

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OLYSIO 150 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 78,4 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule blanche en gélatine d'une longueur d'environ 22 mm, portant l'inscription « TMC435 150 » à l'encre noire.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

OLYSIO est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par OLYSIO doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HCC.

Posologie

La dose recommandée d'OLYSIO est d'une gélule de 150 mg une fois par jour, à prendre avec de la nourriture.

OLYSIO doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'HCC (voir rubrique 5.1). Lorsqu'un traitement par OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est envisagé chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a, les patients doivent être testés à la recherche du polymorphisme NS3 Q80K avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4). Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des autres médicaments qui sont utilisés en association avec OLYSIO.

Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour les associations thérapeutiques avec OLYSIO sont indiqués dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1: Durée de traitement recommandée pour l'association thérapeutique d'OLYSIO avec le sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4

Population de patients	Durée de traitement
Patients sans cirrhose	12 semaines d'OLYSIO + sofosbuvir
Patients avec cirrhose ¹	24 semaines d'OLYSIO + sofosbuvir ou 12 semaines d'OLYSIO + sofosbuvir + ribavirine ² 12 semaines d'OLYSIO + sofosbuvir (sans ribavirine) peuvent être envisagées chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de re-traitement ultérieur existent (voir rubriques 4.4 and 5.1)

¹ Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a avec cirrhose, la recherche du polymorphisme Q80K peut être envisagée avant l'initiation du traitement par OLYSIO en association au sofosbuvir (voir rubrique 4.4).

² La dose journalière de ribavirine est fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg) et administrée en deux prises séparées par voie orale avec de la nourriture ; se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Tableau 2 : Durée de traitement recommandée pour l'association thérapeutique d'OLYSIO avec le peg-interféron alfa et la ribavirine¹ chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4

Population de patients	Durée de traitement
Patients naïfs de traitement et rechuteurs à un précédent traitement ²	
avec ou sans cirrhose, qui ne sont pas co-infectés par le VIH	24 semaines ³
sans cirrhose, qui sont co-infectés par le VIH	Le traitement par OLYSIO doit être instauré en association au peg-interféron alfa + ribavirine et administré pendant 12 semaines suivies de 12 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa + ribavirine
avec cirrhose, qui sont co-infectés par le VIH	48 semaines ³
Le traitement par OLYSIO doit être instauré en association au peg-interféron alfa + ribavirine et administré pendant 12 semaines suivies de 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa + ribavirine	
Patients non-répondeurs à un précédent traitement (dont répondeurs partiels et nuls) ²	
avec ou sans cirrhose, avec ou sans co-infection par le VIH	48 semaines ³
Le traitement par OLYSIO doit être instauré en association au peg-interféron alfa + ribavirine et administré pendant 12 semaines suivies de 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa + ribavirine	

¹ Lorsqu'un traitement par OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est envisagé chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a, la recherche du polymorphisme NS3 Q80K doit être réalisée avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

² Après un précédent traitement par interféron (pégylé ou non pégylé), avec ou sans ribavirine (voir rubrique 5.1).

³ Durée de traitement recommandée sous réserve que le patient ne correspond pas aux règles d'arrêt (voir tableau 3).

Se reporter au tableau 3 concernant les règles d'arrêt de traitement en fonction des taux d'ARN du VHC aux semaines 4, 12 et 24 pour les patients traités par OLYSIO, peg-interféron alfa et ribavirine.

Arrêt du traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante OLYSIO en association au sofosbuvir

Il n'y a pas de règle d'arrêt de traitement en fonction de la réponse virologique pour l'association d'OLYSIO avec le sofosbuvir.

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

Comme il est peu probable que les patients présentant une réponse virologique insuffisante sous traitement parviennent à une réponse virologique soutenue (RVS), l'arrêt du traitement est recommandé chez ces patients. Les seuils des taux d'ARN du VHC qui conduisent à l'arrêt du traitement (c'est-à-dire les règles d'arrêt du traitement) sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Règles d'arrêt du traitement chez les patients recevant OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine ayant une réponse virologique insuffisante sous traitement

Taux d'ARN du VHC	Action
Semaine 4 du traitement : ≥ 25 UI/mL	Arrêter le traitement par OLYSIO, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 12 du traitement : ≥ 25 UI/mL ¹	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (le traitement par OLYSIO est terminé à la semaine 12)
Semaine 24 du traitement : ≥ 25 UI/mL ¹	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine

¹ Une réévaluation du taux d'ARN du VHC est recommandée en cas de taux ≥ 25 UI/mL après un taux précédemment indétectable afin de confirmer les valeurs du taux d'ARN du VHC avant l'arrêt du traitement contre le VHC.

Adaptation posologique ou interruption du traitement par OLYSIO

Afin d'éviter un échec thérapeutique, il ne faut pas réduire la dose d'OLYSIO ni interrompre le traitement. Si le traitement par OLYSIO est arrêté en raison d'effets indésirables ou d'une réponse virologique insuffisante sous traitement, il ne doit pas être réintroduit.

Adaptation posologique ou interruption des médicaments utilisés en association avec OLYSIO dans le traitement de l'HCC

Si des effets indésirables, potentiellement liés aux médicaments associés à OLYSIO pour le traitement de l'HCC, nécessitent une adaptation posologique ou une interruption du (des) médicament(s), il convient de se reporter aux instructions présentées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec OLYSIO dans le traitement de l'HCC, quelle qu'en soit la raison, OLYSIO doit également être arrêté. Lorsque la ribavirine est ajoutée à l'association OLYSIO et sofosbuvir et que la ribavirine doit être arrêtée, le traitement par OLYSIO associé au sofosbuvir sans ribavirine peut être poursuivi (voir rubrique 5.1).

Oubli de dose

Si un patient oublie une dose d'OLYSIO et s'en rend compte dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée d'OLYSIO avec de la nourriture dès que possible. Il devra ensuite prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue.

Si une dose d'OLYSIO est oubliée plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle, le patient ne devra pas prendre la dose oubliée d'OLYSIO mais devra reprendre le traitement par OLYSIO avec de la nourriture à l'heure habituelle prévue.

Populations particulières

Patients âgés (plus de 65 ans)

Les données sur la sécurité et l'efficacité d'OLYSIO chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées. Il n'y a aucune donnée sur la sécurité et l'efficacité d'OLYSIO chez les patients de plus de 75 ans. Aucune adaptation posologique d'OLYSIO n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique d'OLYSIO n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Une augmentation de l'exposition au siméprévir a été observée chez les individus présentant une insuffisance rénale sévère. OLYSIO n'a pas été étudié chez les

patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale, y compris les patients nécessitant une hémodialyse. Comme l'exposition peut être augmentée chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère, la prudence est recommandée lors de la prescription d'OLYSIO chez ces patients (voir rubrique 5.2).

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique d'OLYSIO n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A).

OLYSIO n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh de classe B ou C) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Origine ethnique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'origine ethnique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'OLYSIO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Co-infection VHC/Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)

Aucune adaptation posologique d'OLYSIO n'est nécessaire chez les patients présentant une co-infection VHC/VIH-1 (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

OLYSIO en association au sofosbuvir : les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 doivent être traités pendant la même durée que les patients infectés par le VHC seul.

OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine : les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 doivent être traités pendant la même durée que les patients infectés par le VHC seul, à l'exception des patients co-infectés cirrhotiques qui doivent recevoir 12 semaines de traitement par OLYSIO associé au peg-interféron alfa et à la ribavirine suivies de 36 semaines de traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (durée totale de traitement de 48 semaines).

Pour les interactions avec les agents antirétroviraux, se reporter aux rubriques 4.4 et 4.5.

Mode d'administration

OLYSIO doit être pris par voie orale une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). La gélule doit être avalée en entier.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En général

L'efficacité d'OLYSIO n'a pas été étudiée chez les patients avec un VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6 ; par conséquent, OLYSIO ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 5.1).

OLYSIO ne doit pas être administré en monothérapie mais doit être prescrit en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'HCC.

Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments co-prescrits avant l'instauration d'un traitement par OLYSIO. Les mises en garde et précautions d'emploi relatives à ces médicaments sont également applicables lorsqu'ils sont utilisés en association avec OLYSIO.

Il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation d'OLYSIO pour le retraitement des patients ayant échoué à un traitement à base d'inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC (voir rubriques 5.1 et 5.3).

Décompensation hépatique et insuffisance hépatique

Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, dont des cas mortels, ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine et en association au sofosbuvir. Bien qu'il soit difficile d'établir une causalité du fait de la maladie hépatique avancée sous-jacente, un risque potentiel ne peut pas être exclu.

Par conséquent, chez les patients à haut risque de décompensation hépatique ou d'insuffisance hépatique, la fonction hépatique doit être surveillée avant et, dès que cliniquement approprié, pendant le traitement par OLYSIO en association.

Insuffisance hépatique

OLYSIO n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh de classe B ou C) (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie ont été observés avec OLYSIO en association au sofosbuvir lors de la co-administration avec l'amiodarone. Le mécanisme n'est pas établi.

Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital, par conséquent l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par OLYSIO en association au sofosbuvir qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par OLYSIO en association au sofosbuvir. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradycardie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par OLYSIO en association au sofosbuvir.

Tous les patients traités par OLYSIO en association au sofosbuvir et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

Recherche d'un polymorphisme NS3 Q80K avant traitement chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a

OLYSIO en association au sofosbuvir

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a avec cirrhose, la recherche de la présence d'un polymorphisme NS3 Q80K peut être envisagée avant l'initiation du traitement par OLYSIO en association au sofosbuvir (voir rubrique 5.1).

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a sans cirrhose, l'efficacité du siméprévir en association au sofosbuvir, à la durée de traitement recommandée de 12 semaines, n'a pas été impactée par la présence du polymorphisme NS3 Q80K (voir rubrique 5.1).

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

L'efficacité du siméprévir en association au peg-interféron et à la ribavirine est réduite de façon importante chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme NS3 Q80K avant traitement comparée à l'efficacité chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a sans polymorphisme Q80K (voir rubrique 5.1).

La recherche de la présence d'un polymorphisme Q80K chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a est fortement recommandée lorsqu'un traitement par OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est envisagé. Une alternative thérapeutique doit être envisagée chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme Q80K ou lorsque le test n'est pas disponible.

Co-administration avec d'autres antiviraux à action directe contre le VHC

OLYSIO doit être co-administré avec d'autres médicaments antiviraux à action directe uniquement s'il est estimé que, d'après les données disponibles, les bénéfices sont supérieurs aux risques. Il n'existe pas de données étayant l'administration concomitante d'OLYSIO et du télaprevir ou du bocéprevir. Une résistance croisée avec ces inhibiteurs de la protéase du VHC est attendue et donc leur co-administration est déconseillée (voir aussi rubrique 4.5).

OLYSIO en association au peg-interféron alfa-2b

Dans les études cliniques, les patients randomisés dans le groupe siméprévir en association au peg-interféron alfa-2b et à la ribavirine ont obtenu des taux de RVS12 plus faibles et ont également présenté plus fréquemment un échappement virologique et une rechute virologique comparativement aux patients traités par siméprévir en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine (voir rubrique 5.1).

Grossesse et contraception

OLYSIO ne doit être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer que si le bénéfice justifie le risque. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6).

Les contre-indications et mises en garde relatives à la grossesse et à la contraception relatives aux médicaments co-administrés s'appliquent également lorsqu'ils sont utilisés en association avec OLYSIO.

La ribavirine peut provoquer des malformations congénitales et/ou un décès chez le fœtus exposé. Par conséquent, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter une grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients (voir rubrique 4.6).

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été observées avec OLYSIO en association à d'autres médicaments (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés du risque de réactions de photosensibilité et de l'importance d'utiliser des mesures de protection solaire appropriées au cours du traitement par OLYSIO. L'exposition excessive au soleil et l'utilisation d'appareils de bronzage doivent être évitées durant le traitement par OLYSIO. En cas de survenue de réactions de photosensibilité, l'arrêt du traitement par OLYSIO doit être envisagé et les patients doivent être surveillés jusqu'à disparition des symptômes.

Eruption cutanée

Des éruptions cutanées ont été observées avec OLYSIO en association à d'autres médicaments (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des éruptions cutanées légères à modérées doivent être surveillés à la recherche d'une possible aggravation de l'éruption cutanée, incluant l'apparition de signes muqueux ou de symptômes systémiques. En cas d'éruption cutanée sévère, OLYSIO et les autres médicaments utilisés en association dans le traitement de l'HCC doivent être arrêtés et le patient doit être surveillé jusqu'à la disparition des symptômes.

Examens biologiques pendant le traitement par OLYSIO, peg-interféron alfa et ribavirine

Les taux d'ARN du VHC doivent être contrôlés aux semaines 4 et 12 et dès que cliniquement approprié (voir également les recommandations relatives à la durée du traitement et aux règles d'arrêt du traitement ; rubrique 4.2). Il est recommandé d'utiliser une méthode quantitative sensible pour le suivi des taux d'ARN du VHC au cours du traitement.

Concernant les analyses biologiques à effectuer avant, pendant et après le traitement, se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peg-interféron alfa et de la ribavirine. Ceci inclut des bilans hématologique et biochimique (notamment un dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubine) ainsi que des tests de grossesse.

Interactions avec d'autres médicaments

La co-administration d'OLYSIO avec des inducteurs ou inhibiteurs modérés ou puissants du cytochrome P450 3A (CYP3A4) n'est pas recommandée car elle peut conduire respectivement à une diminution ou à une augmentation significative de l'exposition au siméprévir.

Se reporter à la rubrique 4.5 pour les informations sur les interactions avec d'autres médicaments.

Co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Patients transplantés

Sur la base des données intermédiaires d'une étude de phase 2 en cours chez des patients après transplantation hépatique infectés par le VHC, la co-administration d'OLYSIO avec la ciclosporine n'est pas recommandée car elle conduit à une augmentation significative de l'exposition au siméprévir (voir rubrique 4.5).

Excipient des gélules d'OLYSIO

Les gélules d'OLYSIO contiennent du lactose monohydraté. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments affectant l'exposition au siméprévir

La principale enzyme impliquée dans la biotransformation du siméprévir est le CYP3A4 (voir rubrique 5.2) et d'autres médicaments peuvent avoir des effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du siméprévir par l'intermédiaire du CYP3A4. La co-administration d'OLYSIO avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut augmenter significativement l'exposition plasmatique au siméprévir, alors que la co-administration avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut diminuer significativement l'exposition plasmatique au siméprévir et conduire à une perte d'efficacité (voir tableau 4). Par conséquent, la co-administration d'OLYSIO avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Le transport hépatique du siméprévir s'effectue par l'intermédiaire de l'OATP1B1/3. Les inhibiteurs de l'OATP1B1/3 tels que l'eltrombopag ou le gemfibrozil peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du siméprévir.

Médicaments affectés par l'utilisation du siméprévir

Le siméprévir inhibe légèrement l'activité du CYP1A2 et l'activité du CYP3A4 intestinal, alors qu'il ne modifie pas l'activité du CYP3A4 hépatique. La co-administration d'OLYSIO avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir tableau 4). Le siméprévir n'a pas d'effet sur les CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vivo*.

Le siméprévir inhibe les transporteurs OATP1B1/3, P-gp et BCRP. La co-administration d'OLYSIO avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs OATP1B1/3, P-gp et BCRP peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir tableau 4).

Patients traités par antivitamine K

Etant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec OLYSIO, une surveillance étroite de l'INR (International Normalized Ratio) est recommandée.

Tableau d'interactions

Les interactions établies et théoriques entre le siméprévir et certains médicaments sont décrites dans le tableau 4 (les rapports des moyennes des moindres carrés avec intervalles de confiance à 90 % (IC 90 %) sont présentés, une augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », une diminution par le

symbole « ↓ », l'absence de changement par le symbole « ↔ »). Sauf mention contraire, les études d'interactions ont été effectuées chez des adultes sains à la posologie recommandée de 150 mg de siméprévir une fois par jour.

Tableau 4 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments

Médicaments par aire thérapeutique	Effet sur les concentrations médicamenteuses Rapports des moyennes des moindres carrés (IC 90 %)	Recommandation pour la co-administration
ANALEPTIQUE		
Caféine 150 mg	caféine ASC 1,26 (1,21-1,32) ↑ caféine C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ caféine C _{min} non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine 0,25 mg	digoxine ASC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxine C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxine C _{min} non étudiée (inhibition du transporteur P-gp)	Les concentrations de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour l'adaptation de la dose de digoxine jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché.
Amiodarone	Non étudié. De faibles augmentations des concentrations d'amiodarone peuvent être attendues lorsque l'amiodarone est administrée par voie orale. (inhibition du CYP3A4 intestinal) L'inhibition du CYP3A4 par l'amiodarone peut entraîner de faibles augmentations des concentrations du siméprévir.	<p><i>Traitements ne contenant pas de sofosbuvir :</i> Des précautions sont nécessaires et un suivi des concentrations de l'amiodarone et/ou une surveillance clinique (ECG etc.) sont recommandés lors d'une administration par voie orale.</p> <p><i>Traitements contenant du sofosbuvir :</i> N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec OLYSIO en association avec le sofosbuvir (voir rubrique 4.4).</p>
Disopyramide Flécaïnide Mexilétine Propafenone Quinidine	Non étudié. De faibles augmentations des concentrations de ces antiarythmiques peuvent être attendues lorsque ces médicaments sont administrés par voie orale. (inhibition du CYP3A4 intestinal)	Des précautions sont nécessaires et un dosage du médicament et/ou une surveillance clinique (ECG) sont recommandés lors d'une administration par voie orale.

