

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

OLYSIO 150 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder simeprevir-natrium tilsvarende 150 mg simeprevir.

Hjelpestoff med kjent effekt: hver kapsel inneholder 78,4 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel)

Hvit gelatinkapsel, omtrent 22 mm lang, merket med "TMC135 150" med svart blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

OLYSIO, i kombinasjon med andre legemidler, er indisert for behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne pasienter (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Angående aktivitet som er spesifikk for genotypene av hepatitt C-virus (HCV), se pkt. 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med OLYSIO skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av CHC.

#### Dosering

Anbefalt dosering med OLYSIO er én kapsel à 150 mg én gang daglig, tatt sammen med mat.

OLYSIO må brukes i kombinasjon med andre legemidler for behandling av CHC (se pkt. 5.1). Se også preparatopplysningene for legemidlene som brukes i kombinasjon med OLYSIO. Ved vurdering av kombinasjonsbehandling med OLYSIO og peginterferon alfa og ribavirin til pasienter med HCV genotype 1a, bør det testes for NS3 Q80K-polymorfisme før oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4).

Anbefalte legemidler for samtidig administrering og behandlingsvarighet for kombinasjonsbehandling med OLYSIO er beskrevet i tabell 1 og 2.

**Tabell 1: Anbefalt behandlingsvarighet for kombinasjonsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir hos pasienter med HCV genotype 1 eller 4, med eller uten ribavirin**

Pasientpopulasjon	Behandlingsvarighet
Pasienter uten cirrhose	12 uker OLYSIO + sofosbuvir

Pasienter med cirrhose <sup>1</sup>	24 uker OLYSIO + sofosbuvir eller 12 uker OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin <sup>2</sup>  12 uker OLYSIO + sofosbuvir (uten ribavirin) kan vurderes til pasienter som anses å ha lav risiko for klinisk sykdomsprogresjon og som har muligheter for påfølgende ny behandling (se pkt. 4.4 og 5.1)
-------------------------------------	---

<sup>1</sup> Hos HCV genotype 1a-infiserte pasienter med cirrhose kan testing for nærvær av Q80K-polymorfisme vurderes før igangsetting av behandling med OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir (se pkt. 4.4).

<sup>2</sup> Den daglige dosen av ribavirin er vektbasert (< 75 kg = 1000 mg og ≥ 75 kg = 1200 mg) og skal administreres oralt, fordelt på to doser med mat. Se også i preparatomtale for ribavirin.

**Tabell 2: Anbefalt behandlingsvarighet for kombinasjonsbehandling med OLYSIO og peginterferon alfa og ribavirin<sup>1</sup> hos pasienter med HCV genotype 1 eller 4**

Pasientpopulasjon	Behandlingsvarighet
Behandlingsnaive pasienter og pasienter som tidligere har hatt tilbakefall <sup>2</sup>	
med eller uten cirrhose, som ikke er koinfiserte med HIV	24 uker <sup>3</sup>
uten cirrhose, som er koinfiserte med HIV	Behandling med OLYSIO må startes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og administreres i 12 uker, og deretter etterfølges av ytterligere 12 uker med peginterferon alfa og ribavirin.
med cirrhose, som er koinfiserte med HIV	48 uker <sup>3</sup>  Behandling med OLYSIO må startes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og administreres i 12 uker, og deretter etterfølges av ytterligere 36 uker med peginterferon alfa og ribavirin.
Tidligere ikke-responderende pasienter (inkludert delvis og null respons) <sup>2</sup>	
med eller uten cirrhose, med eller uten HIV koinfeksjon	48 uker <sup>3</sup>  Behandling med OLYSIO må startes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og administreres i 12 uker, og deretter etterfølges av ytterligere 36 uker med peginterferon alfa og ribavirin.

<sup>1</sup> Ved vurdering av kombinasjonsbehandling med OLYSIO og peginterferon alfa og ribavirin til pasienter med HCV genotype 1a, bør det testes for NS3 Q80K-polymorfisme før oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4).

<sup>2</sup> Etter tidligere behandling med interferon (pegylert og ikke-pegylert), med eller uten ribavirin (se pkt. 5.1).

<sup>3</sup> Anbefalt varighet av behandling forutsatt at pasienten ikke møter en regel for seponering (se tabell 3).

Tabell 3 inneholder regler for seponering av behandlingen basert på HCV-RNA-nivå i uke 4, 12 og 24 for pasienter som får behandling med OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin.

*Seponering av behandlingen hos pasienter med utilstrekkelig virologisk respons  
OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir*

Det foreligger ingen virologiske regler for seponering av kombinasjonen OLYSIO og sofosbuvir.

*OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin*

Det er usannsynlig at pasienter med utilstrekkelig virologisk respons under behandlingen vil oppnå vedvarende virologisk respons (*Sustained Virological Response – SVR*). Det anbefales derfor at behandlingen seponeres hos disse pasientene. HCV-RNA-tersklene som fører til seponering av behandlingen (dvs. reglene for seponering av behandlingen), er angitt i tabell 3.

**Tabell 3: Regler for seponering av behandlingen hos pasienter som får OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, med utilstrekkelig virologisk respons under behandling**

HCV-RNA	Tiltak
Behandlingsuke 4: $\geq 25$ IE/ml	Seponer OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuke 12: $\geq 25$ IE/ml <sup>1</sup>	Seponer peginterferon alfa og ribavirin (behandling med OLYSIO er fullført i uke 12)
Behandlingsuke 24: $\geq 25$ IE/ml <sup>1</sup>	Seponer peginterferon alfa og ribavirin

<sup>1</sup> Revurdering av HCV-RNA anbefales ved HCV-RNA  $\geq 25$  IE/ml etter tidligere ikke-detekterbar HCV-RNA for å bekrefte HCV-RNA-nivået før HCV-behandlingen seponeres.

#### *Justering av doseringen eller avbrudd i OLYSIO-behandlingen*

For å hindre behandlingssvikt må OLYSIO-dosen ikke reduseres eller avbrytes. Hvis behandling med OLYSIO seponeres på grunn av bivirkninger eller utilstrekkelig virologisk respons under behandlingen, må OLYSIO-behandlingen ikke gjenopptas.

#### *Justering av doseringen eller avbrudd i behandlingen med legemidler som brukes i kombinasjon med OLYSIO for behandling av CHC*

Se instruksjonene i preparatomtalen for de respektive legemidlene hvis det oppstår bivirkninger som kan være forbundet med legemidlene som brukes i kombinasjon med OLYSIO for behandling av CHC, og som krever justering av doseringen eller seponering av et eller flere av disse legemidlene. Hvis andre legemidler som brukes i kombinasjon med OLYSIO for behandling av CHC, seponeres permanent, uansett årsak, må OLYSIO også seponeres. Når ribavirin legges til kombinasjonen av OLYSIO og sofosbuvir og ribavirin må seponeres, kan behandlingen med med OLYSIO sammen med sofosbuvir fortsettes uten ribavirin (se pkt.5.1).

#### *Utelatt dose*

Hvis en OLYSIO-dose utelates og pasienten oppdager dette innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, skal pasienten ta den utelatte OLYSIO-dosen sammen med mat så snart som mulig og deretter ta den neste OLYSIO-dosen til vanlig fastsatt tid.

Hvis en OLYSIO-dose utelates i mer enn 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, skal pasienten ikke ta den utelatte OLYSIO-dosen. Dosering av OLYSIO gjenopptas sammen med mat til vanlig fastsatt tid.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Eldre (over 65 år)*

Det finnes begrensede data om sikkerhet og effekt av OLYSIO hos pasienter over 65 år. Det finnes ingen data om sikkerhet og effekt av OLYSIO hos pasienter over 75 år. Dosejustering av OLYSIO er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av OLYSIO er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat grad av nedsatt nyrefunksjon. Økt simeprevireksponering har blitt observert hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. OLYSIO har ikke blitt undersøkt hos HCV-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) eller terminal nyresykdom, inkludert pasienter med behov for hemodialyse. Siden eksponeringen kan være økt hos HCV-infiserte pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon, anbefales det å utvise forsiktighet ved forskrivning av OLYSIO til disse pasientene (se pkt. 5.2).

Se den respektive preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med OLYSIO, vedrørende bruken av disse hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering av OLYSIO er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A).

OLYSIO anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Rase*

Dosejustering er ikke nødvendig på bakgrunn av rase (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av OLYSIO hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data.

#### *Samtidig infeksjon med HCV/humant immunsvikt-virus type 1 (HIV-1)*

Dosejustering av OLYSIO er ikke nødvendig hos pasienter med samtidig HCV/HIV-1-infeksjon (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir: HCV/HIV-1 koinfiserte pasienter bør behandles like lenge som HCV monoinfiserte pasienter,

OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin: Pasienter med samtidig HCV/HIV-1 infeksjon bør behandles like lenge som HCV mono-infiserte pasienter, bortsett fra pasienter med cirrhose som bør behandles i 36 uker med g peginterferon alfa og ribavirin etter gjennomføring av 12 ukers behandling med OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin (total behandlingsperiode 48 uker).

Det står informasjon om relevante interaksjoner med antiretrovirale midler i pkt. 4.4 og 4.5.

#### Administrasjonsmåte

OLYSIO skal tas oralt én gang daglig sammen med mat (se pkt. 5.2). Kapselen skal svelges hel.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfølsomhet av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Effekten av OLYSIO har ikke blitt undersøkt hos pasienter med HCV genotype 2, 3, 5, eller 6; OLYSIO bør ikke brukes i disse pasient-gruppene (se pkt. 5.1).

OLYSIO må ikke gis som monoterapi og må forskrives i kombinasjon med andre legemidler for behandling av CHC.

Les preparatordelen for de andre forskrevne legemidlene før behandlingen med OLYSIO innledes. Advarslene og forsiktighetsreglene for disse legemidlene gjelder også når de brukes i kombinasjonsbehandling med OLYSIO.

Det finnes ingen kliniske data om bruk av OLYSIO ved gjenbehandling av pasienter som ikke har respondert på HCV NS3-4A-proteasehemmer-basert behandling (se pkt. 5.1 og 5.3).

#### Leverdekompensasjon og leversvikt

Leverdekompensasjon og leversvikt, herunder dødelige tilfeller, har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og i kombinasjon med sofosbuvir. Selv om det er vanskelig å fastslå en årsakssammenheng på grunn av bakenforliggende fremskreden leversykdom, kan en potensiell risiko ikke utelukkes. Hos pasienter med høy risiko for leverdekompensasjon eller leversvikt bør derfor leverfunksjonstester overvåkes før, og i den grad det er klinisk indisert, under kombinasjonsbehandling med OLYSIO.

### Nedsatt leverfunksjon

OLYSIO anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

### Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Tilfeller av bradykardi har blitt observert ved bruk av OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir og samtidig amiodaron. Mekanismen har ikke blitt fastslått.

Tilfellene er potensielt livstruende, og amiodaron skal derfor kun brukes til pasienter som får kombinasjonsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir når andre alternative antiarytmiske behandlinger ikke tolereres eller er kontraindisert.

Dersom samtidig bruk av amiodaron blir vurdert som nødvendig, anbefales det at pasientene overvåkes nøye ved oppstart av kombinasjonsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir. Pasienter som identifiseres som å ha høy risiko for bradyarytmi skal overvåkes kontinuerlig i 48 timer under egne kliniske forhold.

På grunn av den lange halveringstiden for amiodaron, skal tilstrekkelig overvåkning også gjennomføres for pasienter som har avsluttet behandling med amiodaron i løpet av de siste månedene og som skal starte kombinasjonsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir.

Alle pasienter som mottar kombinasjonsbehandling med OLYSIO og sofosbuvir i kombinasjon med amiodaron med eller uten andre legemidler som senker hjerterytmen, skal også advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk og skal rådes til å ta kontakt med lege raskt dersom de skulle oppleve dem.

### Testing før behandling for NS3 Q80K polymorfisme hos pasienter infisert med HCV genotype 1a OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir

Hos HCV genotype 1a-infiserte pasienter med cirrhose kan testing for nærvær av Q80K-polymorfisme vurderes før igangsetting av behandling med OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir (se pkt 5.1).

Hos HCV genotype 1a-infiserte pasienter uten cirrhose er effekten av simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir i den anbefalte behandlingsvarigheten på 12 uker ikke påvirket av nærvær av NS3 Q80K-polymorfismen (se pkt. 5.1).

### OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

Effekten av simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er betraktelig redusert hos pasienter med hepatitt C genotype 1a og NS3 Q80K-polymorfisme ved baseline sammenlignet med pasienter med hepatitt C genotype 1a uten Q80K-polymorfisme (se pkt. 5.1). Det anbefales på det sterkeste å teste for eventuell Q80K-polymorfisme hos pasienter med HCV genotype 1a når behandling med OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin vurderes. Alternativ behandling må vurderes for pasienter med HCV genotype 1a og Q80K-polymorfisme eller i tilfeller der testing ikke kan gjennomføres.

### Samtidig administrering med andre direkte virkende antivirale legemidler mot HCV

OLYSIO skal bare gis samtidig med andre direktevirkende antivirale legemidler hvis fordelene ansees å veie opp for risikoene basert på tilgjengelige data. Det foreligger ingen data som støtter samtidig administrering av OLYSIO og telaprevir eller boceprevir. Disse HCV-proteasehemmerne forventes å være kryssresistente, og samtidig administrering anbefales ikke (se pkt 4.5).

### OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa-2b

Pasienter som i kliniske studier ble randomisert til OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa-2b og ribavirin, oppnådde numerisk lavere SVR12 samt hyppigere viralt gjennombrudd og tilbakefall sammenlignet med pasienter som fikk OLYSIO i kombinasjon med peginterferon alfa-2a og ribavirin (se pkt. 5.1).

### Graviditet og prevensjon

OLYSIO skal bare brukes under graviditet eller av fertile kvinner hvis fordelene veier opp for risikoen. Fertile kvinnelige pasienter må bruke effektiv prevensjon (se pkt. 4.6).

Kontraindikasjonene og advarslene som gjelder for de samtidig administrerte legemidlene vedrørende krav til graviditet og prevensjon, gjelder også når disse legemidlene brukes i kombinasjonsbehandling med OLYSIO.

Ribavirin kan føre til fødselsdefekter og/eller død for eksponerte fostre. Det må derfor utvises ekstrem forsiktighet for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere til mannlige pasienter (se pkt. 4.6).

#### Fotosensitivitet

Fotosensitivitetsreaksjoner har blitt observert med OLYSIO i kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.8). Pasientene skal informeres om risikoen for fotosensitivitetsreaksjoner og om betydningen av å bruke hensiktsmessig solbeskyttelse under behandling med OLYSIO. Overdreven soleksposering og bruk av solarier under behandling med OLYSIO skal unngås. Hvis det oppstår fotosensitivitetsreaksjoner, skal det vurderes om OLYSIO bør seponeres.

#### Utslett

Det har blitt observert utslett med OLYSIO i kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.8). Pasienter med mildt til moderat utslett skal holdes under oppsyn for å se om utslettet progredierer, inkludert om det oppstår slimhinnesymptomer eller systemiske symptomer. Ved alvorlig utslett skal OLYSIO og andre legemidler brukt i kombinasjonsbehandling for behandling av CHC seponeres, og pasientene skal holdes under oppsyn til symptomene har gitt seg.

#### Laboratorietesting under behandling med OLYSIO, peginterferon alfa og ribavirin

HCV-RNA-nivået skal kontrolleres i uke 4 og 12 og etter klinisk behov (se også retningslinjene for behandlingsvarighet og reglene for seponering, pkt. 4.2). Det anbefales å bruke en følsom, kvantitativ HCV-RNA-analyse ved kontroll av HCV-RNA-nivået under behandlingen.

Preparatomtalen for peginterferon alfa og ribavirin inneholder informasjon om krav til laboratorietesting før behandlingen, under behandlingen og etter behandlingen, inkludert krav til hematologi, biokjemi (inkludert leverenzymmer og bilirubin) og graviditetstesting.

#### Interaksjoner med legemidler

Samtidig administrering av OLYSIO og midler som i moderat eller stor grad inducerer eller hemmer cytokrom P450 3A (CYP3A4), anbefales ikke, ettersom dette kan føre til signifikant henholdsvis lavere eller høyere eksponering for simeprevir.

Det står informasjon om interaksjoner med legemidler i pkt. 4.5.

#### Samtidig infeksjon med hepatitt B-virus (HBV)

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

#### Organtransplanterte pasienter

Samtidig administrering av OLYSIO med ciklosporin anbefales ikke, ettersom dette fører til signifikant høyere eksponering for simeprevir (se pkt. 4.5).

