%	2%	2%	1%	-
Hispanos	17%	7%	-	6%	7%
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	23%	26%	25%	12%	14%
Niveles basales ARN de VHC > 800.000 UI/ml	78%	84%	86%	86%	60%
<b>Grado de fibrosis según la escala METAVIR</b>					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
<b>Genotipo <i>IL28B</i></b>					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
<b>Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a</b>					
genotipo 1a VHC con Q80K	48%	42%	41%	82%	-
genotipo 1b del VHC	34%	31%	27%	34%	-
genotipo 4a-4d del VHC	51%	58%	58%	17%	-
	-	-	-	-	42% - 24%
<b>Historial de tratamiento previo</b>					
No tratados previamente	100%	-	-	50%	33%
Tratados previamente <sup>2</sup>					
recaída previa		100%	40%	14%	21%
respondedor parcial		-	35%	9%	9%
previo		-	25%	26%	37%
respondedor nulo					
previo					

<sup>1</sup> pacientes coinfectados con VHC/HIV.

<sup>2</sup> Tratados previamente con peginterferón y ribavirina.

*Eficacia en los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente*

En los estudios C208 (QUEST-1) y C216 (QUEST-2), los pacientes no tratados previamente (naïve) recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa + ribavirina (ver tablas 17 y 18). En el estudio C208, todos los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a; en el estudio C216, el 69% de los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a y un 31% recibieron peginterferón alfa-2b.

La tabla 19 muestra la tasa de respuesta en los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente (naïve).



**Tabla 19: Resultado del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente (datos agrupados de los estudios C208 y C216)**

Resultados del tratamiento	simeprevir + peginterferón + ribavirina N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferón + ribavirina N = 264 % (n/N)
<b>RVS12 global</b>	80% (419/521) <sup>1</sup>	50% (132/264)
<b>Resultado para pacientes sin RVS12</b>		
Fracaso durante el tratamiento	8% (42/521)	33% (87/264)
Recidiva viral <sup>2</sup>	11% (51/470)	23% (39/172)
<b>Tasas de RVS12 para los grupos seleccionados</b>		
Grado de fibrosis según la escala METAVIR		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
Genotipo <i>IL28B</i>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a		
Genotipo 1a con Q80K	75% (191/254)	47% (62/131)
sin Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
sin Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genotipo 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

<sup>1</sup> p < 0,001.

<sup>2</sup> Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real. Incluye 4 pacientes tratados con simeprevir que sufrieron recidiva después de la RVS12.

El ochenta y ocho por ciento (459/521) de los pacientes tratados con simeprevir fueron seleccionables para una duración total del tratamiento de 24 semanas; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 88%. El setenta y nueve por ciento (401/509) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 90%. La proporción de los pacientes tratados con simeprevir con ARN del VHC detectable < 25 UI/ml en la semana 4 fue del 14% (70/509); el 67% alcanzó RVS12.

En los análisis agrupados de los estudios C208 y C216, un 69% (58/84) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo basal Q80K tratados con simeprevir fueron elegidos para un tratamiento total de una duración de 24 semanas; en estos pacientes la tasa RVS12 fue del 78%. Un 65% (53/81) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo Q80K tratados con simeprevir presentaban ARN del VHC indetectable en la semana 4; en estos pacientes la tasa RVS12 fue 79%.

Las tasas de RVS12 fueron significativamente más altas en los pacientes que recibían simeprevir con peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b y ribavirina (88 y 78%, respectivamente) que en los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b y ribavirina (62 y 42%, respectivamente) (estudio C216).

#### *Eficacia en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC tratados previamente*

En el estudio HPC3007 (PROMISE), los pacientes con recaída tras tratamiento previo con interferón recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa-2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa-2a + ribavirina (ver tablas 17 y 18).

En el estudio C206 (ASPIRE), los pacientes que fracasaron al tratamiento previo de peg-IFN/RBV recibieron 12, 24 ó 48 semanas simeprevir (100 mg ó 150 mg una vez al día) en combinación con 48 semanas de peginterferón alfa -2a + ribavirina (ver tablas 17 y 18).

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

**Tabla 20: Resultados del tratamiento en pacientes tratados previamente<sup>1</sup> infectados por el genotipo 1 del VHC (estudios HPC3007 y C206)**

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

<sup>1</sup> Tratamiento previo con peginterferón y ribavirina.