ANTICOAGULANTS		
Warfarine et autres antivitamines K	Warfarine 10 mg : S-warfarine ASC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarine C_{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarine C_{min} non étudiée	Bien qu'aucune modification de la pharmacocinétique de la warfarine ne soit attendue, une surveillance étroite de l'INR est recommandée avec tous les antivitamines K. Ceci est lié aux modifications potentielles de la fonction hépatique pendant le traitement avec OLYSIO.
ANTIÉPILEPTIQUES		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (forte induction du CYP3A4)	Il n'est pas recommandé de co-administrer OLYSIO avec ces antiépileptiques car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique d'OLYSIO.
ANTIDÉPRESSEURS		
Escitalopram 10 mg une fois par jour	escitalopram ASC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitalopram C_{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitalopram C_{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ siméprévir ASC 0,75 (0,68-0,83) ↓ siméprévir C_{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ siméprévir C_{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
ANTIHISTAMINIQUES		
Astémizole Terfénadine	Non étudié. L'astémizole et la terfénadine peuvent provoquer une arythmie cardiaque. De faibles augmentations des concentrations de ces antihistaminiques peuvent survenir. (inhibition du CYP3A4 intestinal)	La co-administration d'OLYSIO et de l'astémizole ou de la terfénadine n'est pas recommandée.
ANTI-INFECTIEUX		
Antibiotiques – macrolides (administration systémique)		
Azithromycine	Non étudié. Compte-tenu des modalités d'élimination de l'azithromycine, aucune interaction n'est attendue entre l'azithromycine et le siméprévir.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Érythromycine 500 mg trois fois par jour	érythromycine ASC 1,90 (1,53-2,36) ↑ érythromycine C_{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ érythromycine C_{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ siméprévir ASC 7,47 (6,41-8,70) ↑ siméprévir C_{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ siméprévir C_{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (inhibition du CYP3A4 et du transporteur P-gp à la fois par l'érythromycine et le siméprévir)	La co-administration d'OLYSIO et de l'érythromycine par voie systémique n'est pas recommandée.

Clarithromycine Téthromycine	Non étudié. Des augmentations des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (forte inhibition du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et de la clarithromycine ou de la téthromycine n'est pas recommandée.
Antifongiques (administration systémique)		
Itraconazole Kétoconazole* Posaconazole	Non étudié. Des augmentations significatives des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (forte inhibition du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et de l'itraconazole, du kétoconazole ou du posaconazole par voie systémique n'est pas recommandée.
Fluconazole Voriconazole	Non étudié. Des augmentations significatives des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (inhibition légère à modérée du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et du fluconazole ou du voriconazole par voie systémique n'est pas recommandée.
Antimycobactériens		
Bédaquiline	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Rifampicine ¹ 600 mg une fois par jour	rifampicine ASC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicine C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicine C _{min} non étudiée 25-désacétyl-rifampicine ASC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-désacétyl-rifampicine C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-désacétyl-rifampicine C _{min} non étudiée siméprévir ASC 0,52 (0,41-0,67) ↓ siméprévir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ siméprévir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (induction du CYP3A4)	Il n'est pas recommandé de co-administrer OLYSIO avec la rifampicine car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique d'OLYSIO.
Rifabutine Rifapentine	Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (induction du CYP3A4)	Il n'est pas recommandé de co-administrer OLYSIO avec la rifabutine ou la rifapentine car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique d'OLYSIO.
ANTITUSSIFS		
Dextrométhorphanate (DXM) 30 mg	DXM ASC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} non étudiée dextrorphanate ASC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrorphanate C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrorphanate C _{min} non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

INHIBITEURS CALCIQUES (administration orale)		
Amlodipine Bépridil Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Nisoldipine Vérapamil	<p>Non étudié. Des augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques peuvent survenir lorsqu'ils sont administrés par voie orale.</p> <p>(inhibition du CYP3A4 intestinal et du transporteur P-gp)</p> <p>L'inhibition légère du CYP3A4 par l'amiodipine et l'inhibition modérée du CYP3A4 par le diltiazem et le vérapamil peuvent entraîner une augmentation des concentrations du siméprévir</p>	Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique des patients est recommandée lorsque les inhibiteurs calciques sont administrés par voie orale.
GLUCOCORTICOÏDES		
Dexaméthasone (systémique)	<p>Non étudié. Des diminutions des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues.</p> <p>(induction modérée du CYP3A4)</p>	Il n'est pas recommandé de co-administrer OLYSIO avec la dexaméthasone systémique car la coadministration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique d'OLYSIO.
MÉDICAMENTS GASTRO-INTESTINAUX		
Anti-acides		
Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium Carbonate de calcium	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antagonistes des récepteurs H₂		
Cimétidine Nizatidine Ranitidine	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Agents propulsifs		
Cisapride	<p>Non étudié. Le cisapride peut causer des arythmies cardiaques. Une augmentation des concentrations de cisapride est possible.</p> <p>(inhibition du CYP3A4 intestinal)</p>	Il n'est pas recommandé de co-administrer OLYSIO avec le cisapride.
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole 40 mg	oméprazole ASC 1,21 (1,00-1,46) ↑ oméprazole C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ oméprazole C _{min} non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Dexlansoprazole Ésoméprazole Lansoprazole Pantoprazole Rabéprazole	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

MÉDICAMENTS DU VHC			
Antiviraux			
Daclatasvir 60 mg une fois par jour	daclatasvir ASC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daclatasvir C_{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daclatasvir C_{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ siméprévir ASC 1,44 (1,32-1,56) ↑ siméprévir C_{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ siméprévir C_{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑		Aucune adaptation posologique du daclatasvir ou d'OLYSIO n'est nécessaire.
Lédipasvir 30 mg une fois par jour	lédipasvir ASC 1,92 (1,77-2,07) ↑ lédipasvir C_{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ lédipasvir C_{min} non étudié siméprévir ASC 2,69 (2,44-2,96) ↑ siméprévir C_{max} 2,61 (2,34-2,86) ↑ siméprévir C_{min} non étudié		Les concentrations du lédipasvir et du siméprévir augmentent lorsque le siméprévir est co-administré avec le lédipasvir. La co-administration n'est pas recommandée.
Sofosbuvir ² 400 mg une fois par jour	sofosbuvir ASC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C_{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C_{min} non étudiée GS-331007 ASC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C_{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C_{min} non étudiée siméprévir ASC 0,94 (0,67-1,33) ↔ siméprévir C_{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ siméprévir C_{min} non étudiée		L'augmentation de l'exposition au sofosbuvir observée dans la sous-étude pharmacocinétique n'est pas cliniquement significative.
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE			
Chardon-Marie (<i>Silybum marianum</i>)	Non étudié. Des augmentations des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (inhibition du CYP3A4)		La co-administration d'OLYSIO et du chardon-Marie n'est pas recommandée.
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (induction du CYP3A4)		Il n'est pas recommandé de co-administrer OLYSIO avec des produits contenant du millepertuis car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique d'OLYSIO.
MÉDICAMENTS DU VIH			
Antirétroviraux – Antagoniste du CCR5			
Maraviroc	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.		Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament en cas de co-administration d'OLYSIO et de maraviroc.
Antirétroviraux – inhibiteur de l'intégrase			
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	raltégravir ASC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltégravir C_{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltégravir C_{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ siméprévir ASC 0,89 (0,81-0,98) ↔ siméprévir C_{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ siméprévir C_{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓		Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Dolutégravir	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antirétroviraux – inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz 600 mg une fois par jour	éfavirenz ASC 0,90 (0,85-0,95) ↔ éfavirenz C_{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ éfavirenz C_{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ siméprévir ASC 0,29 (0,26-0,33) ↓ siméprévir C_{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ siméprévir C_{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (induction du CYP3A4)	Il n'est pas recommandé de co-administrer OLYSIO avec l'éfavirenz car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique d'OLYSIO.
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	rilpivirine ASC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirine C_{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirine C_{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ siméprévir ASC 1,06 (0,94-1,19) ↔ siméprévir C_{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ siméprévir C_{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres INNTI (Delavirdine Étravirine Névirapine)	Non étudié. Des modifications des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (induction [étravirine ou névirapine] ou inhibition [delavirdine] du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et de la delavirdine, de l'étravirine ou de la névirapine n'est pas recommandée.
Antirétroviraux – inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (IN(t)TI)		
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour	ténofovir ASC 1,18 (1,13-1,24) ↔ ténofovir C_{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ ténofovir C_{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ siméprévir ASC 0,86 (0,76-0,98) ↓ siméprévir C_{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ siméprévir C_{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres INTI (Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Zidovudine)	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antirétroviraux – inhibiteurs de protéase (IP)		
Darunavir/ritonavir ³ 800/100 mg une fois par jour	darunavir ASC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir C_{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir C_{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavir ASC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavir C_{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavir C_{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ siméprévir ASC 2,59 (2,15-3,11) ↑* siméprévir C_{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* siméprévir C_{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + siméprévir 50 mg comparé à siméprévir 150 mg seul (forte inhibition du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et du darunavir/ritonavir n'est pas recommandée.