#### Helpstoff i OLYSIO-kapslene

OLYSIO-kapslene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke bruke dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Legemidler som påvirker simeprevireksponeringen

Hovedenzymet som er involvert i biotransformasjonen av simeprevir, er CYP3A4 (se pkt. 5.2), og andre legemidler kan ha klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til simeprevir via

CYP3A4. Samtidig administrering av OLYSIO og moderate eller sterke hemmere av CYP3A4 kan øke plasmaeksposeringen for simeprevir signifikant, mens samtidig administrering av moderate eller sterke induktorer av CYP3A4 kan redusere plasmaeksposeringen for simeprevir signifikant og føre til tap av effekt (se tabell 4). Samtidig administrering av OLYSIO og midler som i moderat eller stor grad hemmer eller inducerer CYP3A4, anbefales derfor ikke.

Opptak av simeprevir i leveren medieres av OATP1B1/3. Hemmere av OATP1B1/3, som eltrombopag eller gemfibrozil, kan gi en økning i plasmakonsentrasjonen av simeprevir.

#### Legemidler som påvirkes av bruk av simeprevir

Simeprevir hemmer i mild grad CYP1A2-aktivitet og intestinal CYP3A4-aktivitet, men påvirker ikke hepatisk CYP3A4-aktivitet. Samtidig administrering av OLYSIO og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene (se tabell 4).

Simeprevir påvirker ikke CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir hemmer OATP1B1/3, P-gp og BCRP-transportører. Samtidig administrering av OLYSIO og legemidler som er substrater for OATP1B1/3- og P-gp og BCRP-transport, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene (se tabell 4).

#### Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med OLYSIO, er nøye overvåking av INR anbefalt.

#### Interaksjonstabell

Fastslåtte og teoretiske interaksjoner mellom simeprevir og utvalgte legemidler er oppført i tabell 4 (som viser *least square mean ratio* (minste kvadraters gjennomsnitt) med 90 % konfidensintervall (90 % CI); økning angis som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”). Det er utført interaksjonsstudier med friske voksne med den anbefalte dosen på 150 mg simeprevir én gang daglig, med mindre noe annet er angitt.

**Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefaling ved bruk av andre legemidler**

Legemidler etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Least squares mean ratio (90 % KI)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<b>ANALEPTIKA</b>		
Koffein 150 mg	koffein AUC 1,26 (1,21–1,32) ↑ koffein C <sub>max</sub> 1,12 (1,06–1,19) ↔ koffein C <sub>min</sub> ikke undersøkt	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoksin 0,25 mg	digoksin AUC 1,39 (1,16–1,67) ↑ digoksin C <sub>max</sub> 1,31 (1,14–1,51) ↑ digoksin C <sub>min</sub> ikke undersøkt  (hemming av P-gp-transportør)	Konsentrasjonene av digoksin skal overvåkes og brukes til å titrere digoksindosen for å oppnå ønsket klinisk effekt.



Amiodaron	Ikke undersøkt. Svak økning i konsentrasjonen av amiodaron kan forventes når amiodaron administreres peroralt.  (hemming av intestinalt CYP3A4-enzym)  Svak økning i konsentrasjonen av simeprevir kan forekomme fordi amiodaron hemmer CYP3A4.	<u>Behandlingsregime uten sofosbuvir:</u> Det må utvises forsiktighet, og det anbefales terapeutisk legemiddelmonitorering for amiodaron og/eller klinisk overvåking (EKG osv.) ved peroral administrasjon.  <u>Behandlingsregime med sofosbuvir:</u> Brukes kun dersom det ikke finnes andre alternativer. Tett overvåking er anbefalt dersom dette legemidlet administreres sammen med OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir (se pkt. 4.4).
Disopyramid Flekainid  Meksiletin Propafenon Kinidin	Ikke undersøkt. Svak økning i konsentrasjonen av disse antiarytmikaene kan forventes når disse legemidlene gis oralt.  (hemming av intestinalt CYP3A4-enzym)	Forsiktighet kreves, og terapeutisk legemiddelovervåking for disse antiarytmikaene og/eller klinisk overvåking (EKG osv.) ved oral administrering anbefales.
<b>ANTIKOAGULANTER</b>		
Warfarin og andre vitamin K-antagonister	Warfarin 10 mg: S-warfarin AUC 1,04 (1,00–1,07) ↔ S-warfarin C <sub>max</sub> 1,00 (0,94–1,06) ↔ S-warfarin C <sub>min</sub> ikke undersøkt	Selv om ingen forandring av farmakokinetikken for warfarin er forventet, er nøye overvåking av INR anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av potensielle forandringer i leverfunksjonen ved behandling med OLYSIO.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av simeprevir forventes.  (kraftig induksjon av CYP3A4)	Det anbefales ikke at OLYSIO og disse antikonvulsivaene gis samtidig, ettersom samtidig administrering kan føre til tap av terapeutisk effekt av OLYSIO.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Escitalopram 10 mg én gang daglig	escitalopram AUC 1,00 (0,97–1,03) ↔ escitalopram C <sub>max</sub> 1,03 (0,99–1,07) ↔ escitalopram C <sub>min</sub> 1,00 (0,95–1,05) ↔ simeprevir AUC 0,75 (0,68–0,83) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 0,80 (0,71–0,89) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0,68 (0,59–0,79) ↓	Dosejustering er ikke nødvendig.

<b>ANTIISTAMINER</b>		
Astemizol Terfenadin	Ikke undersøkt. Astemizol og terfenadin kan forårsake hjertearytmier. Svak økning i konsentrasjonen av disse antihistaminene kan forventes.  (hemming av intestinalt CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og astemizol eller terfenadin gis samtidig.
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antibiotika – makrolider (systemisk administrering)</b>		
Azitromycin	Ikke undersøkt. På grunn av elimineringsveien for azitromycin forventes det ingen legemiddelinteraksjoner mellom azitromycin og simeprevir.	Dosejustering er ikke nødvendig.
Erytromycin 500 mg tre ganger daglig	erytromycin AUC 1,90 (1,53–2,36) ↑ erytromycin C <sub>max</sub> 1,59 (1,23–2,05) ↑ erytromycin C <sub>min</sub> 3,08 (2,54–3,73) ↑ simeprevir AUC 7,47 (6,41–8,70) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 4,53 (3,91–5,25) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 12,74 (10,19–15,93) ↑  (både erytromycin og simeprevir hemmer CYP3A4-enzymene og P-gp-transportør)	Det anbefales ikke at OLYSIO og systemisk erytromycin gis samtidig.
Klaritromycin Telitromycin	Ikke undersøkt. Økt plasmakonsentrasjon av simeprevir forventes.  (kraftig hemming av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og klaritromycin eller telitromycin gis samtidig.
<b>Antimykotika (systemisk administrering)</b>		
Itrakonazol Ketokonazol* Posakonazol	Ikke undersøkt. Signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av simeprevir forventes.  (kraftig hemming av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og systemisk itraconazol, ketokonazol eller posakonazol gis samtidig.
Flukonazol Vorikonazol	Ikke undersøkt. Signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av simeprevir forventes.  (null til moderat hemming av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og systemisk flukonazol eller vorikonazol gis samtidig.
<b>Antimykobakterielle legemidler</b>		
Bedakvilin	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
Rifampicin 600 mg én gang daglig	rifampicin AUC 1,00 (0,93–1,08) ↔ rifampicin C <sub>max</sub> 0,92 (0,80–1,07) ↔ rifampicin C <sub>min</sub> ikke undersøkt 25-desacetyl-rifampicin AUC 1,24 (1,13–1,36) ↑ 25-desacetyl-rifampicin C <sub>max</sub> 1,08 (0,98–1,19) ↔ 25-desacetyl-rifampicin C <sub>min</sub> ikke undersøkt simeprevir AUC 0,52 (0,41–0,67) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 1,31 (1,03–1,66) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 0,08 (0,06–0,11) ↓  (induksjon av CYP3A4-enzymene)	Det anbefales ikke at OLYSIO og rifampicin gis samtidig, ettersom samtidig administrering kan føre til tap av terapeutisk effekt av OLYSIO.

Rifabutin Rifapentin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av simeprevir forventes.  (induksjon av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og rifabutin eller rifapentin gis samtidig, ettersom samtidig administrering kan føre til tap av terapeutisk effekt av OLYSIO.
<b>ANTITUSSIVA</b>		
Dekstrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87–1,35) ↑ DXM C <sub>max</sub> 1,21 (0,93–1,57) ↑ DXM C <sub>min</sub> ikke undersøkt dekstrorfan AUC 1,09 (1,03–1,15) ↔ dekstrorfan C <sub>max</sub> 1,03 (0,93–1,15) ↔ dekstrorfan C <sub>min</sub> ikke undersøkt	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>KALSIUMKANALBLOKKERE (oral administrering)</b>		
Amlodipin Bepidil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Ikke undersøkt. Økt plasmakonsentrasjon av oralt administrerte kalsiumkanalblokkere kan forventes.  (hemming av intestinalt CYP3A4-enzym og P-gp-transportør)  Økt konsentrasjon av simeprevir kan forekomme fordi amlodipin hemmer CYP3A4 i mild grad og diltiazem og verapamil hemmer CYP3A4 i moderat grad.	Forsiktighet kreves, og klinisk overvåking av pasientene anbefales når dosejustering er nødvendig. Kalsiumkanalblokkerne gis separat.
<b>GLUKOORTIKOIDER</b>		
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Redusert plasmakonsentrasjon av simeprevir forventes.  (moderat hemming av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og systemisk deksametason gis samtidig, ettersom samtidig administrering kan føre til tap av terapeutisk effekt av OLYSIO.
Budesonid Flutikason Metylprednisolon Prednison	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>LEGEMIDLER MOT GASTROINTESTINALE LIDELSER</b>		
<b>Antacida</b>		
Aluminium- eller magnesiumhydroksid Kalsiumkarbonat	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>H<sub>2</sub>-reseptorantagonister</b>		
Cimetidin Famotidin Ranitidin	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Peristaltikkfremmende midler</b>		
Cisaprid	Ikke undersøkt. Cisaprid kan forårsake hjertearytmier. Økt konsentrasjon av cisaprid kan forekomme.  (hemming av intestinalt CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og cisaprid gis samtidig.

<b>Protonpumpehemmere</b>		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00–1,46) ↑ omeprazol C <sub>max</sub> 1,14 (0,93–1,39) ↑ omeprazol C <sub>min</sub> ikke undersøkt	Dosejustering er ikke nødvendig.
Dekslansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>LEGEMIDLER MOT HCV</b>		
<b>Antivirale</b>		
Daklatasvir 60 mg én gang daglig	daklatasvir AUC 1,96 (1,84–2,10) ↑ daklatasvir C <sub>max</sub> 1,50 (1,39–1,62) ↑ daklatasvir C <sub>min</sub> 2,68 (2,42–2,98) ↑ simeprevir AUC 1,44 (1,32–1,56) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 1,39 (1,27–1,52) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 1,49 (1,33–1,67) ↑	Dosejustering er ikke nødvendig for daklatasvir eller OLYSIO.
Ledipasvir <sup>2</sup> 90 mg én gang daglig	ledipasvir AUC 1,75 (1,56–1,96) ↑ ledipasvir C <sub>max</sub> 1,64 (1,45–1,86) ↑ ledipasvir C <sub>min</sub> 1,74 (1,55–1,97) ↑ simeprevir AUC 3,05 (2,43–3,84) ↑ simeprevir C <sub>max</sub> 2,34 (1,95–2,81) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 4,69 (3,40–6,47) ↑	Samtidig administrasjon av OLYSIO og et legemiddel som inneholder ledipasvir anbefales ikke.
Sofosbuvir <sup>3</sup> 400 mg én gang daglig	sofosbuvir AUC 3,16 (2,25–4,44) ↑ sofosbuvir C <sub>max</sub> 1,91 (1,26–2,90) ↑ sofosbuvir C <sub>min</sub> ikke undersøkt GS-331007 AUC 1,09 (0,87–1,37) ↔ GS-331007 C <sub>max</sub> 0,69 (0,52–0,93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> ikke undersøkt simeprevir AUC 0,94 (0,67–1,33) ↔ simeprevir C <sub>max</sub> 0,56 (0,41–0,71) ↔ simeprevir C <sub>min</sub> ikke undersøkt	Økningen i sofosbuvir-eksponeringen som ble observert i den farmakokinetiske delstudien, er ikke klinisk relevant.
<b>PLANTEBASERTE LEGEMIDLER</b>		
Mariatistel ( <i>Silybum marianum</i> )	Ikke undersøkt. Økt plasmakonsentrasjon av simeprevir forventes.  (hemming av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og mariatistel gis samtidig.
Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av simeprevir forventes.  (induksjon av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og legemidler som inneholder johannesurt, gis samtidig, ettersom samtidig administrering kan føre til tap av terapeutisk effekt av OLYSIO.
<b>LEGEMIDLER MOT HIV</b>		
<b>Antiretrovirale legemidler – CCR5-antagonister</b>		
Maraviroc	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig for noen av legemidlene når OLYSIO gis samtidig med maraviroc.

<b>Antiretrovirale legemidler – integrasehemmere</b>		
Raltegravir 400 mg to ganger daglig	raltegravir AUC 1,08 (0,85–1,38) ↑ raltegravir C <sub>max</sub> 1,03 (0,78–1,36) ↔ raltegravir C <sub>min</sub> 1,14 (0,97–1,36) ↑ simeprevir AUC 0,89 (0,81–0,98) ↔ simeprevir C <sub>max</sub> 0,93 (0,85–1,02) ↔ simeprevir C <sub>min</sub> 0,86 (0,75–0,98) ↓	Dosejustering er ikke nødvendig.
Dolutegravir	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Antiretrovirale legemidler – ikke-nukleoside revers transkriptase-hemmere (NNRTI-er)</b>		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	efavirenz AUC 0,90 (0,85–0,95) ↔ efavirenz C <sub>max</sub> 0,97 (0,89–1,06) ↔ efavirenz C <sub>min</sub> 0,87 (0,81–0,93) ↔ simeprevir AUC 0,29 (0,26–0,33) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 0,49 (0,44–0,54) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0,09 (0,08–0,12) ↓  (induksjon av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og efavirenz gis samtidig, ettersom samtidig administrering kan føre til tap av terapeutisk effekt av OLYSIO.
Rilpivirin 25 mg én gang daglig	rilpivirin AUC 1,12 (1,05–1,19) ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> 1,04 (0,95–1,13) ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> 1,25 (1,16–1,35) ↑ simeprevir AUC 1,06 (0,94–1,19) ↔ simeprevir C <sub>max</sub> 1,10 (0,97–1,26) ↑ simeprevir C <sub>min</sub> 0,96 (0,83–1,11) ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre NNRTI-er (delavirdin, etravirin, nevirapin)	Ikke undersøkt. Endret plasmakonsentrasjon av simeprevir forventes.  (induksjon [etravirin eller nevirapin] eller hemming [delavirdin] av CYP3A4-enzym)	Det anbefales ikke at OLYSIO og delavirdin, etravirin eller nevirapin gis samtidig.
<b>Antiretrovirale legemidler – nukleoside eller nukleotide revers transkriptase-hemmere (N(t)RTI-er)</b>		
Tenofovir-disoproksil-fumarat 300 mg én gang daglig	tenofovir AUC 1,18 (1,13–1,24) ↔ tenofovir C <sub>max</sub> 1,17 (1,10–1,30) ↑ tenofovir C <sub>min</sub> 1,24 (1,15–1,33) ↑ simeprevir AUC 0,86 (0,76–0,98) ↓ simeprevir C <sub>max</sub> 0,85 (0,73–0,99) ↓ simeprevir C <sub>min</sub> 0,93 (0,78–1,11) ↓	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre NRTI-er (abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zidovudin)	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.