<sup>2</sup> RVS: RVS12 para el estudio HPC3007 y RVS24 para el estudio C206.

<sup>3</sup> p < 0,001.

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

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

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

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

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

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

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

En el estudio C212, los pacientes coinfectados con VIH sin tratamiento previo (naïve) o con fracaso al tratamiento previo con peg-IFN/RBV recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa-2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa-2a + ribavirina (ver tablas 17 y 18). El ochenta y ocho por ciento (n = 93) de los pacientes estaban recibiendo terapia para el VIH, en su mayoría con 2ITIANs + raltegravir. La mediana del recuento de leucocitos CD4+ basal de los pacientes que recibían terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) era de 561 x 10<sup>6</sup> células/ml (intervalo: 275-1.407 x 10<sup>6</sup> células/ml).

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Eficacia en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC

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

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

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

Resultado del tratamiento	Pacientes no tratados previamente N = 35 % (n/N)	Pacientes con recidiva previa N = 22 % (n/N)	Pacientes con respuesta parcial previa N = 10 % (n/N)	Pacientes sin respuesta previa N = 40 % (n/N)
<b>RVS12</b>	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
<b>Resultado de los pacientes sin RVS12</b>				
Fracaso durante el tratamiento	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recidiva viral <sup>1</sup>	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
<b>Tasas RVS12 para los subgrupos seleccionados</b>				
Grado de fibrosis según la escala METAVIR				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
Genotipo <i>IL28B</i>				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

<sup>1</sup> Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable (o detectable sin confirmar) al finalizar el tratamiento real.

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

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

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

#### Estudio clínico que ha examinado el intervalo QT

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

#### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

#### Absorción

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

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

#### *Efecto de los alimentos en la absorción*

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

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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

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

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

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

### Eliminación

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

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

### Linealidad/no linealidad

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

### Poblaciones especiales

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

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

#### *Insuficiencia renal*

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

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

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

Simeprevir se metaboliza principalmente en el hígado.

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

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

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

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

#### *Sexo*

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

#### *Peso corporal*

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

#### *Raza*

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

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

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

#### *Pacientes coinfectados con el VIH-1*

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

#### *Población pediátrica*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

#### Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

#### Toxicología para la reproducción

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

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

#### Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

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

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)

#### Tinta de impresión negra

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.



### **6.3 Período de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

Fecha de la primera autorización: 14 Mayo 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

**ANEXO II**

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

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

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

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

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

### • Informes periódicos de seguridad (IPS)

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

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

### • Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

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

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OLYSIO 150 mg cápsulas duras  
simeprevir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

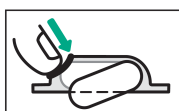
Contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 cápsulas duras  
28 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral



Presione el borde del alveolo

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

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Eliminación: Leer el prospecto.

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

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

olysio 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

Medicamento con autorización anulada



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OLYSIO 150 mg cápsulas  
simeprevir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### OLYSIO 150 mg cápsulas duras simeprevir

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

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

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

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es OLYSIO y para qué se utiliza

##### Qué es OLYSIO

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

##### Para qué se utiliza OLYSIO

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

##### Cómo actúa OLYSIO

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

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar OLYSIO

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

## **Advertencias y precauciones**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- dificultad para respirar
- mareo
- palpitaciones
- desmayo.

### Sensibilidad a la luz solar

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

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

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

### Erupción (exantema)

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

### Análisis de sangre

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

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

## Niños y adolescentes

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

## Toma de OLYSIO con otros medicamentos

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

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

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

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

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

## Embarazo, anticoncepción y lactancia

### Embarazo

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

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

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

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

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

#### Anticoncepción

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

#### Lactancia

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **OLYSIO contiene lactosa**

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

### **3. Cómo tomar OLYSIO**

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

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

#### **Cómo se tiene que tomar**

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

#### **Cómo extraer la cápsula**

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

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



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

#### **Si toma más OLYSIO del que debe**

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

#### **Si olvidó tomar OLYSIO**

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

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

#### **No deje de tomar OLYSIO**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

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

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

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

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

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

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

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

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

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

### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de OLYSIO**

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de OLYSIO**

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

### **Aspecto de OLYSIO y contenido del envase**

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Fabricante**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 71  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

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