Ritonavir ¹ 100 mg deux fois par jour	siméprévir ASC 7,18 (5,63-9,15) ↑ siméprévir C _{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ siméprévir C _{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (forte inhibition du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et du ritonavir n'est pas recommandée.
Autres IP du VIH boostés ou non par le ritonavir (Atazanavir, (Fos)amprénavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Non étudié. Des modifications des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (induction ou inhibition du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et d'un IP du VIH, avec ou sans ritonavir, n'est pas recommandée.
Médicaments contenant du cobicistat	Non étudié. Des augmentations significatives des concentrations plasmatiques du siméprévir sont attendues. (forte inhibition du CYP3A4)	La co-administration d'OLYSIO et des médicaments contenant du cobicistat n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE L'HMG Co-A RÉDUCTASE		
Rosuvastatine 10 mg	rosuvastatine ASC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatine C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatine C _{min} non étudiée (inhibition des transporteurs OATP1B1/3, BCPR)	Lors de la co-administration avec OLYSIO, adapter avec précaution la posologie de la rosuvastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Pitavastatine Pravastatine	Non étudié. Des augmentations des concentrations plasmatiques de la pitavastatine et de la pravastatine sont attendues. (inhibition du transporteur OATP1B1/3)	Lors de la co-administration avec OLYSIO, adapter avec précaution la posologie de la pitavastatine et de la pravastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Atorvastatine 40 mg	atorvastatine ASC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatine C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatine C _{min} non étudiée 2-OH-atorvastatine ASC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatine C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatine C _{min} non étudié (inhibition du transporteur OATP1B1/3 et/ou du CYP3A4) L'inhibition de l'OATP1B1 par l'atorvastatine peut entraîner une augmentation des concentrations du siméprévir.	Lors de la co-administration avec OLYSIO, adapter avec précaution la posologie de l'atorvastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.

Simvastatine 40 mg	simvastatine ASC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatine C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatine C _{min} non étudiée simvastatine acide ASC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatine acide C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatine acide C _{min} non étudiée (inhibition du transporteur OATP1B1 et/ou du CYP3A4)	Lors de la co-administration avec OLYSIO, adapter avec précaution la posologie de la simvastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Lovastatine	Non étudié. Des augmentations des concentrations plasmatiques de la lovastatine sont attendues. (inhibition du transporteur OATP1B1 et/ou du CYP3A4)	Lors de la co-administration avec OLYSIO, adapter avec précaution la posologie de la lovastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Fluvastatine	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS HORMONNAUX		
Éthinylestradiol et noréthindrone 0,035 mg une fois par jour / 1 mg une fois par jour	éthinylestradiol ASC 1,12 (1,05-1,20) ↔ éthinylestradiol C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ éthinylestradiol C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noréthindrone ASC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noréthindrone C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noréthindrone C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine 100 mg Dose adaptée à chaque patient ⁴	ciclosporine ASC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciclosporine C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciclosporine C _{min} non étudiée siméprévir ASC 5,81 (3,56-9,48) ↑ ⁵ siméprévir C _{max} 4,74 (3,12-7,18) ↑ ⁵ siméprévir C _{min} non étudié ⁵ (inhibition de l'OATP1B1/3, de la P-gp et du CYP3A par la ciclosporine)	La co-administration d'OLYSIO avec la ciclosporine n'est pas recommandée.
Tacrolimus 2 mg Dose adaptée à chaque patient ⁴	tacrolimus ASC 0,83 (0,59-1,16) ↓ tacrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ tacrolimus C _{min} non étudiée siméprévir ASC 1,85 (1,18-2,91) ↑ ⁶ siméprévir C _{max} 1,79 (1,22-2,62) ↑ ⁶ siméprévir C _{min} non étudié ⁶ (inhibition de l'OATP1B1 par le tacrolimus)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament quand OLYSIO est co-administré avec le tacrolimus. Une surveillance des concentrations sanguines de tacrolimus est recommandée.
Sirolimus	Non étudié. Une légère augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques du sirolimus peut se produire.	Une surveillance des concentrations sanguines de sirolimus est recommandée.

ANALGÉSIQUES OPIOÏDES		
Méthadone ⁷ 30-150 mg une fois par jour, dose individualisée	R(-) méthadone ASC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) méthadone C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) méthadone C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Buprénorphine Naloxone	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	<p>Non étudié. De faibles augmentations des concentrations des inhibiteurs de la PDE-5 peuvent survenir.</p> <p>(inhibition du CYP3A4 intestinal)</p> <p>L'inhibition légère de l'OATP1B1 par le sildénafil peut entraîner une légère augmentation des concentrations du siméprévir.</p>	<p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas de co-administration d'OLYSIO avec des doses de sildénafil, vardénafil, ou tadalafil indiqués pour le traitement des troubles de l'érection.</p> <p>Une adaptation posologique de l'inhibiteur de la PDE-5 peut être nécessaire en cas de co-administration d'OLYSIO et de sildénafil ou tadalafil administré de façon chronique aux doses utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il convient d'envisager de débuter l'inhibiteur de PDE-5 à la dose la plus faible possible et d'augmenter si nécessaire la posologie en instaurant une surveillance clinique appropriée.</p>

SÉDATIFS/ANXIOLYTIQUES		
Midazolam <i>Oral</i> : 0,075 mg/kg <i>Intraveineux</i> : 0,025 mg/kg	<p><i>Oral</i> :</p> <p>midazolam ASC 1,45 (1,35-1,57) ↑</p> <p>midazolam C_{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑</p> <p>midazolam C_{min} non étudiée</p> <p><i>Intraveineux</i> :</p> <p>midazolam ASC 1,10 (0,95-1,26) ↑</p> <p>midazolam C_{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓</p> <p>midazolam C_{min} non étudiée</p> <p>(inhibition légère du CYP3A4 intestinal)</p>	<p>Les concentrations plasmatiques du midazolam après une administration intraveineuse sont restées inchangées puisque le siméprévir n'inhibe pas le CYP3A4 hépatique.</p> <p>Des précautions sont nécessaires en cas de co-administration de ce médicament à indice thérapeutique étroit et d'OLYSIO par voie orale.</p>
STIMULANTS		
Méthylphénidate	<p>Non étudié. On peut s'attendre à de faibles augmentations des concentrations du triazolam.</p> <p>(inhibition du CYP3A4 intestinal)</p>	<p>Des précautions sont nécessaires en cas de co-administration de ce médicament à indice thérapeutique étroit et d'OLYSIO par voie orale.</p>

Le sens de la flèche (↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement) pour chaque paramètre pharmacocinétique est fondé sur l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques, qui est, soit compris dans (↔), soit inférieur à (↓), soit supérieur à (↑) l'intervalle 0,80-1,25.

¹ Cette étude d'interaction a été effectuée à une dose supérieure à la dose recommandée pour le siméprévir évaluant l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose recommandée de 150 mg de siméprévir une fois par jour.

² Comparaison fondée sur les témoins historiques. L'interaction entre le siméprévir et le médicament a été évaluée lors d'une sous-étude pharmacocinétique d'une étude de phase 2 menée chez 22 patients infectés par le VHC.

³ La dose du siméprévir dans cette étude d'interaction était de 50 mg en co-administration avec le darunavir/ritonavir, comparativement à 150 mg dans le groupe de traitement par siméprévir seul.

⁴ Dose adaptée à chaque patient à la libre appréciation du médecin, selon la pratique clinique locale.

⁵ Comparaison basée sur des témoins historiques. Données intermédiaires issues d'une étude de phase 2 chez 9 patients après transplantation hépatique infectés par le VHC.

⁶ Comparaison basée sur des témoins historiques. Données intermédiaires issues d'une étude de phase 2 chez 11 patients après transplantation hépatique infectés par le VHC.

⁷ L'interaction entre le siméprévir et le médicament a été évaluée dans une étude pharmacocinétique chez des adultes présentant une dépendance aux opioïdes sous traitement d'entretien stable par méthadone.

* Kétoconazole : en attente d'une prochaine classification ATC

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'étude appropriée et bien contrôlée sur l'utilisation du siméprévir chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction (voir rubrique 5.3). OLYSIO ne doit être utilisée chez la femme enceinte ou en âge de procréer que si le bénéfice justifie le risque. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace.

Comme OLYSIO doit être co-administré avec d'autres médicaments pour le traitement de l'HCC, les contre-indications et les mises en garde applicables à ces médicaments s'appliquent également lorsqu'ils sont utilisés en association avec OLYSIO (voir rubrique 4.3).

Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été observés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter une grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients. Les patientes en âge de procréer et les patients de sexe masculin ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par la ribavirine et après la fin du traitement par la ribavirine, selon la durée recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Allaitement

On ne sait pas si le siméprévir ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Après administration à des rates allaitantes, le siméprévir a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excration du siméprévir dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec OLYSIO, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du siméprévir sur la fertilité chez l'Homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

OLYSIO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'association d'OLYSIO avec d'autres médicaments dans le traitement de l'HCC peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments co-administrés pour leur effet potentiel sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité global du siméprévir est basé sur les données des 580 patients infectés par un VHC de génotype 1 ayant reçu du siméprévir en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine (données compilées de l'étude clinique de phase 2 HPC2002 et des études cliniques de phase 3 HPC3017 et HPC3018) et des 1 486 patients infectés par un VHC de génotype 1 qui ont reçu du siméprévir (ou placebo) en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (données compilées des études cliniques de phase 2 C205 et C206 et des études cliniques de phase 3 C208, C216 et HPC3007).