<b>Antiretrovirale legemidler – proteasehemmere (PI-er)</b>		
Darunavir/ritonavir <sup>4</sup> 800/100 mg én gang daglig	<p>darunavir AUC 1,18 (1,11–1,25) ↑  darunavir C<sub>max</sub> 1,04 (0,99–1,10) ↔  darunavir C<sub>min</sub> 1,31 (1,13–1,52) ↑  ritonavir AUC 1,32 (1,25–1,40) ↑  ritonavir C<sub>max</sub> 1,23 (1,14–1,32) ↑  ritonavir C<sub>min</sub> 1,44 (1,30–1,61) ↑  simeprevir AUC 2,59 (2,15–3,11) ↑*  simeprevir C<sub>max</sub> 1,79 (1,55–2,06) ↑*  simeprevir C<sub>min</sub> 4,58 (3,54–5,92) ↑*</p> <p>* darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevir sammenlignet med 150 mg simeprevir alene.</p> <p>(kraftig hemming av CYP3A4-enzym)</p>	Det anbefales ikke at OLYSIO og darunavir/ritonavir gis samtidig.
Ritonavir <sup>1</sup> 100 mg to ganger daglig	<p>simeprevir AUC 7,18 (5,63–9,15) ↑  simeprevir C<sub>max</sub> 4,70 (3,84–5,76) ↑  simeprevir C<sub>min</sub> 14,35 (10,29–20,01) ↑</p> <p>(kraftig hemming av CYP3A4-enzym)</p>	Det anbefales ikke at OLYSIO og ritonavir gis samtidig.
Andre ritonavir-forsterkede eller -uforsterkede proteasehemmere mot HIV (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir, tipranavir)	<p>Ikke undersøkt. Endret plasmakonsentrasjon av simeprevir forventes.</p> <p>(induksjon eller hemming av CYP3A4-enzym)</p>	Det anbefales ikke at OLYSIO gis samtidig med noen HIV-proteasehemmere, med eller uten ritonavir.
Cobicistatholdige legemidler	<p>Ikke undersøkt. Signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av simeprevir forventes.</p> <p>(kraftig hemming av CYP3A4-enzym)</p>	Det anbefales ikke at OLYSIO og cobicistatholdige legemidler gis samtidig.
<b>HMG-CO-A-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Rosuvastatin 10 mg	<p>rosuvastatin AUC 2,81 (2,34–3,37) ↑  rosuvastatin C<sub>max</sub> 3,17 (2,57–3,91) ↑  rosuvastatin C<sub>min</sub> ikke undersøkt</p> <p>(hemming av OATP1B1/3-BCRP-transportør)</p>	Ved samtidig administrering med OLYSIO må rosuvastatindosen titreres forsiktig og den laveste nødvendige dosen brukes. Sikkerheten skal overvåkes samtidig.
Pitavastatin Pravastatin	<p>Ikke undersøkt. Økt plasmakonsentrasjon av pitavastatin og pravastatin forventes.</p> <p>(hemming av OATP1B1/3-transportør)</p>	Ved samtidig administrering med OLYSIO må pitavastatindosen titreres forsiktig og den laveste nødvendige dosen brukes. Sikkerheten skal overvåkes samtidig.

Atorvastatin 40 mg	<p>atorvastatin AUC 2,12 (1,72–2,62) ↑  atorvastatin C<sub>max</sub> 1,70 (1,42–2,04) ↑  atorvastatin C<sub>min</sub> ikke undersøkt  2-OH-atorvastatin AUC 2,29 (2,08–2,52) ↑  2-OH-atorvastatin C<sub>max</sub> 1,98 (1,70–2,31) ↑  2-OH-atorvastatin C<sub>min</sub> ikke undersøkt</p> <p>(hemming av OATP1B1/3-transportør og/eller CYP3A4-enzym)</p> <p>Økt konsentrasjon av simeprevir kan forekomme fordi atorvastatin hemmer OATP1B1.</p>	Ved samtidig administrering med OLYSIO må atorvastatindosen titreres forsiktig og den laveste nødvendige dosen brukes. Sikkerheten skal overvåkes samtidig.
Simvastatin 40 mg	<p>simvastatin AUC 1,51 (1,32–1,73) ↑  simvastatin C<sub>max</sub> 1,46 (1,17–1,82) ↑  simvastatin C<sub>min</sub> ikke undersøkt  simvastatinsyre AUC 1,88 (1,63–2,17) ↑  simvastatinsyre C<sub>max</sub> 3,03 (2,49–3,69) ↑  simvastatinsyre C<sub>min</sub> ikke undersøkt</p> <p>(hemming av OATP1B1-transportør og/eller CYP3A4-enzym)</p>	Ved samtidig administrering med OLYSIO må simvastatindosen titreres forsiktig og den laveste nødvendige dosen brukes. Sikkerheten skal overvåkes samtidig.
Lovastatin	<p>Ikke undersøkt. Økt plasmakonsentrasjon av lovastatin forventes.</p> <p>(hemming av OATP1B1-transportør og/eller CYP3A4-enzym)</p>	Ved samtidig administrering med OLYSIO må lovastatindosen titreres forsiktig og den laveste nødvendige dosen brukes. Sikkerheten skal overvåkes samtidig.
Fluvastatin	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA</b>		
Etinyløstradiol og noretindron 0,035 mg én gang daglig / 1 mg én gang daglig	<p>etinyløstradiol AUC 1,12 (1,05–1,20) ↔  etinyløstradiol C<sub>max</sub> 1,18 (1,09–1,27) ↑  etinyløstradiol C<sub>min</sub> 1,00 (0,89–1,13) ↔  noretindron AUC 1,15 (1,08–1,22) ↔  noretindron C<sub>max</sub> 1,06 (0,99–1,14) ↔  noretindron C<sub>min</sub> 1,24 (1,13–1,35) ↑</p>	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>IMMUNSUPPRESSIVE LEGEMIDLER</b>		
Ciklosporin 100 mg pasientindividualisert dose <sup>5</sup>	<p>ciklosporin AUC 1,19 (1,13–1,26) ↑  ciklosporin C<sub>max</sub> 1,16 (1,07–1,26) ↑  ciklosporin C<sub>min</sub> ikke undersøkt  simeprevir AUC 5,68 (3,58–9,00) ↑<sup>6</sup>  simeprevir C<sub>max</sub> 4,53 (3,05–6,74) ↑<sup>6</sup>  simeprevir C<sub>min</sub> ikke undersøkt<sup>6</sup></p> <p>(ciklosporin hemmer OATP1B1/3, P-gp og CYP3A4)</p>	Det er ikke anbefalt å administrere OLYSIO sammen med ciklosporin.

Takrolimus 2 mg  pasientindividualisert dose <sup>5</sup>	takrolimus AUC 0,83 (0,59–1,16) ↓ takrolimus C <sub>max</sub> 0,76 (0,65–0,90) ↓ takrolimus C <sub>min</sub> ikke undersøkt simeprevir AUC 1,90 (1,37–2,63) ↑ <sup>7</sup> simeprevir C <sub>max</sub> 1,85 (1,40–2,46) ↑ <sup>7</sup> simeprevir C <sub>min</sub> ikke undersøkt <sup>7</sup>  (takrolimus hemmer OATP1B1)	Dosejustering er ikke nødvendig for noen av legemidlene når OLYSIO administreres samtidig med takrolimus. Det anbefales å overvåke blodkonsentrasjonen av takrolimus.
Sirolimus	Ikke undersøkt. Svak økning eller reduksjon i plasmakonsentrasjonen av sirolimus kan forekomme.	Det anbefales å overvåke blodkonsentrasjonen av sirolimus.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Metadon <sup>8</sup> 30–150 mg én gang daglig, individuelt tilpasset dose	R(-)-metadon AUC 0,99 (0,91–1,09) ↔ R(-)-metadon C <sub>max</sub> 1,03 (0,97–1,09) ↔ R(-)-metadon C <sub>min</sub> 1,02 (0,93–1,12) ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Buprenorfin Nalokson	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>FOSFODIESTERASE TYPE 5-HEMMERE</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ikke undersøkt. Svak økning i konsentrasjonen av PDE-5-hemmere kan forventes.  (hemming av intestinalt CYP3A4-enzym)  Svak økning i konsentrasjonen av simeprevir kan forekomme fordi sildenafil hemmer OATP1B1 i mild grad.	Dosejustering er ikke nødvendig når OLYSIO administreres samtidig med doser av sildenafil, vardenafil eller tadalafil indisert for behandling av erektil dysfunksjon.  Dosejustering av PDE-5-hemmeren kan være nødvendig når OLYSIO gis samtidig med sildenafil eller tadalafil som gis kronisk i doser som brukes ved behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. Vurder å starte med den laveste dosen av PDE-5-hemmeren og øke dosen etter behov, under hensiktsmessig klinisk overvåking.
<b>SEDATIVA/ANXIOLYTIKA</b>		
Midazolam <i>Oralt:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenøst:</i> 0,025 mg/kg	<i>Oralt:</i> midazolam AUC 1,45 (1,35–1,57) ↑ midazolam C <sub>max</sub> 1,31 (1,19–1,45) ↑ midazolam C <sub>min</sub> ikke undersøkt  <i>Intravenøst:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95–1,26) ↑ midazolam C <sub>max</sub> 0,78 (0,52–1,17) ↓ midazolam C <sub>min</sub> ikke undersøkt  (svak hemming av intestinalt CYP3A4-enzym)	Plasmakonsentrasjonen av midazolam ble ikke påvirket ved intravenøs administrering, ettersom simeprevir ikke hemmer hepatisk CYP3A4. Det må utvises forsiktighet når dette legemidlet, som har smal terapeutisk indeks, gis samtidig med OLYSIO oralt.



Triazolam (oralt)	Ikke undersøkt. Svak økning i konsentrasjonen av triazolam kan forventes.  (hemming av intestinalt CYP3A4-enzym)	Det må utvises forsiktighet når dette legemidlet, som har smal terapeutisk indeks, gis samtidig med OLYSIO oralt.
<b>STIMULANTIA</b>		
Metylfenidat	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes.	Dosejustering er ikke nødvendig.

Pilens retning (↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring) for hver farmakokinetiske parameter er basert på om konfidensintervallet på 90 % for det geometriske gjennomsnittet er innenfor (↔), under (↓) eller over (↑) området 0,80–1,25.

- 1 Denne interaksjonsstudien har blitt utført med en høyere dose enn den anbefalte dosen av simeprevir for å vurdere maksimal effekt på det samtidig administrerte legemidlet. Doseringsanbefalingen gjelder for den anbefalte simeprevir-dosen på 150 mg én gang daglig.
  - 2 Interaksjonen mellom simeprevir og legemidlet ble evaluert i en farmakokinetisk fase 2-studie med 22 HCV-infiserte pasienter.
  - 3 Sammenligning basert på historiske kontroller. Interaksjonen mellom simeprevir og legemidlet ble evaluert i en farmakokinetisk delstudie i en fase 2-studie med 22 HCV-infiserte pasienter.
  - 4 Simeprevir-dosen i denne interaksjonsstudien var 50 mg ved samtidig administrering i kombinasjon med darunavir/ritonavir, sammenlignet med 150 mg i behandlingsgruppen som fikk simeprevir alene.
  - 5 Pasientindividualisert dose ifølge legens skjønn, i henhold til lokal klinisk praksis.
  - 6 Sammenligning basert på historiske kontroller. Data er fra en fase 2-studie med 9 HCV-infiserte pasienter etter levertransplantasjon.
  - 7 Sammenligning basert på historiske kontroller. Data er fra en fase 2-studie med 11 HCV-infiserte pasienter etter levertransplantasjon.
  - 8 Interaksjonen mellom simeprevir og legemidlet ble evaluert i en farmakokinetisk studie med opioidavhengige voksne som fikk stabil vedlikeholdsbehandling med metadon.
- \* Ketokonazol: i påvente av ytterligere ATC-klassifisering.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det er ikke utført tiltrekkelige og godt kontrollerte studier med simeprevir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). OLYSIO skal bare brukes under graviditet eller av fertile kvinner hvis fordelene veier opp for risikoen. Fertile kvinnelige pasienter må bruke effektiv prevensjon.

Siden OLYSIO må gis sammen med andre legemidler for behandling av CHC, gjelder kontraindikasjonene og advarsler for disse legemidlene også når de brukes i kombinasjonsbehandling med OLYSIO (se pkt. 5.3).

Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist hos alle dyrearter som har blitt eksponert for ribavirin. Det må utvises ekstrem forsiktighet for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere til mannlige pasienter. Fertile kvinnelige pasienter og mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere må bruke effektiv prevensjon under behandlingen med ribavirin og i en viss tid etter at behandling med ribavirin er fullført, se preparatomtalen for ribavirin.

##### Amming

Det er ikke kjent om simeprevir eller dets metabolitter utskilles i melken hos mennesker. Når simeprevir ble gitt til lakterende rotter, ble simeprevir påvist i plasma hos diende rotter, sannsynligvis fordi simeprevir utskilles via melken (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med OLYSIO skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekt av simeprevir på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke observert noen effekter på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

OLYSIO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kombinasjonsbehandling med OLYSIO og andre legemidler for behandling av CHC kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Se preparatomtalen for disse samtidig administrerte legemidlene for å finne ut om de kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen til simeprevir er basert på data fra 580 HCV genotype 1-infiserte pasienter som fikk simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir, med eller uten ribavirin (samlede data fra den kliniske fase 2-studien HPC2002 og de kliniske fase 3-studiene HPC3017 and HPC3018) og 1486 HCV genotype 1-infiserte pasienter som fikk simeprevir (eller placebo) i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (samlede data fra de kliniske fase II-studiene C205 og C206 og de kliniske fase 3 studiene C208, C216 og HPC3007).

Sikkerhetsprofilen til simeprevir er tilsvarende hos pasienter med HCV genotype 4-infeksjon og HCV genotype 1-infeksjon når det ble gitt enten i kombinasjon med sofosbuvir eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

##### *Simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir*

Sikkerhetsprofilen til simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir hos pasienter med HCV genotype 1-infeksjon, med eller uten cirrhose, er basert på samlede data fra fase 2-studien HPC2002 og fase 3-studiene HPC3017 og HPC3018 som omfattet 472 pasienter som fikk simeprevir med sofosbuvir uten ribavirin (155, 286 og 31 pasienter fikk henholdsvis 8, 12 eller 24 ukers behandling) og 108 pasienter som fikk simeprevir med sofosbuvir og ribavirin (54 pasienter fikk hver 12 eller 24 ukers behandling).

De fleste rapporterte bivirkningene hadde alvorlighetsgrad 1. Bivirkninger av grad 2 og 3 ble rapportert hos henholdsvis 3,5 % (n = 10) og 0,3 % (n = 1) av pasientene som fikk 12 uker med simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir. Det ble ikke rapportert bivirkninger av grad 4. Hos pasienter som fikk 24 uker med simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir ble det ikke rapportert noen bivirkninger av grad 2 eller 3. En pasient (3,2 %) fikk en bivirkning av grad 4 (økt bilirubin i blodet). Det ble ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (insidens  $\geq 5$  % etter 12 eller 24 ukers behandling) var utslett, pruritus, forstoppelse og fotosensitivitetsreaksjon (se pkt. 4.4).

Én pasient i gruppen med 12 ukers behandling (0,3 %) og ingen av pasientene i gruppen med 24 ukers behandling seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

##### *Simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin*

Sikkerhetsprofilen til simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin hos pasienter med HCV genotype 1-infeksjon er basert på sammenslåtte data fra fase 2-studiene og fase 3-studiene C205, C206, C208, C216 og HPC3007 som omfattet 924 pasienter som fikk simeprevir 150 mg én gang daglig i 12 uker og 540 pasienter som fikk placebo sammen med peginterferon alfa og ribavirin.

I de sammenslåtte sikkerhetsdataene fra fase 3 var de fleste bivirkningene som ble rapportert i løpet av 12 ukers behandling med simeprevir, av alvorlighetsgrad 1 til 2. Bivirkninger av grad 3 eller 4 ble rapportert for 3,1 % av pasientene som fikk simeprevir sammen med peginterferon alfa og ribavirin mot 0,5 % av pasientene som fikk placebo sammen med peginterferon alfa og ribavirin. Det ble rapportert alvorlige bivirkninger hos 0,3 % av de simeprevir-behandlede pasientene (2 fotosensitivitetstilfeller som krevde sykehusinnleggelse), og hos ingen av pasientene som fikk placebo sammen med peginterferon alfa og ribavirin.

I de 12 første ukene av behandlingen var de hyppigst rapporterte bivirkningene (forekomst  $\geq 5$  %) kvalme, utslett, pruritus, dyspné, økt bilirubin i blodet og fotosensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.4).

Seponering av simeprevir på grunn av bivirkninger forekom hos henholdsvis 0,9 % av pasientene som fikk simeprevir sammen med peginterferon alfa og ribavirin.

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger av simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, rapportert hos voksne pasienter med HCV genotype 1-infeksjon vises i tabell 5.