Le profil de sécurité du siméprévir est comparable chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 et de génotype 1, qu'il soit administré en association au sofosbuvir ou en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Siméprévir en association au sofosbuvir

Le profil de sécurité du siméprévir en association au sofosbuvir chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, avec ou sans cirrhose, est basé sur les données compilées de l'étude de phase 2 HPC2002 et des études de phase 3 HPC3017 et HPC3018 qui incluaient 472 patients ayant reçu du siméprévir associé au sofosbuvir sans ribavirine (155, 286 et 31 patients ont reçu respectivement 8, 12 ou 24 semaines de traitement) et 108 patients ayant reçu du siméprévir associé au sofosbuvir avec ribavirine (54 patients ont reçu 12 semaines de traitement et 54 patients ont reçu 24 semaines).

La majorité des effets indésirables rapportés étaient de sévérité de grade 1. Les effets indésirables de grade 2 et 3 ont été rapportés respectivement chez 3,5% (n = 10) et 0,3% (n = 1) des patients ayant reçu 12 semaines de siméprévir associé au sofosbuvir ; aucun effet indésirable de grade 4 n'a été

rapporté. Chez les patients ayant reçu 24 semaines de siméprévir associé au sofosbuvir, aucun effet indésirable de grade 2 ou 3 n'a été rapporté ; un patient (3,2%) a présenté un effet indésirable de grade 4 (« bilirubine sanguine augmentée »). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 5\%$ après 12 ou 24 semaines de traitement) étaient : éruption cutanée, prurit, constipation et réaction de photosensibilité (voir rubrique 4.4).

Un patient dans le groupe traité pendant 12 semaines (0,3%) a arrêté le traitement en raison d'effets indésirables et aucun des patients du groupe traité pendant 24 semaines.

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

Le profil de sécurité du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 est basé sur les données compilées des études de phase 2 et des études de phase 3 C205, C206, C208, C216 et HPC3007 qui incluaient 924 patients ayant reçu du siméprévir à une dose de 150 mg une fois par jour pendant 12 semaines et 540 patients ayant reçu le placebo avec du peg-interféron alfa et de la ribavirine.

Dans les données de sécurité compilées des études de phase 3, la majorité des effets indésirables rapportés pendant le traitement de 12 semaines par le siméprévir étaient de sévérité de grade 1 à 2. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 3,1 % des patients ayant reçu du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, versus 0,5 % des patients ayant reçu le placebo en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 0,3 % des patients traités par le siméprévir (2 événements de photosensibilité ayant conduit à une hospitalisation) et aucun chez les patients ayant reçu le placebo en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Au cours des 12 premières semaines de traitement, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) ont été des nausées, une éruption cutanée, un prurit, une dyspnée, une bilirubine sanguine augmentée et une réaction de photosensibilité (voir rubrique 4.4).

Un arrêt du siméprévir en raison d'effets indésirables est survenu chez 0,9 % des patients ayant reçu du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables du siméprévir en association au sofosbuvir ou en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine rapportés chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 sont répertoriés dans le tableau 5. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rares ($< 1/10\,000$).

Tableau 5 : Effets indésirables identifiés avec le siméprévir en association au sofosbuvir ou en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine¹

Classe de systèmes d'organes	siméprévir + sofosbuvir		siméprévir + peg-interféron alfa + ribavirine N = 781
	12 semaines N = 286	24 semaines N = 31	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>			
très fréquent			dyspnée*
<i>Affections gastro-intestinales :</i>			
très fréquent			nausée
fréquent	constipation	Constipation	constipation

<i>Affections hépatobiliaires</i>			
fréquent	bilirubine sanguine augmentée*	bilirubine sanguine augmentée*	bilirubine sanguine augmentée*
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>			
très fréquent		éruption cutanée*	éruption cutanée*, prurit*
fréquent	éruption cutanée*, prurit*, réaction de photosensibilité*	prurit*, réaction de photosensibilité*	réaction de photosensibilité*

¹ Siméprévir en association au sofosbuvir : études compilées HPC2002, HPC3017 et HPC3018 (12 semaines) ou étude HPC2002 (24 semaines) ; siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine : études de phase 3 compilées C208, C216 et HPC3007 (12 premières semaines de traitement).

* voir la rubrique ci-dessous pour plus de détails.

Description des effets indésirables particuliers

Eruption cutanée et prurit

La plupart des événements de type éruption cutanée et prurit observés chez les patients traités par le siméprévir étaient de sévérité légère ou modérée (grade 1 ou grade 2).

Siméprévir en association au sofosbuvir : Une éruption cutanée et un prurit ont été rapportés chez respectivement 8,0% and 8,4% des patients ayant reçu 12 semaines de traitement versus 12,9% et 3,2% des patients ayant reçu 24 semaines de traitement (tous grades). Une éruption cutanée de grade 3 a été rapportée chez un patient (0,3% ; groupe traité pendant 12 semaines) ayant conduit à l'arrêt du traitement ; aucun des patients n'a présenté une éruption cutanée de grade 4. Aucun des patients n'a présenté un prurit de grade 3 ou 4 ; aucun des patients n'a arrêté le traitement en raison d'un prurit.

Dans l'étude HPC2002, une éruption cutanée (termes regroupés) a été rapportée chez 10,7% des patients ayant reçu 12 semaines de siméprévir et de sofosbuvir sans ribavirine versus 20,4% des patients ayant reçu 12 semaines de siméprévir et de sofosbuvir avec ribavirine.

Siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine : Pendant les 12 semaines de traitement par siméprévir, une éruption cutanée et un prurit ont été rapportés chez respectivement 21,8 % et 21,9 % des patients traités par le siméprévir versus 16,6 % et 14,6 % des patients traités par le placebo (tous grades, études de phase 3 compilées). Une éruption cutanée ou un prurit de grade 3 sont apparus chez respectivement 0,5 % et 0,1 % des patients traités par le siméprévir. Le siméprévir a dû être arrêté en raison d'une éruption cutanée ou d'un prurit chez respectivement 0,8 % et 0,1 % des patients traités par le siméprévir versus respectivement 0,3 % et 0% des patients traités par le placebo.

Bilirubine sanguine augmentée

Des élévations de la bilirubine directe et indirecte ont été rapportées chez des patients traités par le siméprévir et la plupart étaient de sévérité légère ou modérée. Les élévations de la bilirubine n'étaient généralement pas associées à des augmentations des transaminases hépatiques et les taux de bilirubine se normalisaient après la fin du traitement.

Siméprévir en association au sofosbuvir : Une « bilirubine sanguine augmentée » a été rapportée chez 1,0% des patients ayant reçu 12 semaines de traitement versus 3,2% des patients ayant reçu 24 semaines de traitement (tous grades). Une « bilirubine sanguine augmentée » de grade 2 a été rapportée chez un patient (0,3%) ayant reçu 12 semaines de traitement. Aucun événement de grade 3 n'a été rapporté. Un patient (3,2%) ayant reçu 24 semaines de traitement a présenté une « bilirubine sanguine augmentée » de grade 4. Aucun des patients n'a arrêté le traitement en raison d'une « bilirubine sanguine augmentée ».

Dans l'étude HPC2002, une bilirubine augmentée a été rapportée chez 0% des patients ayant reçu 12 semaines de siméprévir et de sofosbuvir sans ribavirine versus 9,3% des patients ayant reçu 12 semaines de siméprévir et de sofosbuvir avec ribavirine.

Siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine : Pendant les 12 semaines de traitement par siméprévir, une « bilirubine sanguine augmentée » a été rapportée chez 7,4 % des

patients traités par le siméprévir versus 2,8 % des patients traités par le placebo (tous grades, études de phase 3 compilées). Une « bilirubine sanguine augmentée » de grade 3 ou 4 a été rapportée chez respectivement 2 % et 0,3 % des patients traités par le siméprévir (études de phase 3 compilées). L’arrêt du siméprévir en raison d’une « bilirubine sanguine augmentée» était rare (0,1 % ; n = 1).

Réactions de photosensibilité

Siméprévir en association au sofosbuvir : Des réactions de photosensibilité ont été rapportées chez 3,1% des patients traités par le siméprévir ayant reçu 12 semaines de traitement versus 6,5% des patients ayant reçu 24 semaines de traitement (tous grades). La plupart des réactions de photosensibilité étaient de sévérité légère (grade 1) ; des réactions de photosensibilité de grade 2 ont été rapportées chez deux patients (0,7%) ayant reçu le traitement pendant 12 semaines. Aucune réaction de photosensibilité de grade 3 ou 4 n'a été rapportée et aucun des patients n'a arrêté le traitement en raison de réactions de photosensibilité.

Dans l’étude HPC2002, les réactions de photosensibilité (termes regroupés) ont été rapportées chez 7,1% des patients ayant reçu 12 semaines de siméprévir et de sofosbuvir sans ribavirine versus 5,6% des patients ayant reçu 12 semaines de siméprévir et de sofosbuvir avec ribavirine.

Siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine : Pendant les 12 semaines de traitement par siméprévir, des réactions de photosensibilité ont été rapportées chez 4,7 % des patients traités par le siméprévir versus 0,8 % des patients traités par le placebo (tous grades, études de phase 3 compilées). La plupart des réactions de photosensibilité observées chez les patients traités par le siméprévir étaient de sévérité légère ou modérée (grade 1 ou 2) ; 0,3 % des patients traités par le siméprévir ont présenté des réactions graves ayant conduit à une hospitalisation (voir rubrique 4.4).

Dyspnée

Siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine : Pendant les 12 semaines de traitement par siméprévir, des dyspnées ont été rapportées chez 11,8 % des patients traités par le siméprévir versus 7,6 % des patients traités par le placebo (tous grades, études de phase 3 compilées). Seuls des événements de grade 1 et 2 ont été rapportés et il n'y a eu aucun événement ayant conduit à l’arrêt de l’un des traitements de l’étude. Chez les patients de plus de 45 ans, une dyspnée a été rapportée chez 16,4 % des patients traités par le siméprévir versus 9,1 % des patients traités par le placebo (tous grades, études de phase 3 compilées).

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie ont été observés avec OLYSIO en association avec le sofosbuvir lors de la co-administration avec l’amiodarone (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Anomalies biologiques

Siméprévir en association au sofosbuvir

Les anomalies biologiques de l’amylase et de la lipase apparues pendant le traitement ont été observées chez des patients traités par le siméprévir en association au sofosbuvir (tableau 6). Les élévations de l’amylase et de la lipase étaient transitoires et principalement de sévérité légère ou modérée. Les élévations de l’amylase et de la lipase n’étaient pas associées à une pancréatite.

Tableau 6 : Anomalies biologiques de l’amylase et de la lipase apparues pendant le traitement chez des patients ayant reçu du siméprévir en association au sofosbuvir pendant 12 ou 24 semaines (12 semaines : études compilées HPC2002, HPC3017 et HPC3018 ; 24 semaines : étude HPC2002)

Paramètre biologique	Echelle de toxicité de l'OMS ¹	12 semaines siméprévir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 semaines siméprévir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Biochimie			
Amylase			
Grade 1	$\geq 1,1 \text{ à } \leq 1,5 \times \text{LSN}$	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Grade 2	$> 1,5 \text{ à } \leq 2,0 \times \text{LSN}$	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Grade 3	$> 2,0 \text{ à } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipase			
Grade 1	$\geq 1,1 \text{ à } \leq 1,5 \times \text{LSN}$	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Grade 2	$> 1,5 \text{ à } \leq 3,0 \times \text{LSN}$	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Grade 3	$> 3,0 \text{ à } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Grade 4	$> 5,0 \times \text{LSN}$	1 (0,3%)	1 (3,2%)

¹ Niveaux de toxicité de grade 1 à 4 selon les critères de l'OMS

LSN = Limite Supérieure de la Normale

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

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne les taux d'hémoglobine, de neutrophiles ou de plaquettes. Le tableau 7 présente les anomalies biologiques apparues sous traitement qui ont été observées avec une fréquence supérieure chez les patients traités par le siméprévir par rapport aux patients traités par le placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Tableau 7 : Anomalies biologiques apparues pendant le traitement observées avec une fréquence supérieure chez les patients ayant reçu du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (études de phase 3 compilées C208, C216 et HPC3007 ; 12 premières semaines de traitement)

Paramètre biologique	Echelle de toxicité de l'OMS ¹	siméprévir + peg-interféron alfa + ribavirine N = 781 n (%)
Biochimie		
Phosphatases alcalines		
Grade 1	$\geq 1,25 \text{ à } \leq 2,50 \times \text{LSN}$	26 (3,3 %)
Grade 2	$> 2,50 \text{ à } \leq 5,00 \times \text{LSN}$	1 (0,1 %)
Hyperbilirubinémie		
Grade 1	$\geq 1,1 \text{ à } \leq 1,5 \times \text{LSN}$	208 (26,7 %)
Grade 2	$> 1,5 \text{ à } \leq 2,5 \times \text{LSN}$	143 (18,3 %)
Grade 3	$> 2,5 \text{ à } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	32 (4,1 %)
Grade 4	$> 5,0 \times \text{LSN}$	3 (0,4 %)

¹ Niveaux de toxicité de grade 1 à 4 selon les critères de l'OMS

LSN = Limite Supérieure de la Normale

Autres populations particulières

Patients co-infectés par le VIH-1

Le profil de sécurité d'emploi du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est comparable chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 avec et sans co-infection par le VIH-1.

Patients asiatiques

Le profil de sécurité d'emploi d'OLYSIO 150 mg en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine dans une étude de phase 3 menée chez des patients asiatiques en Chine et Corée du Sud est comparable à celui des patients non asiatiques issus de la population des études compilées

internationales de phase 3, à l'exception d'une fréquence plus élevée des événements « bilirubine sanguine augmentée » (voir tableau 8).

Tableau 8: Evénements « bilirubine sanguine augmentée » observés chez les patients asiatiques de l'étude de phase 3 HPC3005 par rapport aux études de phase 3 compilées C208, C216 et HPC3007 ayant reçu du siméprévir ou du placebo en association avec du peg-interféron alfa et de la ribavirine (les 12 premières semaines de traitement)

Bilirubine sanguine augmentée	Etude de phase 3 chez les patients asiatiques		Etudes de phase 3 compilées	
	siméprévir + peg-interféron alfa + ribavirine N = 152 n (%)	placebo + peg-interféron alfa + ribavirine N = 152 n (%)	siméprévir + peg-interféron alfa + ribavirine N = 781 n (%)	placebo + peg-interféron alfa + ribavirine N = 397 n (%)
Tous grades	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	58 (7,4 %)	11 (2,8 %)
Grade 3	10 (6,6 %)	2 (1,3 %)	16 (2,0 %)	2 (0,5 %)
Grade 4	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)
Arrêts liés	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

Lors de l'administration du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, les élévations de la bilirubine directe et indirecte n'étaient généralement pas associées à des augmentations des transaminases hépatiques et se normalisaient à la fin du traitement.

Insuffisance hépatique

L'exposition au siméprévir augmente significativement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Lorsque l'exposition plasmatique au siméprévir était augmentée, la fréquence de l'hyperbilirubinémie tendait à augmenter. Ces augmentations des taux de bilirubine n'étaient pas associées à des événements indésirables hépatiques. Cependant, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique pendant le traitement par OLYSIO en association ont été rapportés après la commercialisation (voir rubrique 4.4). Une anémie a été rapportée plus fréquemment chez les patients présentant une fibrose avancée ayant reçu du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Chez l'Homme, les données de surdosage avec le siméprévir sont limitées. Chez les sujets adultes sains ayant reçu une dose unique pouvant aller jusqu'à 600 mg ou des doses pouvant aller jusqu'à 400 mg une fois par jour pendant 5 jours, et chez les sujets adultes infectés par le VHC ayant reçu une dose de 200 mg par jour pendant 4 semaines, les effets indésirables observés étaient similaires à ceux observés au cours des essais cliniques à la posologie recommandée (voir rubrique 4.8).

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par OLYSIO. En cas de surdosage par OLYSIO, il est recommandé d'avoir recours aux mesures de prise en charge habituelles et d'observer l'état clinique du patient.

Le siméprévir étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse permette une élimination significative du siméprévir (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, Antiviraux à action directe, Code ATC : J05AE14.

Mécanisme d'action

Le siméprévir est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/4A du VHC, qui est essentielle pour la réplication virale. Dans un essai biochimique, le siméprévir a inhibé l'activité protéolytique des protéases NS3/4A du VHC recombinantes de génotype 1a et 1b, avec des valeurs K_i médianes de respectivement 0,5 nM et 1,4 nM.

Activité antivirale *in vitro*

Les valeurs médianes de CE_{50} et CE_{90} du siméprévir contre un réplicon de VHC de génotype 1b étaient respectivement de 9,4 nM (7,05 ng/mL) et 19 nM (14,25 ng/mL). Les réplicons chimériques portant des séquences NS3 issues de patients naïfs de traitement par IP du VHC de génotype 1a et 1b, conduisaient à des modifications médianes des valeurs de CE_{50} du siméprévir d'un facteur (FC) respectivement de 1,4 (N = 78) et 0,4 (N = 59), en comparaison au réplicon de génotype 1b de référence. Les isolats de génotype 1a et 1b avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion conduisaient à des FC médians des CE_{50} du siméprévir de respectivement 11 (N = 33) et 8,4 (N = 2). Les FC médians du siméprévir sur les isolats initiaux de génotype 2 et de génotype 3 qui ont été évalués étaient respectivement de 25 (N = 4) et 1 014 (N = 2). Les FC médians du siméprévir sur les isolats initiaux de génotype 4a, de génotype 4d et d'autres génotypes 4 étaient respectivement de 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) et 0,8 (N = 29). La présence de 50 % de sérum humain a diminué l'activité du siméprévir contre le réplicon d'un facteur 2,4. L'association *in vitro* du siméprévir avec l'interféron, la ribavirine, les inhibiteurs de NS5A ou NS5B a donné des effets additifs ou synergiques.