Bivirkningene er oppført etter organklassesystem og hyppighet: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 5: Identifiserte bivirkninger med simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir eller simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin<sup>1</sup>**

OKS Frekvenskate gori	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 731
	12 uker N = 286	24 uker N = 31	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>			
svært vanlige			dyspnoe*
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>			
svært vanlige			kvilme
vanlige	forstoppelse	forstoppelse	forstoppelse
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>			
vanlige	forhøyet bilirubin i blod*	forhøyet bilirubin i blod*	forhøyet bilirubin i blod*
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>			
svært vanlige		utslett*	utslett*, kløe*
vanlige	utslett*, pruritus*, fotosensitivtetsreaksjon*	pruritus*, fotosensitivtetsreaksjon*	fotosensitivtetsreaksjon*

<sup>1</sup> Simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir: samlede studier HPC2002, HPC3017 og HPC3018 (12 uker) og studie HPC2002 (24 uker); simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin: samlede fase 3 studier C208, C216 og HPC3007 (første 12 uker med behandling).

\* se avsnittet nedenfor for ytterligere informasjon.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### Utslett og pruritus

De fleste hendelsene med utslett og pruritus hos pasienter som ble behandlet med simeprevir var av mild til moderat alvorlighetsgrad (grad 1 eller 2).

Simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir: Utslett og pruritus ble observert hos henholdsvis 8,0 % og 8,4 % av pasientene som fikk 12 ukers behandling, sammenlignet med henholdsvis 12,9 % og 3,2 % hos pasienter som fikk 24 ukers behandling (alle grader). Utslett av grad 3 ble rapportert hos én pasient (0,3 % av gruppen med 12 ukers behandling) som medførte seponering av behandlingen. Ingen pasienter opplevde utslett av grad 4. Ingen av pasientene opplevde pruritus av grad 3 eller 4. Ingen av pasientene seponerte behandlingen på grunn av pruritus.

I studie HPC2002 ble utslett (gruppert term) rapportert hos 10,7 % av pasientene som fikk 12 uker med simeprevir og sofosbuvir uten ribavirin versus 20,4 % av pasientene som fikk 12 uker med simeprevir og sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin: Ved 12 ukers behandling med simeprevir ble utslett og pruritus rapportert hos henholdsvis 21,8 % og 21,9 % av pasientene som ble behandlet med simeprevir, sammenlignet med 16,6 % og 14,6 % hos placebobehandlede pasienter (alle grader, sammenslått fase 3). Utslett eller pruritus av grad 3 forekom hos henholdsvis 0,5 % og 0,1 % av pasientene som ble behandlet med simeprevir. Simeprevir ble seponert på grunn av utslett eller pruritus hos henholdsvis 0,8 % og 0,1 % av simeprevir -behandlede pasienter, sammenlignet med 0,3 % og 0 % av placebobehandlede pasienter.

### *Økt bilirubin i blodet*

Økninger av direkte eller indirekte bilirubin er rapportert hos pasienter som ble behandlet med simeprevir, og disse var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Økninger av bilirubin ble vanligvis ikke forbundet med økning av levertransaminaser eller bilirubinnivåer og ble normalisert etter avsluttet behandling.

Simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir: Økt bilirubin i blodet ble rapportert hos 1,0 % av pasientene som fikk 12 ukers behandling, sammenlignet med 3,2 % hos pasienter som fikk 24 ukers behandling (alle grader). Økt bilirubin i blodet av grad 2 ble rapportert hos én pasient (0,3 %) som fikk 12 ukers behandling. Det ble ikke rapportert noen hendelser av grad 3. Én pasient (3,2 %) som fikk 24 ukers behandling opplevde en hendelse med økt bilirubin i blodet av grad 4. Ingen av pasientene seponerte behandlingen på grunn av økt bilirubin i blodet.

I studie HPC2002 ble økt bilirubin rapportert hos 0 % av pasientene som fikk 12 uker med simeprevir og sofosbuvir uten ribavirin versus 9,3 % av pasientene som fikk 12 uker med simeprevir og sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin: Ved 12 ukers behandling med simeprevir ble det rapportert om 'økt bilirubin i blodet' hos 7,4 % av simeprevir-behandlede pasienter, sammenlignet med 2,8 % hos placebobehandlede pasienter (alle grader, sammenslått fase 3). Hos henholdsvis 2 % og 0,3 % av pasientene som ble behandlet med simeprevir, ble det rapportert om 'økt bilirubin i blodet' av grad 3 eller 4 (sammenslåtte fase-3-studier). Seponering av simeprevir på grunn av 'økt bilirubin i blodet' var sjelden (0,1 %, n = 1).

### *Fotosensitivitetsreaksjoner*

Simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir: Fotosensitivitetsreaksjoner ble rapportert hos 3,1 % av pasientene som fikk 12 ukers behandling med simeprevir, sammenlignet med 6,5 % hos pasienter som fikk 24 ukers behandling med simeprevir (alle grader). De fleste fotosensitivitetsreaksjonene var av mild alvorlighetsgrad (grad 1). Fotosensitivitetsreaksjoner av grad 2 ble rapportert hos 2 pasienter (0,7 %) som fikk 12 ukers behandling. Det var ingen fotosensitivitetsreaksjoner av grad 3 eller 4, og ingen av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av fotosensitivitetsreaksjoner.

I studie HPC2002 ble fotosensitivitetsreaksjoner (gruppert term) rapportert hos 7,1 % av pasientene som fikk 12 uker med simeprevir og sofosbuvir uten ribavirin versus 5,6 % av pasientene som fikk 12 uker med simeprevir og sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin: Ved 12 ukers behandling med simeprevir ble det rapportert om fotosensitivitetsreaksjoner hos 4,7 % av simeprevir-behandlede pasienter sammenlignet med 0,8 % hos placebobehandlede pasienter, (alle grader, sammenslått fase 3). De fleste fotosensitivitetsreaksjonene hos simeprevir-behandlede pasienter, var av mild eller moderat alvorlighetsgrad (grad 1 eller 2). 0,3 % av pasientene behandlet med simeprevir ble rapportert som alvorlige hendelser med behov for sykehusinnleggelse. (se pkt. 4.4).

### *Dyspné*

Simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin: I de 12 første ukene av behandlingen med simeprevir ble det rapportert om dyspné hos 11,8 % av simeprevir-behandlede pasienter, sammenlignet med 7,6 % hos placebobehandlede pasienter (alle grader, sammenslått fase 3). Bare tilfeller av grad 1 og 2 ble rapportert, og ingen tilfeller førte til seponering av noen av studiemedikamentene. Blant pasienter i alderen > 45 år ble det rapportert om dyspné hos 16,4 % av simeprevir-behandlede pasienter sammenlignet med 9,1 % hos placebobehandlede pasienter (alle grader, sammenslått fase 3).

### *Hjertearytmier*

Tilfeller av bradykardi har blitt observert ved bruk av OLYSIO i kombinasjon med sofosbuvir og samtidig amiodaron (se pkt. 4.4 og 4.5).

## Laboratorieavvik

### Simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir

Behandlingsrelaterte laboratorieavvik med amylase og lipase er observert hos pasienter som blir behandlet med simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir (tabell 6). Økningene av amylase og lipase var forbigående og hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad. Økningene av amylase og lipase var ikke forbundet med pankreatitt.

**Tabell 6: Behandlingsrelaterte laboratorieavvik med amylase og lipase hos pasienter som får simeprevir i 12 eller 24 uker i kombinasjon med sofosbuvir (12 uker: samlede studier HPC2002, HPC3017 og HPC3018; 24 uker: studie HPC2002)**

Laboratorieparameter	WHO toksisitetsområde <sup>1</sup>	12 uker simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 uker simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Kjemi			
Amylase			
Grad 1	≥ 1,1 til ≤ 1,5 x ULN	34 (11,9 %)	8 (25,8 %)
Grad 2	> 1,5 til ≤ 2,0 x ULN	15 (5,2 %)	2 (6,5 %)
Grad 3	> 2,0 til ≤ 5,0 x ULN	13 (4,5 %)	3 (9,7 %)
Lipase			
Grad 1	≥ 1,1 til ≤ 1,5 x ULN	13 (4,5 %)	1 (3,2 %)
Grad 2	> 1,5 til ≤ 3,0 x ULN	22 (7,7 %)	3 (9,7 %)
Grad 3	> 3,0 til ≤ 5,0 x ULN	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)
Grad 4	> 5,0 x ULN	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)

<sup>1</sup> WHO verste toksisitetsgrader 1 til 4.  
ULN = Øvre normalgrense

### Simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

Det var ingen forskjeller i hemoglobin, nøytrofile granulocytter eller trombocytter mellom behandlingsgruppene. Behandlingsrelaterte laboratorieavvik som ble observert hyppigere hos simeprevir -behandlede pasienter enn hos pasienter behandlet med placebo, peginterferon alfa og ribavirin, er oppført i tabell 7.

**Tabell 7: Behandlingsrelaterte laboratorieavvik observert hyppigere hos pasienter som fikk simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (sammenslåtte fase 3-studier: C218, C216 og HPC3007, de 12 første ukene av behandlingen)**

Laboratorieparameter	WHO-toksisitetsområde <sup>1</sup>	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	
Kjemi			
Alkoholdehydrogenase			
Grad 1	≥ 1,25 til ≤ 2,50 x ULN	26 (3,3 %)	
Grad 2	> 2,50 til ≤ 5,00 x ULN	1 (0,1 %)	
Hyperbilirubinemi			
Grad 1	≥ 1,1 til ≤ 1,5 x ULN	208 (26,7 %)	
Grad 2	> 1,5 til ≤ 2,5 x ULN	143 (18,3 %)	
Grad 3	> 2,5 til ≤ 5,0 x ULN	32 (4,1 %)	
Grad 4	> 5,0 x ULN	3 (0,4 %)	

<sup>1</sup> WHO verste toksisitetsgrader 1 til 4.  
ULN = Upper Limit of Normal – øvre normalgrense

## Andre spesielle pasientgrupper

### *Pasienter med samtidig HIV-1-infeksjon*

Sikkerhetsprofilen for simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er sammenlignbar mellom pasienter med HCV genotype 1-infeksjon med og uten samtidig HIV-1-infeksjon.

### *Asiatiske pasienter*

Sikkerhetsprofilen av OLYSIO 150 mg i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin i en fase-3-studie utført hos asiatiske pasienter i Kina og Sør-Korea, kan sammenlignes med ikke-asiatiske pasienter fra en sammenslått fase-3-studie fra globale studier, med unntak av høyere hyppighet for tilfeller med 'økt bilirubin i blodet' (se tabell 8).

**Tabell 8: Tilfeller av 'økt bilirubin i blodet' observert hos asiatiske pasienter fra fase-3-studien HPC3005 mot de sammenslåtte fase-3-studiene C208, C216 og HP (3007 som fikk simeprevir eller placebo i kombinasjon med eginterferon alfa og ribavirin (de første 12 behandlingssukene)**

Økt bilirubin i blodet	Fase-3-studie hos asiatiske pasienter		Sammenslåtte fase-3-studier	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 761 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
Alle grader	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	58 (7,6 %)	11 (2,8 %)
Grad 3	10 (6,6 %)	2 (1,3 %)	16 (2,0 %)	2 (0,5 %)
Grad 4	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)
Relaterte seponeringer	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

Under administrasjon av simeprevir med peginterferon alfa og ribavirin, var økning i direkte og indirekte bilirubin generelt ikke forbundet med økninger i levertransaminaser, og normaliserte seg etter behandlingsslutt.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Simeprevireksponeringen er betraktelig høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). En tendens til høyere forekomst av økt nivå av bilirubin ble observert med økende plasmaeksponering for simeprevir. Denne økningen i bilirubinnivå var ikke forbundet med noen negative leverrelaterte sikkerhetsfunn. Det har blitt rapportert om leverdekompenasjon og leversvikt hos pasienter behandlet med OLYSIO i kombinasjonsbehandling etter markedsføring (se pkt 4.4). Hos pasienter med uttalt fibrose er det blitt rapportert en økt forekomst av anemi hos pasienter som får simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes begrenset erfaring med overdosering av simeprevir hos mennesker. Hos friske voksne forsøkspersoner som fikk enkeltdoser på opptil 600 mg, eller doser én gang daglig på opptil 400 mg i 5 dager, og hos HCV-infiserte voksne pasienter som fikk 200 mg én gang daglig i 4 uker, var bivirkningene de samme som de som ble observert i kliniske studier ved anbefalt dosering (se pkt. 4.8).

Det finnes ingen bestemt motgift mot overdosering av OLYSIO. Ved overdosering av OLYSIO anbefales vanlige støttetiltak og å observere patientens kliniske status.

Simeprevir er sterkt bundet til proteiner, og det er derfor usannsynlig at simeprevir fjernes signifikant ved dialyse (se pkt. 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale legemidler for systemisk bruk, direkte virkende antivirale legemidler, ATC-kode: J05AE14.

#### Virkningsmekanisme

Simeprevir er en spesifikk hemmer av HCV-NS3/4A-serinprotease, som er nødvendig for virusreplikasjon. I en biokjemisk analyse hemmet simeprevir den proteolytiske aktiviteten til rekombinante HCV genotype 1a- og 1b-NS3/4A-proteaser, med en median  $K_i$ -verdi på henholdsvis 0,5 nM og 1,4 nM.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Median  $EC_{50}$ - og  $EC_{90}$ -verdi for simeprevir mot et HCV genotype 1b-replikon var henholdsvis 9,4 nM (7,05 ng/ml) og 19 nM (14,25 ng/ml). Kimære replikoner med NS3-sekvenser fra pasienter som hadde genotype 1a og genotype 1b, og som var behandlingsnaive overfor HCV-proteasehemmere, viste en median antall gangers endring (*fold-change* – FC) i  $EC_{50}$ -verdiene for simeprevir på henholdsvis 1,4 (N = 78) og 0,4 (N = 59) sammenlignet med genotype 1b-referantereplikonet. Genotype 1a- og 1b-isolater med Q80K-polymorfisme ved baseline førte til en median FC i  $EC_{50}$  for simeprevir på henholdsvis 11 (N = 33) og 8,4 (N = 2). Median FC-verdi for simeprevir mot testede genotype 2-, genotype 3- og genotype 4-baseline-isolater var henholdsvis 25 (N = 4) og 1,014 (N = 2). Median endring av FC-verdier av simeprevir mot baseline-isolater av genotype 4a, genotype 4d og genotype 4andre var henholdsvis 0,5 (N = 36), 0,4 (N = 24) og 0,8 (N = 29). Nærvær av 50 % humant serum reduserte replikonaktiviteten til simeprevir 2,4 ganger. *In vitro*-kombinasjon av simeprevir og interferon, ribavirin, NS5A- eller NS5B-hemmere medførte additive eller synergistiske effekter.

#### Antiviral aktivitet *in vivo*

Tabell 9 viser data fra kortsiktig monoterapi med simeprevir fra studie C201 (genotype 1) og C202 (genotype 2, 3, 4, 5 og 6) blant pasienter som fikk simeprevir 200 mg én gang daglig i 7 dager.

**Tabell 9: Antiviral aktivitet ved monoterapi med simeprevir 200 mg (studie C201 og C202)**

Genotype	Gjennomsnittlig (SE) endring i HCV-RNA ved dag 7/8 (log <sub>10</sub> IE/ml)
Genotype 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotype 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotype 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotype 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotype 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotype 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

#### Resistens

##### *Resistens i cellekultur*

Resistens mot simeprevir ble karakterisert i celler med HCV genotype 1a- og 1b-replikoner. Nittiseks prosent av de simeprevir-selekterte genotype 1-replikonene inneholdt én eller flere aminosyresubstitusjoner i NS3-protease-posisjon 43, 80, 155, 156 og/eller 168, og substitusjoner i NS3-posisjon D168 ble observert hyppigst (78 %). I tillegg ble resistens mot simeprevir evaluert i analyser av HCV genotype 1a- og 1b-replikoner ved hjelp av seterrettede mutanter og kimære

replikoner med NS3-sekvenser fra kliniske isolater. Aminosyresubstitusjoner i NS3-posisjon 43, 80, 122, 155, 156 og 168 reduserte *in vitro*-aktiviteten til simeprevir. Substitusjoner som D168V eller A og R155K var vanligvis forbundet med en betydelig reduksjon av simeprevirs aktivitet *in vitro* (FC i EC<sub>50</sub> > 50), mens andre substitusjoner som Q80K eller R, S122R og D168E viste lavgradig resistens *in vitro* (FC i EC<sub>50</sub> mellom 2 og 50). Andre substitusjoner som Q80G eller L, S122G, N eller T reduserte ikke aktiviteten til simeprevir (FC i EC<sub>50</sub> ≤ 2). Aminosyresubstitusjoner i NS3-posisjon 80, 122, 155 og/eller 168, som var forbundet med lavgradig resistens mot simeprevir *in vitro* når de forekom alene, reduserte aktiviteten til simeprevir mer enn 50 ganger når de forekom i kombinasjon.