Activité antivirale *in vivo*

Le tableau 9 présente des données issues des études C201 (génotype 1) et C202 (génotypes 2, 3, 4, 5 et 6) sur l'activité du siméprévir en monothérapie sur une courte période chez des patients ayant reçu 200 mg de siméprévir une fois par jour pendant 7 jours.

Tableau 9 : Activité antivirale du siméprévir 200 mg en monothérapie (études C201 et C202)

Génotype	Variation moyenne (ET) de l'ARN du VHC au jour 7/8 (\log_{10} UI/mL)
Génotype 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Génotype 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Génotype 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Génotype 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Génotype 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Génotype 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Résistance

Résistance dans les cultures cellulaires

La résistance au siméprévir a été caractérisée dans les cellules contenant des réplicons de VHC de génotype 1a et 1b. Quatre-vingt-seize pour cent des réplicons de génotype 1 sélectionnés par rapport au siméprévir portaient une ou plusieurs substitutions d'acides aminés aux positions 43, 80, 155, 156 et/ou 168 de la protéase NS3, les substitutions en position D168 de la protéase NS3 étant les plus fréquentes (78 %). En outre, la résistance au siméprévir a été évaluée dans des essais sur réplicons du VHC de génotype 1a et 1b à l'aide de mutants ciblés et de réplicons chimériques porteurs de séquences NS3 issues des isolats cliniques. Les substitutions d'acides aminés aux positions 43, 80, 122, 155, 156 et 168 de la protéase NS3 ont diminué l'activité du siméprévir *in vitro*. Des substitutions telles que D168V ou A, et R155K ont été habituellement associées à de grandes réductions de la sensibilité au siméprévir *in vitro* (FC des $CE_{50} > 50$), alors que d'autres substitutions telles que Q80K ou R, S122R,

et D168E présentaient un faible degré de résistance *in vitro* (FC des CE₅₀ entre 2 et 50). D'autres substitutions telles que Q80G ou L, S122G, N ou T ne diminuaient pas l'activité du siméprévir (FC des CE₅₀ ≤ 2). Les substitutions d'acides aminés aux positions 80, 122, 155 et/ou 168 de la protéase NS3, associées à un faible degré de résistance au siméprévir *in vitro* lorsqu'elles sont isolées, ont diminué l'activité du siméprévir de plus de 50 fois lorsqu'elles étaient associées.

Résistance dans les études cliniques

Dans une analyse compilée des patients traités par 150 mg de siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine n'ayant pas atteint une RVS dans les études cliniques contrôlées de phase 2 et de phase 3 (études C205, C206, C208, C216, HPC3007), des substitutions émergentes d'acides aminés ont été observées aux positions 80, 122, 155 et/ou 168 de la protéase NS3 chez 180 patients sur 197 (91 %). Les substitutions D168V et R155K seules ou en association à d'autres mutations dans ces positions sont apparues plus fréquemment (tableau 10). On a montré que la plupart de ces substitutions émergentes réduisaient l'activité anti-VHC du siméprévir dans les essais sur répliques en cultures cellulaires.

Des profils de substitutions d'acides aminés émergentes spécifiques aux sous-types de VHC de génotype 1 ont été observés sous traitement par siméprévir chez les patients n'ayant pas atteint une RVS. Les patients infectés par le VHC de génotype 1a présentaient principalement des substitutions émergentes R155K seules ou en association à des substitutions d'acides aminés aux positions 80, 122 et/ou 168 de la protéase NS3, alors que les patients infectés par le VHC de génotype 1b présentaient plus souvent une substitution émergente D168V (tableau 10). Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a avec une substitution d'acides aminés Q80K à l'inclusion, une substitution émergente R155K a été plus fréquemment observée au moment de l'échec.

Tableau 10 : Substitutions d'acides aminés émergentes sous traitement dans les études compilées de phase 2 et de phase 3 : patients n'ayant pas obtenu une RVS après un traitement par 150 mg de siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine

Substitutions émergentes d'acides aminés de la protéase NS3	Tous les génotypes de VHC N = 197 % (n)	Génotype 1a ¹ N = 116 % (n)	Génotype 1b N = 81 % (n)
N'importe quelle substitution en position 43, 80, 122, 155, 156 ou 168 ² de la protéase NS3	91,4 % (180)	94,8 % (110)	86,4 % (70)
D168E	15,7 % (31)	14,7 % (17)	17,3 % (14)
D168V	31,0 % (61)	10,3 % (12)	60,5 % (49)
Q80R ³	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X+ D168X ⁴	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Moins de 10 %	Moins de 10 %	Moins de 10 %

¹ Peut inclure quelques patients présentant une infection à VHC de génotype autre que 1a ou 1b.

² Seule ou en association à d'autres substitutions (y compris des mélanges).

³ Substitutions uniquement observées en association à d'autres substitutions émergentes au niveau d'une ou plusieurs des positions 80, 122, 155 et/ou 168 de la protéase NS3.

⁴ Les patients présentant ces associations sont également comptabilisés dans les lignes décrivant les substitutions individuelles. X représente plusieurs acides aminés. D'autres mutations doubles ou triples ont été observées à des fréquences plus faibles.

⁵ Deux patients ont eu des substitutions émergentes isolées I170T.

Remarque : les substitutions aux positions 43 et 156 de la protéase NS3 associées à une diminution de l'activité du siméprévir *in vitro* n'ont pas été observées au moment de l'échec thérapeutique.

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

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

Persistance de substitutions associées à une résistance

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

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

Les données d'une étude de suivi à long terme en cours (étude HPC3002) réalisée chez des patients n'ayant pas obtenu une RVS après un traitement à base de siméprévir au cours d'une étude précédente de phase 2, ont montré que chez 70 % de ces patients (16/23), les mutations émergentes n'étaient plus détectées après un suivi médian de 88 semaines (entre 47 et 147 semaines).

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

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

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

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

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

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

Résistance croisée

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

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

Siméprévir en association au sofosbuvir

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

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

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

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

SMV = siméprévir.

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

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

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

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

Efficacité chez les patients infectés par un VHC de génotype 1

OPTIMIST-1 et OPTIMIST-2

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

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

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

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

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

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

Résultat du traitement	Patients sans cirrhose N = 155 % (n/N)	Patients avec cirrhose N = 103 % (n/N)
RVS12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Résultat chez les patients sans RVS12		
Echec sous traitement ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Rechute virologique ³	3% (4/154)	13% (13/99)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés		
Antécédents des traitements		
naïfs de traitement	97% (112/115)	88% (44/50)
pré-traités ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
Génotype et sous-type du VHC et présence à l'inclusion du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a		
Génotype 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
avec Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
sans Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Génotype 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

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

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

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

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

COSMOS

Dans l'étude HPC2002 (COSMOS), les patients répondeurs nuls à un précédent traitement avec un score de fibrose METAVIR F0-F2, ou naïfs de traitement et répondeurs nuls à un précédent traitement avec un score de fibrose METAVIR F3-F4 et une maladie hépatique compensée, ont reçu du siméprévir + sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, pendant 12 ou 24 semaines (voir tableau 11). Les 167 patients inclus avaient un âge médian de 57 ans (intervalle de 27 à 70 ans ; dont 5 % de plus de 65 ans) ; 64 % étaient de sexe masculin ; 81 % étaient Caucasiens, 19 % étaient noirs ou d'origine afro-américaine, et 21 % d'origine hispanique ; 37 % avait un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; le taux médian d'ARN du VHC était de $6,7 \log_{10} \text{ UI/ml}$ à l'inclusion ; 75% n'avaient pas de cirrhose (score de fibrose METAVIR F0-3) et 25% avaient une cirrhose (score de fibrose METAVIR F4) ; 78 % avaient un VHC de génotype 1a dont 45 % présentaient un polymorphisme Q80K à l'inclusion et 22 % avaient un VHC de génotype 1b ; 86 % avaient un génotype *IL28B* non-CC (CT ou TT) ; 76 % étaient répondeurs nuls à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine et 24 % étaient naïfs de traitement.

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacité chez les adultes infectés par un VHC de génotype 4

Dans l'étude HPC2014 (OSIRIS), les patients ont reçu siméprévir + sofosbuvir pendant 8 semaines (patients sans cirrhose) ou 12 semaines (patients avec ou sans cirrhose) (voir tableau 11). Les 63 patients inclus avaient un âge médian de 51 ans (intervalle de 24 à 68 ans ; dont 2 % de plus de 65 ans) ; 54 % étaient de sexe masculin ; 43 % avait un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; le taux médian d'ARN du VHC était de $6,01 \log_{10} \text{ UI/ml}$ à l'inclusion ; 37% avaient une cirrhose ; 30 % avaient un VHC de génotype 4a et 56 % avaient un VHC de génotype 4c ou 4d ; 79% avaient un génotype *IL28B* non-CC (CT ou TT) ; 52 % étaient naïfs de traitement et 48 % avaient été traités antérieurement.