#### Resistens i kliniske studier

I en sammenslått analyse av pasienter som ble behandlet med 150 mg simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, og som ikke oppnådde SVR i de kontrollerte kliniske fase 2- og fase 3-studiene (studier C205, C206, C208, C216, HPC3007), ble det observert oppståtte aminosyresubstitusjoner i NS3-posisjon 80, 122, 155 og/eller 168 hos 180 av 197 (91 %) pasienter. Substitusjonene D168V og R155K alene eller i kombinasjoner med andre mutasjoner i disse posisjonene oppstod hyppigst (tabell 10). Det er påvist at de fleste av disse oppståtte substitusjonene reduserer simeprevirs anti-HCV-aktivitet i analyser av replikoner fra cellekulturer.

Det ble observert mønstre som er spesifikke for HCV genotype 1-subtypene, i aminosyresubstitusjoner oppstått i forbindelse med simeprevirbehandlingen hos pasienter som ikke oppnådde SVR. Pasienter med HCV genotype 1a hadde hovedsakelig oppstått R155K alene eller i kombinasjon med aminosyresubstitusjoner i NS3-posisjon 80, 122 og/eller 168, mens pasienter med HCV genotype 1b oftest hadde en oppstått D168V-substitusjon (tabell 10). Hos pasienter med HCV genotype 1a med Q80K-aminosyresubstitusjon ved baseline ble en oppstått R155K-substitusjon hyppigst observert ved svikt.

**Tabell 10: Aminosyresubstitusjoner oppstått i forbindelse med behandlingen i sammenslåtte fase 2- og fase 3-studier: pasienter som ikke oppnådde SVR med 150 mg simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin**

Oppståtte aminosyresubstitusjoner i NS3	Alle HCV-genotyper N = 197 % (n)	Genotype 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Genotype 1b N = 81 % (n)
Alle substitusjoner i NS3-posisjon 43, 80, 122, 155, 156 eller 168 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X+D168Y <sup>4</sup>	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X+D168Y <sup>4</sup>	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K, S122A, G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R75, Q <sup>3</sup> , D168A, L168F <sup>3</sup> , D168H, I168T, I170T <sup>5</sup>	Mindre enn 10 %	Mindre enn 10 %	Mindre enn 10 %

<sup>1</sup> Kan omfatte noen få pasienter som ikke har HCV genotype 1a/1b.

<sup>2</sup> Alene eller i kombinasjon med andre substitusjoner (inkludert blandinger).

<sup>3</sup> Substitusjoner som bare ble observert i kombinasjoner med andre oppståtte substitusjoner i én eller flere av NS3-posisjonene 80, 122, 155 og/eller 168.

<sup>4</sup> Pasienter med disse kombinasjonene er også tatt med i andre rader der de enkelte substitusjonene beskrives. X står for flere aminosyrer. Andre dobbelt- eller trippelmutasjoner ble observert mindre hyppig.

<sup>5</sup> To pasienter hadde en oppstått enkeltsubstitusjon I170T.

Merk: substitusjoner i NS3-posisjon 43 og 156 forbundet med redusert simepreviraktivitet *in vitro* ble ikke observert ved tidspunktet for svikt.

I studien HPC3011, som omfattet pasienter med HCV genotype 4-infeksjon, hadde 28 av 32 (88 %) pasienter som ikke oppnådde SVR, oppståtte aminosyresubstitusjoner i NS3-posisjon 80, 122, 155,



156 og/eller 168 (hovedsakelig substitusjoner ved posisjon 168; 24 av 32 [75 %] pasienter), noe som svarte til de oppståtte aminosyresubstitusjonene som ble observert hos pasienter med genotype 1-infeksjon.

De fleste HCV genotype 1-infiserte pasientene som ble behandlet med simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir (med eller uten ribavirin) i 12 eller 24 uker som ikke oppnådde SVR av virologiske årsaker og med tilgjengelige sekvenseringsdata hadde oppståtte NS3 aminosyresubstitusjoner i posisjon 168 og/eller oppståtte R155K: 5 av 6 pasienter i studie HPC2002, 1 av 3 pasienter i studie HPC3017 og 11 av 13 pasienter i studie HPC3018. De oppståtte NS3 aminosyresubstitusjonene tilsvarte de som er observert hos pasienter som ikke oppnådde SVR etter behandling med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin. Det ble ikke observert oppståtte NS5B aminosyresubstitusjoner forbundet med sofosbuvir-resistens hos pasienter som ikke oppnådde SVR etter behandling med simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir (med eller uten ribavirin) i 12 eller 24 uker.

#### *Persistens for resistensassosierte substitusjoner*

Persistens for simeprevir-resistente NS3-aminosyresubstitusjoner ble vurdert etter behandlingssvikt.

I den sammenslåtte analysen av pasienter som fikk 150 mg simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin i de kontrollerte fase 2- og fase 3-studiene, var behandlingsrelaterte simeprevir-resistente varianter ikke lenger detekterbare hos 90 av 180 pasienter (50 %) på slutten av studiene etter en median oppfølging på 28 uker (fra 0 til 70 uker). Hos 32 av 43 pasienter (67 %) med oppstått D168V alene og hos 34 av 66 (52 %) pasienter med oppstått R155K alene var de respektive oppståtte variantene ikke lenger detekterbare på slutten av studiene.

Data fra en 3-årig oppfølgingsstudie med pasienter som ikke oppnådde SVR med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin i en tidligere fase 2- eller fase 3-studie, viste at hos 86 % (37/43) av disse pasientene kunne de oppståtte mutasjonene ved tidspunkt for svikt i forrige studie ikke lenger detekteres etter en median oppfølging på 180 uker (fra 47 til 230 uker) (studie HPC3002).

Klinisk langtidseffekt av utvikling eller persistens av substitusjoner assosiert med simeprevir-resistens er ukjent.

#### *Effekt av HCV-polymorfismer ved baseline på behandlingsrespons*

Det ble utført analyser for å undersøke sammenhengen mellom naturlig forekommende NS3/4A-aminosyresubstitusjoner ved baseline (polymorfismer) og behandlingsresultat.

Baseline-polymorfisme i NS3-posisjon 43, 80, 122, 155, 156 og/eller 168 forbundet med redusert simeprevir-aktivitet *in vitro* var generelt mindre vanlige (1,3 %) hos pasienter med HCV genotype 1-infeksjon (n = 2,007) samlede fase 2- og fase 3-studier med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, med unntak av substitusjonen Q80K hos pasienter med HCV genotype 1a som ble sett hos 30 % av pasienter med HCV genotype 1a og hos 0,5 % av pasienter med HCV genotype 1b. I Europa var forekomsten lavere, 19 % (73/377) hos pasienter med HCV genotype 1a og 0,3 % (3/877) ved genotype 1b.

Q80K-polymorfisme ble ikke observert hos pasienter med genotype 4-infeksjon

Nærvær av Q80K ved baseline var forbundet med lavere SVR-grader hos pasienter med HCV genotype 1a som ble behandlet med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (tabell 19, 21, 22).

#### Kryssresistens

Det er vist at noen av de behandlingsrelaterte NS3-aminosyresubstitusjonene påvist hos simeprevir-behandlede pasienter som ikke oppnådde SVR i kliniske studier (f.eks. R155K), reduserer anti-HCV-aktiviteten til telaprevir, boceprevir og andre NS3/4A-proteasehemmere. Hvilken betydning tidligere eksponering for simeprevir har på effekten av senere behandlingsregimer basert på

HCV NS3/4A-proteasehemmere hos pasienter som ikke oppnår SVR, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen kliniske data om effekt av OLYSIO hos pasienter som tidligere har vært eksponert for NS3/4A-proteasehemmerne telaprevir eller boceprevir.

Det forventes ikke kryssresistens mellom direktevirkende antivirale midler med ulike virkningsmekanismer. De undersøkte simeprevir-resistente variantene forble følsomme overfor representative HCV-nukleoside og ikke-nukleoside polymerasehemmere og NS5A-hemmere. Varianter med aminosyresubstitusjoner som gir redusert følsomhet overfor NS5A-hemmere (L31F/V, Y93C/H), nukleoside polymerasehemmere (S282T) og ikke-nukleoside polymerasehemmere (C316N, M414I/L, P495A), forble følsomme overfor simeprevir *in vitro*.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Vedvarende virologisk respons (SVR) var det primære endepunktet for alle studiene og ble definert som HCV RNA < nedre grense for kvantifisering (LLOQ) for detekterbar eller ikke-detekterbar HCV-RNA 12 uker (SVR12) eller 24 uker (SVR24) etter planlagt avslutning av behandling (studiene C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 og HPC3011) eller etter faktisk avslutning av behandling (studiene HPC2014, HPC3017, HPC3018 og HPC3021) (LLOQ på 25 IE/ml og deteksjonsgrense på 15 IE/ml, unntatt i studiene HPC2014 og HPC3021 der LLOQ og deteksjonsgrensen var 15 IE/ml).

Pasientene hadde kompensert leversykdom (inkludert cirrhose), HCV-RNA på minst 10 000 IE/ml og leverhistopatologi forenlig med kronisk hepatitt C (hvis tilgjengelig).

#### Simeprevir i kombinasjon med sofosbuvir

Effekten av simeprevir (150 mg én gang daglig) som del av et interferon-fritt regime (sofosbuvir, 400 mg én gang daglig) ble evaluert hos pasienter med HCV genotype 1- eller 4-infeksjon som var behandlings-naïve eller behandlings-erfarne pasienter (etter tidligere interferon-basert behandling) (tabell 11).

**Tabell 11: Studier utført med simeprevir + sofosbuvir: populasjon og sammendrag av studiedesign**

Studie <sup>1</sup>	Populasjon	Antall pasienter inkludert	sammendrag av studiedesign
HPC3017 (OPTIMIST-1; fase 3)	Genotype 1, behandlings-naïve eller behandlings-erfarne <sup>2</sup> , uten cirrhose	310	8 eller 12 uker SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; fase 3)	Genotype 1, behandlings-naïve eller behandlings-erfarne <sup>2</sup> , med kompensert cirrhose	103	12 uker SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; fase 2)	Genotype 1, behandlings-naïve eller nullrespondere <sup>3</sup> , med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	167	12 eller 24 uker med SMV + sofosbuvir, med eller uten ribavirin <sup>4</sup>
HPC2014 (OSIRIS; fase 2)	Genotype 4, behandlings-naïve eller behandlings-erfarne <sup>2</sup> , med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	63	<u>pasienter uten cirrhose:</u> 8 eller 12 uker SMV + sofosbuvir <u>pasienter med cirrhose:</u> 12 uker SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; fase 3)	Genotype 4, behandlings-naïve eller behandlings-erfarne <sup>2</sup> , med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	40	12 uker SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

<sup>1</sup> Åpen, randomiserte, unntatt studier HPC3018 og HPC3021 som var enkelt-arm og studie HPC2014 som var delvis randomisert.

<sup>2</sup> Omfatter pasienter med tidligere tilbakefall, delvis- og nullrespondere på tidligere behandling med interferon (pegyletert eller ikke-pegyletert), med eller uten ribavirin.

<sup>3</sup> Til tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin.

<sup>4</sup> Kroppsvektsbasert ribavirindosering to ganger daglig, i henhold til preparatomtalen for ribavirin.

*Effekt hos pasienter med HCV genotype 1*  
OPTIMIST-1 og OPTIMIST-2

I studiene HPC3017 (OPTIMIST-1) og HPC3018 (OPTIMIST-2), fikk pasientene simeprevir + sofosbuvir i 8 uker (kun HPC3017) eller 12 uker (HPC3017 og HPC3018) (se tabell 11). I studie HPC3017 ble pasienter uten cirrhose inkludert; i studie HPC3018, ble pasienter med cirrhose inkludert (tabell 12).

**Tabell 12: Demografi og baselinekarakteristika (studier HPC3017 og HPC3018)**

	<b>HPC3017</b> N = 310	<b>HPC3018</b> N = 103
Alder (år)		
median (område)	56 (19-70)	58 (29-69)
% over 65 år	6 %	6 %
Menn	55 %	81 %
Etnisitet		
Hvit	80 %	81 %
Svart/afro-amerikansk	18 %	19 %
Latinamerikansk	16 %	16 %
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	34 %	40 %
Median baseline HCV RNA-nivåer (log <sub>10</sub> IE/ml)	6,8	6,8
Nærvær av cirrhose		
uten cirrhose	100 %	0 %
med cirrhose	0 %	100 %
Tidligere behandlingshistorie		
behandlingsnaive	70 %	49 %
behandlingserfarne <sup>1</sup>	30 %	51 %
IL28B-genotype		
CC	27 %	28 %
ikke-CC	73 %	72 %
HCV geno/subtype og nærvær av baseline Q80K polymorfisme med HCV genotype 1a		
HCV genotype 1a	75 %	70 %
med Q80K	41 %	47 %
HCV genotype 1b	25 %	30 %

<sup>1</sup> Omfatter pasienter med tidligere tilbakefall, delvis- og nullrespondere på tidligere behandling med interferon (pegyletert eller ikke-pegylet), med eller uten ribavirin samt interferonintolerante pasienter.

Den samlede SVR12-raten for pasienter uten cirrhose fikk 8 uker simeprevir + sofosbuvir var 83 % (128/155); alle pasienter som ikke oppnådde SVR12 hadde virustilbakefall (17 %; 27/155). Responsraten for pasienter med cirrhose som fikk 12 uker med simeprevir + med sofosbuvir vises i tabell 13.

**Tabell 13: Behandlingsresultat ved HCV genotype 1-infiserte pasienter som fikk 12 uker med simeprevir + sofosbuvir (studier HPC3017 og HPC3018)**

Behandlingsresultat	<b>Pasienter uten cirrhose</b> N = 155 % (n/N)	<b>Pasienter med cirrhose</b> N = 103 % (n/N)
<b>SVR12</b>	97 % (150/155) <sup>1</sup>	83 % (86/103) <sup>1</sup>
<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>		
Svikt under behandling <sup>2</sup>	0 % (0/155)	3 % (3/103)
Virustilbakefall <sup>3</sup>	3 % (4/154)	13 % (13/99)
<b>SVR12-rater for utvalgte undergrupper</b>		
Tidligere behandlingshistorie		
behandlingsnaive	97 % (112/115)	88 % (44/50)
behandlingserfarne <sup>4</sup>	95 % (38/40)	79 % (42/53)

HCV geno/subtype og nærvær av baseline Q80K polymorfisme med HCV genotype 1a		
Genotype 1a	97 % (112/116)	83 % (60/72)
med Q80K	96 % (44/46)	74 % (25/34)
uten Q80K	97 % (68/70)	92 % (35/38)
Genotype 1b	97 % (38/39)	84 % (26/31)

- 1 Beste vs. historisk kontrollrate (historiske SVR-rater av godkjente kombinasjonsbehandlinger med direktevirkende antivirale midler sammen med peginterferon alfa og ribavirin).
- 2 Av de 3 pasientene med svikt under behandling opplevde 2 viralt gjennombrudd og én pasient seponerte behandlingen tidlig på grunn av en bivirkning.
- 3 Nevner ved beregning av grad av virustilbakefall er pasienter med ikke-detekterbar (eller ubekreftet detekterbar) HCV-RNA ved planlagt behandlingsslutt.
- 4 Omfatter pasienter med tidligere tilbakefall, delvis- og nullrespondere på tidligere behandling med interferon (pegyletert eller ikke-pegylet), med eller uten ribavirin.

## COSMOS

I studie HPC2002 (COSMOS), fikk tidligere nullrespondere med METAVIR fibroseskår F0-F2, eller behandlingsnaive eller nullresponderpasienter med METAVIR fibroseskår F3-F4 og kompensert leversykdom simeprevir + sofosbuvir, med eller uten ribavirin, i 12 eller 24 uker (se tabell 11). De 167 pasientene hadde en median alder fra 57 år (fra 27 til 70 år med 5 % over 65 år); 64 % var menn; 81 % var hvite, 19 % svarte eller afroamerikanske og 21 % latinamerikanske; 27 % hadde en BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; median baselinenivå av HCV RNA var 6.7 log<sub>10</sub> IE/ml; 75 % hadde ingen cirrhose (METAVIR fibroseskår F0-3), 25 % hadde cirrhose (METAVIR fibroseskår F4); 78 % hadde HCV genotype 1a, av disse hadde 45 % Q80K ved baseline og 22 % hadde HCV genotype 1b; 86 % hadde non-CC *IL28B* CC-alleler (CT eller TT); 76 % var tidligere nullrespondere på peginterferon alfa og ribavirin og 24 % var behandlingsnaive.

Tabell 14 viser responsrater for pasienter uten cirrhose (METAVIR-skåre F0-3) som fikk 12 uker med simeprevir + sofosbuvir med eller uten ribavirin; forlengelse av behandlingen til 24 uker økte ikke responsraten, sammenlignet med 12 ukers behandling. Bruk av ribavirin og tidligere behandlingsstatus (behandlingsnaive eller tidligere nullrespondere) hadde ingen innvirkning på behandlingsresultatet. Samlet SVR12-rate var den samme hos pasienter som fikk simeprevir + sofosbuvir, med eller uten ribavirin. Responsratene for pasienter med cirrhose (METAVIR-skår F4) som fikk 12 eller 24 uker med simeprevir + sofosbuvir presenteres i tabell 15.

**Tabell 14: Behandlingsresultat ved HCV genotype 1-infiserte pasienter uten cirrhose som fikk 12 uker med simeprevir + sofosbuvir, med eller uten ribavirin (studie HPC2002)**

Behandlingsresultat	simeprevir + sofosbuvir	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin
	N = 21 % (n/N)	N = 43 % (n/N)
SVR12	95 % (20/21)	95 % (41/43)
<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>		
Svikt under behandling	0 % (0/21)	0 % (0/43)
Virustilbakefall	5 % (1/21)	5 % (2/43)

- 1 Nevner ved beregning av grad av virustilbakefall er pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt og med minst én oppfølgingsmåling av HCV-RNA.

**Tabell 15: Behandlingsresultat ved HCV genotype 1-infiserte pasienter med cirrhose som fikk 12 eller 24 uker med simeprevir + sofosbuvir, med eller uten ribavirin (studie HPC2002)**

Behandlingsresultat	12 uker		24 uker	
	simeprevir + sofosbuvir	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin	simeprevir + sofosbuvir	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin
	N = 7 % (n/N)	N = 11 % (n/N)	N = 10 % (n/N)	N = 13 % (n/N)
SVR12	86 % (6/7)	91 % (10/11)	100 % (10/10)	92 % (12/13)

<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>				
Svikt under behandling <sup>1</sup>	0 % (0/7)	0 % (0/11)	0 % (0/10)	8 % (1/13)
Virustilbakefall <sup>2</sup>	14 % (1/7)	9 % (1/11)	0 % (0/10)	0 % (0/12)

1 Den ene pasienten med svikt under behandling seponerte behandlingen tidlig på grunn av en bivirkning.

2 Nevner ved beregning av grad av virustilbakefall er pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt og med minst én oppfølgingsmåling av HCV-RNA.

#### *Effekt hos voksne med HCV genotype 4*

I studie HPC2014 (OSIRIS), fikk pasientene simeprevir + sofosbuvir i 8 uker (pasienter uten cirrhose) eller 12 uker (pasienter med eller uten cirrhose) (se tabell 11). De 63 pasientene hadde en median alder fra 51 år (fra 24 til 68 år med 2% over 65 år); 54 % var menn; 43 % hadde en BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; median baselinenivå av HCV RNA var 6,01 log<sub>10</sub> IE/ml; 37 % hadde cirrhose, 30 % hadde HCV genotype 4a, og 56 % hadde HCV genotype 4c or 4d; 79 % hadde non-CC *IL28B* CC-alleler (CT eller TT); 52% var behandlingsnaive og 48% var behandlingserfarne.

I studie HPC3021 (PLUTO), fikk pasienter simeprevir + sofosbuvir i 12 uker (se tabell 11). De 40 pasientene hadde en median alder fra 51 år (fra 29 til 69 år med 5% over 65 år); 73 % var menn; 18 % hadde en BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; median baselinenivå av HCV RNA var 6,35 log<sub>10</sub> IE/ml; 18 % hadde cirrhose, 25 % hadde HCV genotype 4a, og 73 % hadde HCV genotype 4d; 81 % hadde non-CC *IL28B* CC-alleler (CT eller TT); 33% var behandlingsnaive og 68 % var behandlingserfarne.

Den samlede SVR12-raten for pasienter uten cirrhose fikk 8 uker simeprevir + sofosbuvir var 75 % (15/20); alle pasienter som ikke oppnådde SVR12 hadde virustilbakefall (2 %; 5/20). Alle pasienter med eller uten cirrhose fikk 12 uker med simeprevir + sofosbuvir oppnådde SVR12 (tabell 16).

**Tabell 16: Behandlingsresultat ved HCV genotype 4-infiserte pasienter som fikk 12 uker med simeprevir + sofosbuvir (studier HPC2014 og HPC3021)**

Behandlingsresultat	Study HPC2014 N = 43 % (n/N)	Study HPC3021 N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	100 % (43/43)	100 % (40/40)
uten cirrhose	100 % (20/20)	100 % (33/33)
med cirrhose	100 % (23/23)	100 % (7/7)

#### *Simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin*

Effekten av simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin ble evaluert hos pasienter med HCV genotype 1- eller 4-infeksjon, med eller uten HIV-1 ko-infeksjon, som var behandlingsnaive eller behandlingserfarne (etter tidligere interferon-basert behandling) (tabell 17 og 18).

**Tabell 17: Studier utført med simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: populasjon og sammendrag av studiedesign**

Studie	Populasjon	Antall pasienter inkludert	sammendrag av studiedesign
C208 - C216 (QUEST-1 og QUEST-2; fase 3)	Genotype 1, behandlings-naive med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	785	12 uker SMV + peg-IFN-alfa + RBV, etterfulgt av 12 eller 36 uker peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>kontrollgruppe</u> : 48 uker placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; fase 3)	Genotype 1, med tidligere tilbakefall <sup>2</sup> , med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	393	

C206 (ASPIRE; fase 2)	Genotype 1, behandlingserfarne <sup>4</sup> pasienter med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	462	12, 24 eller 48 uker SMV i kombinasjon med 48 uker peg-IFN-alfa + RBV; <u>kontrollgruppe</u> : 48 uker placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (Fase 3)	Genotype 1, behandlingsnaive eller behandlings-erfarne <sup>4</sup> , HCV/HIV-1 ko-infiserte pasienter, med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	106	<u>behandlingsnaive pasienter eller pasienter med tidligere tilbakefall uten cirrhose</u> : 12 uker SMV + peg-IFN-alfa + RBV, etterfulgt av 12 eller 36 uker peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>Tidligere ikke-responderere (delvise eller nullresponderere) uten cirrhose</u> og <u>alle behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter med cirrhose</u> : 12 uker SMV + peg-IFN-alfa + RBV, etterfulgt av 36 uker peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; fase 3)	Genotype 4, behandlings-naive eller behandlingserfarne <sup>4</sup> pasienter, med kompensert cirrhose eller uten cirrhose	107	<u>behandlingsnaive pasienter eller pasienter med tidligere tilbakefall</u> : 12 uker SMV + peg-IFN-alfa + RBV, etterfulgt av 12 eller 36 uker peg-IFN-alfa + RBV <sup>3</sup> ; <u>tidligere ikke-responderende pasienter (delvis og null respons)</u> 12 uker SMV + peg-IFN-alfa + RBV, etterfulgt av 36 uker peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirin (kroppsvæskebasert ribavirindosering to ganger daglig, i henhold til preparatomtalen for ribavirin); SMV = simeprevir.

- 1 Dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, ulikstatistiske C212 og HPC3011 som var åpne med én enkelt arm.
- 2 Pasienter med tilbakefall etter tidligere interferonbasert behandling.
- 3 Samlet behandlingsvarighet med peg-IFN-alfa og RBV var responsavhengig. Den planlagte samlede varigheten av HCV-behandlingen var 24 uker hvis følge de i den protokolldefinerte responsavhengige behandlingskriteriene ble innfridd: HCV RNA < 25 IE/ml, detekterbart eller ikke-detekterbart ved uke 4 OG ikke-detekterbart HCV RNA ved uke 12. Regler for avslutning av HCV-behandlingen ble anvendt for å sikre at pasientene med utilstrekkelig virologisk respons under behandlingen seponerte behandlingen på en betimelig måte.
- 4 Omfatter pasienter med tilbakefall, delvise og nullresponderere på behandling med peginterferon og ribavirin.

**Tabell 18: Studier utført med simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin: demografi og baselinkarakteristika**

	Samlet C208 og C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212 <sup>1</sup> N = 106	HPC3011 N = 107
Alder (år)					
Median (område)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
> 65 år	2 %	3 %	3 %	2 %	5 %
Man	56 %	66 %	67 %	85 %	79 %
Etnisitet					
Hvit	91 %	94 %	93 %	82 %	72 %
Svart/afro-amerikansk	7 %	3 %	5 %	14 %	28 %
Asiatisk	1 %	2 %	2 %	1 %	-
Latinamerikansk	17 %	7 %	-	6 %	7 %
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	23 %	26 %	25 %	12 %	14 %
Baseline HCV RNA-nivåer > 800 000 IE/ml	78 %	84 %	86 %	86 %	60 %
METAVIR fibroseskår					

F0-2	74 %	69 %	63 %	67 %	57 %
F3	16 %	15 %	19 %	19 %	14 %
F4	10 %	15 %	18 %	13 %	29 %
<b>IL28B-genotype</b>					
CC	29 %	24 %	18 %	27 %	8 %
CT	56 %	64 %	65 %	56 %	58 %
TT	15 %	12 %	18 %	17 %	35 %
<b>HCV geno/subtype og nærvær av baseline Q80K polymorfisme med HCV genotype 1a</b>					
HCV genotype 1a med Q80K	48 %	42 %	41 %	82 %	-
HCV genotype 1b	34 %	31 %	27 %	34 %	-
HCV genotype 4a – 4d	51 %	58 %	58 %	17 %	-
	-	-	-	-	42 %
					24 %
<b>Tidligere behandlingshistorie</b>					
behandlingsnaive	100 %	-	-	50 %	32 %
behandlingserfarne <sup>2</sup>	-	-	-	-	-
tidligere tilbakefall		100 %	40 %	11 %	21 %
tidligere delvis responder		-	35 %	2 %	9 %
tidligere nullresponder		-	25 %	26 %	37 %

<sup>1</sup> HCV/HIV-1 ko-infiserte pasienter.

<sup>2</sup> Behandlingserfarne med tidligere behandling med peginterferon og ribavirin.

#### Effekt hos behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 1-infeksjon

I studiene C208 (QUEST-1) og C216 (QUEST-2) fikk behandlingsnaive pasienter simeprevir (150 mg én gang daglig) + peginterferon alfa + ribavirin i 12 uker, etterfulgt av ytterligere 12 eller 36 uker med peginterferon alfa + ribavirin (se tabell 17 og 18). I studie C208 fikk alle pasientene peginterferon alfa-2a; i studie C216 fikk 69 % av pasientene peginterferon alfa-2a og 31 % fikk peginterferon alfa-2b.

Tabell 19 viser responsratene hos HCV genotyp 1-infiserte behandlingsnaive pasienter.

**Tabell 19: Behandlingsresultat hos behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 1-infeksjon (samlede data fra studie C208 og C216)**

Behandlingsresultat	simeprevir + peginterferon + ribavirin N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin N = 264 % (n/N)
<b>Totalt SVR12</b>	80 % (419/521) <sup>1</sup>	50 % (132/264)
<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>		
Svikt under behandling	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Virustilbakefall	11 % (51/470)	23 % (39/172)
<b>SVR12-rater for utvalgte undergrupper</b>		
<b>MLTA/IR fibroseskår</b>		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
<b>IL28B-genotype</b>		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)
<b>HCV geno/subtype og nærvær av Q80K polymorfisme med HCV genotype 1a</b>		
Genotype 1a med Q80K	75 % (191/254)	47 % (62/131)
Genotype 1a uten Q80K	58 % (49/84)	52 % (23/44)
Genotype 1b	84 % (138/165)	43 % (36/83)

Genotype 1b	85 % (228/267)	53 % (70/133)
-------------	----------------	---------------

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

<sup>2</sup> Nevner ved beregning av grad av virustilbakefall er pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved faktisk behandlingsslutt. Omfatter 4 simeprevir-behandlede pasienter som fikk tilbakefall etter SVR12.

Åttiåtte prosent (459/521) av pasientene som fikk simeprevir-behandling, var kandidater for en total behandlingsvarighet på 24 uker, SVR12-graden var 88 % hos disse pasientene. Syttini prosent (404/509) av pasientene som fikk simeprevir -behandling, hadde ikke-detekterbar HCV-RNA i uke 4. SVR12-graden var 90 % hos disse pasientene. Andelen simeprevir -behandlede pasienter med detekterbar HCV-RNA < 25 IE/ml i uke 4 var 14 % (70/509). 67 % oppnådde SVR12.

I den samlede analysen av studiene C208 og C216 var 69 % (58/84) av de simeprevirbehandlede HCV genotype 1a-infiserte pasientene med Q80K polymorfisme ved baseline kvalifisert for en samlet behandlingsvarighet på 24 uker; hos disse pasientene var SVR12-raten 78 %. Sekstifem prosent (53/81) av de simeprevirbehandlede HCV genotype 1a-infiserte pasientene med Q80K polymorfisme hadde ikke-detekterbar HCV RNA ved uke 4 (RVR); hos disse pasientene var SVR12-raten 79 %.

SVR12-gradene var statistisk signifikant høyere for pasienter som fikk simeprevir med peginterferon alfa-2a eller peginterferon alfa-2b og ribavirin (henholdsvis 88 % og 78 %), sammenlignet med pasienter som fikk placebo med peginterferon alfa-2a eller peginterferon alfa-2b og ribavirin (henholdsvis 62 % og 42 %) (studie C216).

#### Effekt hos behandlingserfarne pasienter med HCV genotype 1-infeksjon

I studien HPC3007 (PROMISE) fikk pasienter som fikk tilbakefall etter tidligere IFN-basert behandling simeprevir (150 mg én gang daglig) + peginterferon alfa-2a + ribavirin i 12 uker, etterfulgt av ytterligere 12 eller 36 uker med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabell 17 og 18).

I studie C206 (ASPIRE) fikk pasientene som hadde tidligere behandlingssvikt med peg-IFN/RBV-behandling 12, 24 or 48 uker med simeprevir (100 mg eller 150 mg én gang daglig) i kombinasjon med 48 uker med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabell 17 og 18).

Tabell 20 viser responsratene hos behandlingserfarne pasienter med HCV genotype 1-infeksjon.

Tabell 21 viser SVR-ratene for utvalgte undergrupper i studie HPC3007.

**Tabell 20: Behandlingsresultat hos behandlingserfarne<sup>1</sup> pasienter med HCV genotype 1-infeksjon (studiene HPC3007 og C206)**

Behandlingsresultat	Studie HPC3007		Studie C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 uker % (n/N)	placebo % (n/N)
<b>SVR<sup>2</sup></b>				
Tidligere tilbakefall	79 % (206/260) <sup>3</sup>	37 % (49/133)	77 % (20/26)	37 % (10/27)
Tidligere delvise respondere	-	-	65 % (15/23)	9 % (2/23)
Tidligere nullrespondere	-	-	53 % (9/17)	19 % (3/16)
<b>Resultat for pasienter uten SVR</b>				
Svikt under behandling <sup>4</sup>				
Tidligere tilbakefall	3 % (8/260)	27 % (36/133)	8 % (2/26)	22 % (6/27)
Tidligere delvise respondere	-	-	22 % (5/23)	78 % (18/23)
Tidligere nullrespondere	-	-	35 % (6/17)	75 % (12/16)
Virustilbakefall <sup>4</sup>				



Tidligere tilbakefall	19 % (46/249)	48 % (45/93)	13 % (3/23)	47 % (9/19)
Tidligere delvise respondere	-	-	6 % (1/17)	50 % (2/4)
Tidligere nullrespondere	-	-	18 % (2/11)	25 % (1/4)

<sup>1</sup> Behandlingserfarne med tidligere behandling med peginterferon og ribavirin.

<sup>2</sup> SVR: SVR12 for studie HPC3007 og SVR24 for studie C206.