Dans l'étude HPC3021 (PLUTO), les patients ont reçu siméprévir + sofosbuvir pendant 12 semaines (voir tableau 11). Les 40 patients inclus avaient un âge médian de 51 ans (intervalle de 29 à 69 ans ; dont 5 % de plus de 65 ans) ; 73 % étaient de sexe masculin ; 18 % avait un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; le taux médian d'ARN du VHC était de $6,35 \log_{10} \text{ UI/ml}$ à l'inclusion ; 18 % avaient une cirrhose ; 25 % avaient un VHC de génotype 4a et 73 % avaient un VHC de génotype 4d ; 85 % avaient un génotype *IL28B* non-CC (CT ou TT) ; 33 % étaient naïfs de traitement et 68 % avaient été traités antérieurement.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	C208 et C216 compilées N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Age (années)					
médiane (intervalle)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% de plus de 65 ans	2%	3%	3%	2%	5%
Sexe masculin	56%	66%	67%	85%	79%
Origine ethnique					
Caucasienne	91%	94%	93%	82%	72%
Noire/Afro-américaine	7%	3%	5%	14%	28%
Asiatique	1%	2%	2%	1%	-
Hispaniques	17%	7%	-	6%	7%
IMC ≥ 30 kg/m ²	23%	26%	25%	12%	14%
Taux médians d'ARN du VHC à l'inclusion > 800 000 UI/ml	78%	84%	86%	86%	60%
Score de fibrose METAVIR					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
Génotype IL28B					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
Génotype/sous-type du VHC et présence à l'inclusion du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a					
VHC de génotype 1a avec Q80K	48% 34%	42% 31%	41% 27%	82% 34%	- -
VHC de génotype 1b	51%	58%	58%	17%	-
VHC de génotype 4a - 4d	-	-	-	-	42% - 24%
Antécédents des traitements					
naïfs de traitement	100%	-	-	50%	33%
pré-traités ²	-				
rechuteurs		100%	40%	14%	21%
répondeurs partiels		-	35%	9%	9%
répondeurs nuls		-	25%	26%	37%

¹ Patients co-infectés VHC/VIH-1.

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

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

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

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

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

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

Résultat du traitement	siméprévir+ peg-interféron + ribavirine N = 521 % (n/N)	placebo+ peg-interféron + ribavirine N = 264 % (n/N)
RVS12 globale	80 % (419/521) ¹	50 % (132/264)
Résultat chez les patients sans RVS12		
Échec sous traitement	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Rechute virologique ²	11 % (51/470)	23 % (39/172)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés		
Score de fibrose METAVIR		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
Génotype <i>IL28B</i>		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
Génotype/sous-type du VHC et présence du polymorphisme Q80K dans le VHC de génotype 1a		
Génotype 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
avec Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
sans Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Génotype 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001.

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

Quatre-vingt huit pour cent (459/521) des patients traités par siméprévir étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 88 %. Soixante-dix neuf pour cent (404/509) des patients traités par le siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 90 %. La proportion de patients traités par le siméprévir ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL détectable à la semaine 4 était de 14 % (70/509) ; 67 % ont atteint une RVS12.

Dans l'analyse compilée des études C208 et C216, 69% (58/84) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion, traités par siméprévir étaient éligibles pour une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 78%. Soixante-cinq pour cent (53/81) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion, traités par siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 79%.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

³ p < 0,001.

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

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

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

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

Dans l'étude HPC3007, 93% (241/260) des patients traités par le siméprévir étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 83 %.

Soixante-dix-sept pour cent (200/259) des patients traités par le siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 87 %. La proportion de patients traités par le siméprévir ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL détectable à la semaine 4 était de 18 % (47/259) ; 60 % ont présenté une RVS12.

Dans l'étude HPC3007, 80% (24/30) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion, traités par le siméprévir étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 58%. Quarante-cinq pour cent (13/29) des patients infectés par un VHC de génotype 1a, avec un polymorphisme Q80K, traités par le siméprévir avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 ; chez ces patients le taux de RVS12 était de 77%.

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

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

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

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

Résultat du traitement	Patients naïfs de traitement N = 53 % (n/N)	Rechuteurs à un précédent traitement N = 15 % (n/N)	Répondeurs partiels à un précédent traitement N = 10 % (n/N)	Répondeurs nuls à un précédent traitement N = 28 % (n/N)
RVS12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Résultats chez les patients sans RVS12				
Echec sous traitement	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Rechute virologique ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés				
Score de fibrose METAVIR				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	57% (4/7)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)

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

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

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

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

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

Efficacité chez les patients infectés par un VHC de génotype 4

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

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

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

Résultat du traitement	Patients naïfs de traitement N = 35 % (n/N)	Rechuteurs à un précédent traitement N = 22 % (n/N)	Répondeurs partiels à un précédent traitement N = 10 % (n/N)	Répondeurs nuls à un précédent traitement N = 40 % (n/N)
RVS12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Résultats chez les patients sans RVS12				
Echec sous traitement	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Rechute virologique ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Taux de RVS12 dans les sous-groupes sélectionnés				
Score de fibrose METAVIR				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
Génotype <i>IL28B</i>				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

¹ Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable (ou non confirmé détectable) à la fin réelle du traitement.

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

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

Étude clinique évaluant l'intervalle QT

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

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

Effet de la nourriture sur l'absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

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

Élimination

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

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

Linéarité/non linéarité

La C_{max} plasmatique et l'aire sous la courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) ont augmenté plus que proportionnellement à la dose après l'administration de doses multiples comprises entre 75 mg et 200 mg une fois par jour, avec apparition d'une accumulation après des doses répétées. L'état d'équilibre a été atteint après 7 jours d'administration en une prise par jour.

Populations particulières

Patients âgés (plus de 65 ans)

Les données sur l'utilisation du siméprévir chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. L'âge (18-73 ans) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du siméprévir, d'après une analyse pharmacocinétique de population (n = 21, âge supérieur à 65 ans) menée chez des patients infectés par le VHC traités par le siméprévir. Aucune adaptation posologique du siméprévir n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

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

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

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

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

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

Insuffisance hépatique

Le siméprévir est principalement métabolisé par le foie.

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

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

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

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

Sexe

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

Poids corporel

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

Origine ethnique

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

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

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

Patients co-infectés par le VIH-1

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Carcinogénicité et mutagénicité

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

Toxicologie de la reproduction

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

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

Évaluation du risque environnemental (ERE)

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

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

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression noire

Gomme laque (E904)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîtes de 7 ou 28 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgique

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

EU/1/14/924/001 (7 gélules)

EU/1/14/924/002 (28 gélules)

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

Date de première autorisation : 14 mai 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

Description	Date
Afin d'évaluer le risque de récidive du carcinome hépatocellulaire associé à OLYSIO, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude devra être soumis :	Q2 2021

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OLYSIO 150 mg gélules
siméprévir

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 gélules
28 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale



Appuyer sur le bord de l'alvéole

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

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

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

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Elimination : lire la notice.

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

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

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

olysio 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OLYSIO 150 mg gélules
siméprévir

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

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

B. NOTICE

Notice: Information du patient

OLYSIO 150 mg gélules siméprévir

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

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

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

Que contient cette notice?:

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

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

Qu'est-ce qu'OLYSIO ?

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

Dans quel cas OLYSIO est-il utilisé ?

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

Comment OLYSIO agit-il ?

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

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

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

Avertissements et précautions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- essoufflement
- étourdissement
- palpitations
- évanouissement.

Sensibilité à la lumière du soleil (photosensibilité)

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

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

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

Eruption cutanée

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

Examens sanguins

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et OLYSIO

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

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

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

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

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

Grossesse, contraception et allaitement

Grossesse

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

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

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

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

Contraception

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

Allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

OLYSIO contient du lactose

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

3. Comment prendre OLYSIO ?

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

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

Instructions concernant la prise

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

Comment retirer la gélule

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

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



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

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

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

Si vous oubliez de prendre OLYSIO

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

Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

N'arrêtez pas le traitement par OLYSIO

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

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

- démangeaisons de la peau
 - éruption cutanée*
 - constipation
 - sensibilité à la lumière du soleil (photosensibilité)
 - augmentation des taux de bilirubine dans votre sang (la bilirubine est un pigment produit par le foie).
- * L'éruption cutanée peut affecter plus d'1 personne sur 10 (très fréquent) lorsque OLYSIO est utilisé en association au sofosbuvir pendant 24 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver OLYSIO

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient OLYSIO

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

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

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

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

OLYSIO est disponible en boîtes contenant 7 gélules (1 plaquette) ou 28 gélules (4 plaquettes). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Sverige
Tlf: +46 8 407 64 30

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

France

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

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 Ģdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Sverige
Tlf: +46 8 407 64 30

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Ilżecka 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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Svíþjóð
Sími: +46 8 407 64 30

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 407 64 30

Sverige

Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Tel: +46 8 407 64 30

United Kingdom

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

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

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