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

<sup>4</sup> Nevner ved beregning av grad av virustilbakefall er pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt og med minst én oppfølgingsmåling av HCV-RNA. Study HPC3007: inkluderer 5 simeprevirbehandlede pasienter som opplevde tilbakefall etter SVR12.

**Tabell 21: SVR12-rater for utvalgte undergrupper (studie HPC3007)**

Undergruppe	simeprevir + peginterferon + ribavirin % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirin % (n/N)
<b>METAVIR fibroseskår</b>		
F0-2	82 % (137/167)	41 % (40/98)
F3-4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
<b>IL28B-genotype</b>		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (28/83)
TT	65 % (20/31)	19 % (3/16)
<b>HCV geno/subtype og nærvær av Q80K polymorfisme med HCV genotype 1a</b>		
Genotype 1a med Q80K	70 % (78/111)	28 % (15/54)
Genotype 1a uten Q80K	47 % (14/30)	30 % (6/20)
Genotype 1b	79 % (62/79)	26 % (9/34)
	87 % (123/149)	43 % (34/79)

I studie HPC3007 var 93 % (241/260) av de simeprevirbehandlede pasientene kvalifisert for en samlet behandlingsvarighet på 24 uker; hos disse pasientene var SVR12-raten 83 %. Syttisju prosent (200/259) av pasientene som fikk simeprevir-behandling, hadde ikke-detekterbar HCV-RNA i uke 4. SVR12-graden hos disse pasientene var 87 %. Andelen simeprevir-behandlede pasienter med detekterbar HCV-RNA  $< 25$  IE/ml i uke 4 var 18 % (47/259). 60 % oppnådde SVR12.

I studie HPC3007 var 80 % (24/30) av de simeprevirbehandlede HCV genotype 1a-infiserte pasientene med Q80K polymorfisme ved baseline kvalifisert for en samlet behandlingsvarighet på 24 uker; hos disse pasientene var SVR12-raten 58 %.

Førtiifem prosent (13/29) av de simeprevirbehandlede HCV genotype 1a-infiserte pasientene med Q80K polymorfisme hadde ikke-detekterbar HCV RNA ved uke 4; hos disse pasientene var SVR12-raten 72 %.

#### Effekt hos pasienter med HCV genotype 1 og HIV1 koinfeksjon

I studie C212 fikk pasienter med HIV1-koinfeksjon som var behandlingsnaive eller som hadde behandlingssvikt med tidligere peg-IFN/RBV-behandling simeprevir (150 mg én gang daglig) + peginterferon alfa2a + ribavirin i 12 uker, etterfulgt av ytterligere 12 eller 36 uker med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabell 17 og 18).

Åttiåtte prosent ( $n = 93$ ) av pasientene stod på HIV- behandling, oftest med 2 NRTI-er + raltegravir. Median CD4+-celletelling ved baseline hos pasienter på svært aktiv antiretroviral behandling (HAART) var  $561 \times 10^6$  celler/ml (fra 275 til  $1407 \times 10^6$  celler/ml).

Tabell 22 viser responsratene hos pasienter med HCV genotype 1-infeksjon med HIV- ko-infeksjon.

**Tabell 22: Behandlingsresultat hos pasienter med HCV genotype 1-infeksjon med HIV-1 ko-infeksjon (studie C212)**

Behandlingsresultat <sup>1</sup>	Behandlingsnaive pasienter N = 53 % (n/N)	Tidligere tilbakefall N = 15 % (n/N)	Tidligere delvise respondere N = 10 % (n/N)	Tidligere nullrespondere N = 28 % (n/N)
<b>SVR12</b>	79 % (42/53) <sup>1</sup>	87 % (13/15)	70 % (7/10)	57 % (16/28) <sup>1</sup>
<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>				
Svikt under behandling	9 % (5/53)	0 % (0/15)	20 % (2/10)	39 % (11/28)
Virustilbakefall <sup>2</sup>	10 % (5/48)	13 % (2/15)	0 % (0/7)	12 % (2/17)
<b>SVR12-rater for utvalgte undergrupper</b>				
<b>META VIR fibroreskår</b>				
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)
<b>IL28B-genotype</b>				
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)
<b>HCV geno/subtype og nærvær av Q80K polymorfisme med HCV genotype 1a</b>				
Genotype 1a	77 % (33/43)	83 % (10/12)	67 % (6/9)	54 % (13/24)
med Q80K	86 % (12/14)	33 % (1/3)	100 % (1/1)	50 % (6/12)
uten Q80K	72 % (21/29)	100 % (9/9)	63 % (5/8)	58 % (7/12)
Genotype 1b	90 % (9/10)	100 % (3/3)	100 % (1/1)	75 % (3/4)

<sup>1</sup> p < 0,001 sammenlignet med historisk kontroll av peginterferon og ribavirin.

<sup>2</sup> Nevner ved beregning av grad av virustilbakefall er pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved faktisk behandlingsslutt og med minst én oppfølgingsmåling av HCV-RNA. Inkluderer én tidligere nullresponder som opplevde tilbakefall etter SVR12, som ble anslått til å være en HCV re-infeksjon (basert på fylogenetiske analyser).

Åttini prosent (54/61) av de simeprevir-behandlede behandlingsnaive pasientene og pasientene med tidligere tilbakefall uten cirrhose var kandidater for 24 ukers behandling, SVR12-raten var 87 % hos disse pasientene. Syttien prosent (57/52), 93 % (14/15), 80 % (8/10) og 36 % (10/28) av de simeprevir-behandlede behandlingsnaive pasientene, pasientene med tidligere tilbakefall, pasientene med tidligere delvis respons og pasientene med tidligere null respons hadde ikke-detekterbar HCV-RNA i uke 4. SVR12-ratene var henholdsvis 89 %, 93 %, 75 % og 90 % hos disse pasientene.

To pasienter hadde HIV-virologisk svikt, definert som bekreftet HIV-1-RNA  $\geq$  200 kopier/ml etter tidligere < 50 kopier/ml. Denne svikten oppstod 36 og 48 uker etter avsluttet simeprevir-behandling.

#### Effekt hos pasienter med HCV genotype 4-infeksjon

I studien FPC3011 (RESTORE) fikk HCV pasienter som var behandlingsnaive tilbakefall eller behandlingssvikt etter tidligere behandling med peg-IFN/RBV simeprevir (150 mg én gang daglig) + peginterferon alfa-2a + ribavirin i 12 uker, etterfulgt av ytterligere 12 eller 36 uker med peginterferon alfa-2a + ribavirin (se tabell 17 og 18).

Tabell 23 viser responsratene hos HCV genotype 4-infiserte pasienter.

**Tabell 23: Behandlingsresultat hos pasienter med HCV genotype 4-infeksjon (studie HPC3011)**

Behandlingsresultat	Behandlingsnaive pasienter N = 35 % (n/N)	Tidligere tilbakefall N = 22 % (n/N)	Tidligere delvis respondere N = 10 % (n/N)	Tidligere nullrespondere N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83 % (29/35)	86 % (19/22)	60 % (6/10)	40 % (16/40)
<b>Resultat for pasienter uten SVR12</b>				
Svikt under behandling	9 % (3/35)	9 % (2/22)	20 % (2/10)	45 % (18/40)
Virustilbakefall <sup>1</sup>	9 % (3/35)	5 % (1/22)	20 % (2/10)	15 % (6/40)
<b>SVR12-rater for utvalgte undergrupper</b>				
<b>METAVIR fibroseskår</b>				
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)	76 % (5/14)
<b>IL28B-genotype</b>				
CC	100 % (7/7)	100 % (1/1)	-	-
CT	82 % (14/17)	82 % (14/17)	60 % (3/5)	41 % (9/22)
TT	80 % (8/10)	100 % (4/4)	60 % (3/5)	39 % (7/18)

<sup>1</sup> Nevner ved beregning av grad av virustilbakefall er pasienter med ikke-detekterbar (eller ubekreftet detekterbar) HCV-RNA ved faktisk behandlingsslutt.

Åttini prosent (51/57) av de simeprevir-behandlede behandling-naive pasientene og pasientene med tidligere tilbakefall var kandidater for en total behandlingvirkhet på 24 uker. SVR12-raten var 94 % hos disse pasientene. Henholdsvis 80 % (28/35), 90 % (15/20), 40 % (4/10) og 49 % (19/39) av de simeprevir-behandlede behandling-naive pasientene, pasientene med tidligere tilbakefall, pasientene med tidligere delvis respons og pasientene med tidligere null respons hadde ikke-detekterbar HCV-RNA i uke 4. SVR12-raten var henholdsvis 96 %, 94 %, 100 % og 68 % hos disse pasientene.

Gradene av virusgjennombrudd var henholdsvis 24 % (11/45), 20 % (5/25) og 11 % (4/36) hos pasienter med genotype 4a, 4d og 4/another. Klinisk betydning av denne forskjellen mellom gradene av virusgjennombrudd er ikke kjent.

#### Klinisk studie av QT-intervall

Effekten av simeprevir 150 mg én gang daglig og 350 mg én gang daglig i 7 dager på QT-intervallet ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert og positivt kontrollert (moxifloxacin 400 mg én gang daglig), fire-veis crossover-studie med 60 friske forsøkspersoner. Det ble ikke observert noen betydningsfulle endringer i QTc-intervallet verken ved den anbefalte dosen på 150 mg én gang daglig eller ved den supraterapeutiske dosen på 350 mg én gang daglig.

#### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med simeprevir i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen fra 3 år til under 18 år ved behandling av kronisk viral hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Simeprevirs farmakokinetiske egenskaper har blitt evaluert hos friske voksne forsøkspersoner og hos voksne HCV-infiserte pasienter. Plasmaeksposeringen for simeprevir (AUC) hos HCV-infiserte pasienter var omtrent 2 til 3 ganger høyere enn det som ble observert hos friske forsøkspersoner. Plasma-C<sub>max</sub> og -AUC for simeprevir var omtrent den samme ved samtidig administrering av simeprevir med peginterferon alfa og ribavirin som ved administrering av simeprevir alene.

### Absorpsjon

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av simeprevir etter en oral 150 mg enkeltdose av simeprevir etter inntak av mat er 62 %. Maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) oppnås vanligvis mellom 4 til 6 timer etter dosering.

*In vitro*-forsøk med humane Caco-2-celler tydet på at simeprevir er et substrat av P-gp.

### *Effekt av mat på absorpsjonen*

Sammenlignet med inntak uten mat førte administrering av simeprevir sammen med mat til friske forsøkspersoner til en økning i AUC på 61 % etter en frokost med høyt fett- og kaloriinnhold (928 kcal) og på 69 % etter en frokost med vanlig kaloriinnhold (533 kcal), og forsinket absorpsjon med henholdsvis 1 og 1,5 time.

Simeprevir må tas sammen med mat (se pkt. 4.2). Typen mat påvirker ikke eksponeringen for simeprevir.

### Distribusjon

Simeprevir er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,9 %), hovedsakelig til albumin og i mindre grad til alfa-1-syre-glykoprotein. Det er ingen betydningsfulle endringer i plasmaproteinbindingen hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### Biotransformasjon

Simeprevir metaboliseres i leveren. *In vitro*-forsøk med humane levermikrosomer tydet på at simeprevir primært gjennomgår en oksidativ metabolisering via CYP3A4-systemet i leveren. Det kan ikke utelukkes at CYP2C8 og CYP2C19 er involvert. Moderate eller sterke hemmere av CYP3A4 øker plasmaeksponeringen for simeprevir signifikant, og moderate eller sterkere induktorer av CYP3A4 reduserer plasmaeksponeringen for simeprevir signifikant. Simeprevir induserer ikke CYP1A2 eller CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir er ikke en klinisk relevant hemmer av aktiviteten til enzymet kathepsin A.

*In vitro*-forsøk viser at simeprevir er et substrat for legemiddeltransportørene P-glykoprotein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 og OATP2B1. Simeprevir hemmer opptakstransportørene OATP1B1/3 og NTCP, og efflukstransportørene P-gp/MDR1, MRP2, BCRP og BSEP. OATP1B1/3 og MRP2 er involvert i transport av bilirubin inn og ut av hepatocytene. Simeprevir hemmer ikke OCT2 *in vitro*.

Etter en oral enkeltdose av 200 mg  $^{14}\text{C}$ -simeprevir til friske forsøkspersoner kunne størstedelen av radioaktiviteten i plasma (opp til 98 %) tilskrives uendret legemiddel, og en liten del av radioaktiviteten i plasma var forbundet med metabolitter (ingen av dem var viktige metabolitter). Metabolittene påvist i feces ble dannet ved oksidering i den makrosykliske delen eller den aromatiske delen eller begge deler og ved O-demetylering etterfulgt av oksidering.

### Eliminasjon

Eliminasjon av simeprevir skjer ved utskillelse gjennom galleveiene. Nyre-clearance spiller en ubetydelig rolle i eliminasjonen. Etter en oral enkeltdose av 200 mg  $^{14}\text{C}$ -simeprevir til friske forsøkspersoner ble gjennomsnittlig 91 % av den totale radioaktiviteten påvist i feces. Mindre enn 1 % av den administrerte dosen ble påvist i urinen. Uendret simeprevir i feces utgjorde gjennomsnittlig 31 % av den administrerte dosen.

Terminal eliminasjonshalveringstid for simeprevir var 10 til 13 timer hos friske forsøkspersoner og 41 timer hos HCV-infiserte pasienter som fikk 200 mg simeprevir.

### Linearitet/ikke-linearitet

Plasma- $C_{max}$  og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) økte mer enn doseproporsjonalt etter flere doser på mellom 75 mg og 200 mg én gang daglig, med akkumulering etter gjentatt dosering. Steady-state ble nådd etter 7 dager med dosering én gang daglig.

## Spesielle pasientgrupper

### *Eldre (over 65 år)*

Det foreligger begrensede data om bruk av simeprevir hos pasienter over 65 år. Alder (18–73 år) hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til simeprevir basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse (n = 21, alder over 65 år) av HCV-infiserte pasienter som ble behandlet med simeprevir. Dosejustering av simeprevir er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Renal eliminering av simeprevir er ubetydelig. Det forventes derfor ikke at nedsatt nyrefunksjon vil ha noen klinisk relevant effekt på simeprevireksponeringen.

Sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR  $\geq$  80 ml/min, beregnet med MDRD-formelen (Modification of Diet in Renal Disease) for eGFR) var gjennomsnittlig steady-state-AUC for simeprevir 1,62 ganger høyere med (90 % konfidensintervall: 0,75–3,0) hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR under 30 ml/min).

Simeprevireksponeringen kan være økt hos HCV-infiserte pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved foreskriving av simeprevir til slike pasienter (se pkt. 4.2).

Ettersom simeprevir er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at det fjernes signifikant ved dialyse.

Se den respektive preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med simeprevir, vedrørende bruken av disse hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Simeprevir metaboliseres primært i leveren.

Plasmaeksponeringen for simeprevir hos HCV-infiserte pasienter var omtrent 2 til 3 ganger høyere enn det som ble observert hos friske forsøkspersoner.

Sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon var gjennomsnittlig steady-state-AUC for simeprevir 2,4 ganger høyere hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) og 5,1 ganger høyere hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Dosejustering av simeprevir er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Sikkerhet og effekt av simeprevir har ikke blitt fastslått hos HCV-infiserte pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C). OLYSIO anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Se den respektive preparatomtalen for legemidlene som brukes i kombinasjon med simeprevir, vedrørende bruken av disse hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### *Kjønn*

Dosejustering er ikke nødvendig på bakgrunn av kjønn. Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til simeprevir basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av HCV-infiserte pasienter som ble behandlet med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

### *Kroppsvekt*

Dosejustering er ikke nødvendig på grunnlag av kroppsvekt eller kroppsmasseindeks. Disse parameterne har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til simeprevir basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av HCV-infiserte pasienter som ble behandlet med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

### *Rase*

Populasjonsfarmakokinetiske estimater av eksponering for simeprevir var sammenlignbare mellom kaukasiske og svarte/afroamerikanske HCV-infiserte pasienter som ble behandlet med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

I en fase-3-studie med asiatiske HCV-infiserte pasienter utført i Kina og Sør-Korea, var gjennomsnittlig plasmaeksponering for simeprevir 2,1 ganger høyere enn i en sammenslått fase-3-populasjon fra globale studier av ikke-asiatiske HCV-infiserte pasienter.

Dosejustering er ikke nødvendig basert på rase.

### *Pasienter med samtidig HIV-1-infeksjon*

De farmakokinetiske parameterne for simeprevir var sammenlignbare mellom pasienter med HCV genotype 1-infeksjon med eller uten samtidig HIV-1-infeksjon.

### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til simeprevir hos barn under 18 år har ikke blitt undersøkt.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Hos gnagere fremkalte simeprevir toksiske effekter i leveren, bukspyttkjertelen og mage-tarm-kanalen. Dosering til dyr resulterte i lignende (hund) eller lavere (rotter) eksponering enn det som er observert hos mennesker ved anbefalt dose på 150 mg én gang daglig. Hos hunder var simeprevir forbundet med reversibel multifokal hepatocellulær nekrose med tilhørende økninger i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og/eller bilirubin. Denne effekten ble observert ved høyere systemisk eksponering (11 ganger) enn hos mennesker ved den anbefalte dosen på 150 mg én gang daglig.

Simeprevir *in vitro* var lett irriterende på øynene. *In vitro* induserte simeprevir en fototoksisk respons på BALB/c 3T3-fibroblaster etter UVA-eksponering, med nærvær eller fravær av proteintilskudd. Simeprevir var ikke irriterende på huden til kaniner og vil sannsynligvis ikke forårsake hudsensibilisering.

Simeprevir hadde ingen bivirkninger på vitale funksjoner (hjerte, luftveier og sentralnervesystem) i dyrestudier.

### Karsinogenitet og mutagenitet

Simeprevir var ikke gentoksiske i en rekke tester *in vitro* og *in vivo*. Det har ikke blitt utført karsinogenitetsstudier med simeprevir.

### Reproduksjonstoksikologi

Studier utført på rotter viste ingen signifikante funn med hensyn til fertilitet, embryoføtal utvikling eller pre- og postnatal utvikling ved noen av de testede dosene (som svarte til en systemisk eksponering hos rotter som var lik eller lavere enn den som ble observert hos mennesker ved den anbefalte dosen på 150 mg én gang daglig). Ekstra ribbein og forsinket ossifikasjon ble rapportert hos mus ved eksponering som var 4 ganger høyere enn eksponeringen observert hos mennesker ved den anbefalte dosen på 150 mg én gang daglig.

Hos drektige rotter var simeprevirkonsentrasjonene i placenta, fosterets lever og fosteret lavere enn de som ble observert i blod. Etter administrering til lakterende rotter ble simeprevir påvist i plasma hos diende rotter, sannsynligvis fordi simeprevir skilles ut via melken.

### Miljøriskovurdering

Simeprevir er klassifisert som et PBT-stoff (persistent, bioakkumulativt og toksisk) (se pkt. 6.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselens innhold

Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vannfri silika  
Krysskarmellosenatrium  
Laktosemonohydrat

#### Kapselens skall

Gelatin  
Titandioksid (E171)

#### Svart trykksverte

Skjellakk (E904)  
Jernoksid, svart (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ugjennomsiktige blisterpakninger av polyvinylklorid/polyetylen/polyvinylidenklorid (PVC/PE/PVDC)-aluminium med 7 kapsler.

Pakningsstørrelser på 7 eller 28 kapsler.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Dette legemidlet kan utgjøre en fare for miljøet (se pkt. 5.3).  
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/924/001

EU/1/14/924/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 mai 2014

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse



## VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

## A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italy

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjøre nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å evaluere tilbakefall av hepatocellulært karsinom som er assosiert med OLYSIO, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv sikkerhetsstudie med data fra en kohort av en veldefinert gruppe pasienter, basert på en avtalt protokoll. Den endelige studierapporten skal sendes inn innen:	andre kvartal 2021

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNING, VEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

OLYSIO 150 mg harde kapsler  
simeprevir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder simeprevir-natrium tilsvarende 150 mg simeprevir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELE)**

7 harde kapsler  
28 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk



Trykk på kanten av lomme.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Avhending: Les pakningsvedlegget.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

olysio 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

OLYSIO 150 mg kapsler  
simeprevir

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen-Cilag International NV

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse



## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### OLYSIO 150 mg harde kapsler simeprevir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva OLYSIO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker OLYSIO
3. Hvordan du bruker OLYSIO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer OLYSIO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva OLYSIO er og hva det brukes mot

**Hva OLYSIO er**

- OLYSIO inneholder virkestoffet 'simeprevir'. Det virker mot viruset som forårsaker hepatitt C-infeksjon, og som kalles 'hepatitt C-virus' (HCV).
- OLYSIO må ikke brukes alene. OLYSIO må alltid brukes som en del av et behandlingsforløp med andre legemidler mot kronisk hepatitt C-infeksjon. Det er derfor viktig at du også leser pakningsvedleggene som følger med disse andre legemidlene, før du begynner å bruke OLYSIO. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

**Hva OLYSIO brukes mot**

OLYSIO brukes sammen med andre legemidler til å behandle kronisk (langvarig) hepatitt C-infeksjon hos voksne.

**Hvordan OLYSIO virker**

OLYSIO er med på å bekjempe hepatitt C-infeksjon ved å hindre at HCV formerer seg. Når OLYSIO brukes sammen med andre legemidler for å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon, bidrar det til å fjerne HCV fra kroppen.

#### 2. Hva du må vite før du bruker OLYSIO

**Bruk ikke OLYSIO** dersom du er allergisk overfor simeprevir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis dette gjelder for deg, må du ikke bruke OLYSIO. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker OLYSIO, hvis du er usikker.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen eller apoteket om alle sykdommene dine før du bruker OLYSIO, særlig hvis:

- du har hepatitt C som ikke er 'genotype 1' eller 'genotype 4'
- du noen gang har brukt legemidler for behandling av hepatitt C

- du har noen andre leverproblemer i tillegg til hepatitt C
- du har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyer
- du har gjennomgått eller skal gjennomgå en organtransplantasjon

Hvis noe av det ovenstående gjelder for deg (eller hvis du er usikker), må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker OLYSIO.

Når du bruker OLYSIO i kombinasjonsbehandling, snakk med lege dersom du opplever følgende symptomer som kan være tegn på forverring av leversykdom:

- gul misfarging på hud eller øyne
- mørkere urin enn vanlig
- magen virker større enn vanlig

Dette er spesielt viktig dersom de er ledsaget av følgende symptomer:

- sykdomhetsfølelse (kvalme), oppkast eller redusert appetitt
- forvirring

OLYSIO i kombinasjonsbehandling med sofosbuvir kan føre til saktere hjerterytme (puls) i tillegg til andre symptomer når den tas sammen med amiodaron, et legemiddel som brukes til å behandle uregelmessig hjerterytme.

Rådfør deg med lege dersom noe av dette gjelder for deg:

- du tar, eller har tatt legemidlet amiodaron i løpet av de siste månedene (legen kan vurdere alternative behandlinger dersom du har tatt dette legemidlet)
- du tar andre legemidler til behandling av uregelmessig hjerterytme eller høyt blodtrykk.

Rådfør deg med lege umiddelbart dersom du tar OLYSIO sammen med sofosbuvir og andre legemidler for hjerteproblemer og dersom du opplever noe av de følgende under behandlingen:

- kortpustethet
- svimmelhet
- hjertebank
- besvimelse.

#### Følsomhet overfor sollys

Du kan bli mer følsom overfor sollys (fotosensitivitet) når du bruker OLYSIO (du finner informasjon om bivirkninger i pkt. 4).

Du må bruke hensiktsmessig solbeskyttelse (f.eks. solhatt, solbriller og solkrem) mens du behandles med OLYSIO. Du må særlig unngå kraftig eller langvarig eksponering for sollys (gjelder også solarium).

Kontakt legen umiddelbart hvis du får en fotosensitivitetsreaksjon under behandling.

#### Utslett

Du kan få utslett mens du behandles med OLYSIO. Utslettet kan bli alvorlig.

Kontakt legen umiddelbart hvis du får utslett under behandling.

#### Blodprøve

Legen vil ta blodprøver før du starter behandlingen og regelmessig under behandlingen. Disse

- blodprøvene tas for å gjøre det enklere for legen å
- kontrollere om behandlingen fungerer for deg
  - kontrollere leverfunksjonen din.

#### **Barn og ungdom**

OLYSIO må ikke brukes til barn og ungdom (under 18 år) fordi det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

#### **Andre legemidler og OLYSIO**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Grunnen til dette er at OLYSIO og andre legemidler kan påvirke hverandre.

Det er spesielt viktig at du rådfører deg med lege eller apotek hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- digoksin, disopyramid, flekainid, meksiletin, propafenon eller kinidin (tatt gjennom munnen) eller amiodaron for å behandle ujevn hjerterytme
- klaritromycin, erytromycin (tatt gjennom munnen eller gitt som injeksjon) eller telitromycin for å behandle bakterieinfeksjoner
- blodfortynnende legemidler som warfarin og andre liknende legemidler (såkalte vitamin K-antagonister). Legen din kan trenge å ta hyppigere blodprøver av deg for å undersøke i hvilken grad blodet ditt leverer seg.
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin for å forebygge krampeanfall
- astemizol eller terfenadin for å behandle allergier
- itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol (tatt gjennom munnen eller gitt som injeksjon) for å behandle soppinfeksjoner
- rifabutin, rifampicin eller rifapentin for å behandle infeksjoner som tuberkulose
- amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin eller verapamil (tatt gjennom munnen) for å senke blodtrykket
- deksametason (gitt som injeksjon eller gjennom munnen) for å behandle astma eller betennelse og autoimmune sykdommer
- cisaprid for å behandle mageproblemer
- mariatistel (et plantebasert legemiddel) som brukes mot problemer med leveren
- johannesurt (*Hypericum perforatum*, et plantebasert legemiddel) som brukes mot angst eller depresjon
- ledipasvir for å behandle hepatitt C-infeksjon
- kobicistat for å øke nivået av noen legemidler som brukes til behandling av HIV-infeksjon
- atazanavir, darunavir, delavirdin, eravirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, saquinavir eller tipranavir for å behandle HIV-infeksjon
- atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin eller simvastatin for å senke kolesterolnivået
- ciklosporin, sirolimus eller takrolimus for å senke immunrespons eller forebygge svikt av et organtransplantat
- sildenafil eller tadalafil for å behandle pulmonal arteriell hypertensjon
- midazolam eller triazolam (tatt gjennom munnen) for å behandle søvnproblemer eller angst

Hvis noe av det ovenstående gjelder for deg (eller hvis du er usikker), må du rådføre deg med lege eller apotek for du bruker OLYSIO.

I tillegg må du si fra til legen dersom du tar legemidler som brukes til å behandle uregelmessig hjerterytme eller høyt blodtrykk.

### **Graviditet, prevensjon og amming**

#### Graviditet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Gravide kvinner skal ikke ta OLYSIO med mindre legen spesifikt har bedt dem om det.

Les pakningsvedlegget for ribavirin for å få informasjon om graviditet hvis OLYSIO brukes sammen med ribavirin. Ribavirin kan påvirke det ufødte barnet.

Hvis du er kvinne, må du **ikke bli gravid under behandlingen og i flere måneder etterpå.**

Hvis du er mann, må en kvinnelig partner **ikke bli gravid under din behandling og i flere måneder etterpå.**

Hvis du eller partneren din blir gravid i denne perioden, må du kontakte legen umiddelbart.

#### Prevensjon

Kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandlingen med OLYSIO. Les pakningsvedlegget for ribavirin for å få informasjon om krav til prevensjon hvis OLYSIO brukes sammen med ribavirin.

Du og partneren din må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i flere måneder etterpå.

### Amming

Hvis du ammer, må du snakke med legen før du bruker OLYSIO. Dette er viktig fordi det ikke er kjent om simeprevir kan gå over i morsmelk. Legen vil råde deg til å slutte å amme eller til å slutte å ta OLYSIO mens du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Kombinasjonsbehandling med OLYSIO og andre legemidler som brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon, kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du føler deg svimmel eller har problemer med synet. Les pakningsvedlegget for disse andre legemidlene for å få informasjon om bilkjøring og bruk av maskiner.

### **OLYSIO inneholder laktose**

OLYSIO inneholder laktose (en type sukker). Hvis du har blitt fortalt av legen at du har intoleranse overfor visse typer sukker, må du snakke med legen før du bruker dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker OLYSIO**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må ta OLYSIO som en del av et behandlingsforløp sammen med andre legemidler for behandling av kronisk hepatitt C-infeksjon. En behandling med OLYSIO varer i enten 12 eller 24 uker, men du må kanskje ta andre medisiner lenger, i henhold til legens instruksjoner. Les pakningsvedlegget for disse legemidlene for å få informasjon om dosering og instruksjoner om hvordan legemidlene brukes.

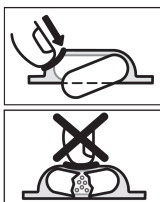
### **Hvordan du tar OLYSIO**

- Anbefalt dose av OLYSIO er én kapsel (150 milligram) én gang daglig.
- Ukedagene er trykt på blisterpakningen. Det med blir det enklere for deg å huske å ta kapselen.
- Prøv å ta OLYSIO til samme tid hver dag.
- Ta alltid OLYSIO med mat. Typen mat er ikke viktig.
- Dette legemidlet skal tas gjennom munnen.
- Kapselen skal svelges hel.

### **Hvordan fjerne kapselen**

Trykk på **kanten** av lommen som inneholder kapselen for å presse kapselen gjennom folien som vist.

**Ikke trykk** på kapselen i midten av lommen. Dette kan skade eller ødelegge kapselen.



Dersom kapselskallet er ødelagt eller åpnet, kan noe av legemidlet ha lekket ut, og du bør ta en ny kapsel. Dersom kapselskallet er knekt eller bøyd – uten at det er ødelagt eller åpnet – kan kapselen fremdeles brukes.

### **Dersom du tar for mye av OLYSIO**

Hvis du tar mer OLYSIO enn du bør, må du kontakte lege eller apotek umiddelbart.

### **Dersom du har glemt å ta OLYSIO**

- Hvis det er mer enn 12 timer til neste dose, skal du ta den glemte dosen sammen med mat så snart som mulig. Fortsett deretter med å ta OLYSIO til vanlig fastsatt tid.
  - Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose, skal du hoppe over den utelatte dosen. Ta deretter den neste dosen av OLYSIO til vanlig fastsatt tid.
  - Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glempt dose.
- Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker på hva du skal gjøre.

### **Avbryt ikke behandlingen med OLYSIO**

Du må ikke slutte å ta OLYSIO med mindre legen sier at du skal gjøre det. Hvis du gjør dette, kan det hende at legemidlet ikke virker som det skal.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan oppstå når **OLYSIO** brukes i kombinasjon med sofosbuvir:

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer:

- kløe på huden
- hudutslett\*
- forstoppelse
- lysømfintlighet (fotosensitivitet)
- økte nivåer av 'bilirubin' i blodet (bilirubin er et fargestoff som produseres i leveren)
- \* Hudutslett kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer (svært vanlige) når OLYSIO brukes i kombinasjon med sofosbuvir i 24 uker.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved bruk av **OLYSIO** når det brukes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin:

**Svært vanlige:** kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer:

- kvalme
- kløe i huden
- hudutslett
- kortpustethet

**Vanlige:** kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer:

- økt nivå av 'bilirubin' i blodet (bilirubin er et pigment som dannes i leveren)\*
- følsomhet overfor sollys (fotoseisitivitet)
- forstoppelse
- \* I en klinisk studie hos asiatiske pasienter fra Kina og Sør-Korea, var økte nivåer av 'bilirubin' i blodet rapportert hos mer enn 1 av 10 personer (svært vanlige).

Les pakningsvedlegget for de andre legemidlene som brukes til å behandle hepatitt C-infeksjon, for å få informasjon om bivirkninger som er rapportert for disse legemidlene.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer OLYSIO**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Dette legemidlet kan utgjøre en fare for miljøet. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### OLYSIO inneholder:

- Virkestoff er simeprevir. Hver kapsel inneholder simeprevir-natrium tilsvarende 150 milligram simeprevir.
- Andre innholdsstoffer er natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, gelatin, titandioksid (E171), svart jernoksid (E172) og skjellakk (E904).

### Hvordan OLYSIO ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene er hvite og påtrykt 'TMC435 150' med svart blekk.

OLYSIO leveres i blisterpakninger (gjennomtrykkspakninger) med 7 kapsler. Ukedagene er trykt på blisterpakningen.

OLYSIO kan fås i pakninger med 7 kapsler (1 blisterpakning) eller 28 kapsler (4 blisterpakninger).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelse rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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, сградата 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 11

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliša 2201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

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

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 4594 8282

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmets Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1494 567 444

**Ísland**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 231 60 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ }.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.