

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OLYSIO 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller natriumsimeprevir motsvarande 150 mg simeprevir.

Hjälpämne med känd effekt: varje kapsel innehåller 78,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Vit gelatinkapsel ca 22 mm lång, märkt "TMC435 150" i svart.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

OLYSIO är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

För genotyp-specifik aktivitet mot hepatit C-virus (HCV), se avsnitt 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med OLYSIO bör initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av CHC.

Dosering

Rekommenderad dos av OLYSIO är en 150 mg kapsel en gång dagligen i samband med måltid.

OLYSIO ska användas i kombination med andra läkemedel för behandling av CHC (se avsnitt 5.1). När man överväger kombinationsbehandling med OLYSIO, peginterferon alfa och ribavirin till HCV genotyp 1a patienter bör patienterna testas för förekomst av virus med NS3 Q80K polymorfism innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.4).

Se även produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med OLYSIO.

De läkemedel som rekommenderas i kombination med OLYSIO, samt behandlingstid, anges i tabell 1 och 2.

Tabell 1: Rekommenderad behandlingstid för en kombinationsbehandling med OLYSIO och sofosbuvir med eller utan ribavirin hos patienter med HCV-genotyp 1 eller 4

Patientpopulation	Behandlingstid
Patienter utan cirros	12 veckor OLYSIO + sofosbuvir

Patienter med cirros ¹	24 veckor OLYSIO + sofosbuvir eller 12 veckor OLYSIO + sofosbuvir + ribavirin² 12 veckor OLYSIO + sofosbuvir (utan ribavirin) kan övervägas för patienter som bedöms löpa låg risk för klinisk sjukdomsprogrediering och för vilka det finns efterföljande återbehandlingsalternativ (se avsnitt 4.4 och 5.1)
-----------------------------------	--

¹ Hos patienter som är infekterade med HCV genotyp 1a och som har cirros kan testning för förekomst av Q80K-polymorfismen övervägas innan behandlingen med OLYSIO i kombination med sofosbuvir inleds (se avsnitt 4.4).

² Den dagliga dosen av ribavirin är viktbaserad (< 75 kg = 1 000 mg och ≥ 75 kg = 1 200 mg och administreras peroralt i två delade doser tillsammans med föda; läs även ribavirins produktresumé.

Tabell 2: Rekommenderad behandlingstid för kombinationsbehandling med OLYSIO och peginterferon alfa samt ribavirin¹ hos patienter med HCV-genotyp 1 eller 4

Patientpopulation	Behandlingstid
Behandlingsnaiva patienter och patienter med tidigare relaps ²	
med eller utan cirros, utan samtidig HIV-infektion	24 veckor ³
utan cirros, med samtidig HIV-infektion	Behandling med OLYSIO ska inledas i kombination med peginterferon alfa + ribavirin och ges i 12 veckor, följt av ytterligare 12 veckor med peginterferon alfa + ribavirin.
med cirros, och samtidig HIV-infektion	48 veckor ³
	Behandling med OLYSIO ska inledas i kombination med peginterferon alfa + ribavirin och ges i 12 veckor, följt av ytterligare 36 veckor med peginterferon alfa + ribavirin.
Patienter som tidigare inte svarat på behandling (både patienter som svarat partiellt och de med uteblivet svar) ²	
med eller utan cirros, med eller utan samtidig HIV-infektion	48 veckor ³
	Behandling med OLYSIO ska inledas i kombination med peginterferon alfa + ribavirin och ges i 12 veckor, följt av ytterligare 36 veckor med peginterferon alfa + ribavirin.

¹ Om kombinationsbehandling med OLYSIO tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin övervägs för patienter med HCV-genotyp 1a bör test med avseende på NS3 Q80K-polymorfism utföras innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.4).

² Efter tidigare behandling med interferon (pegylet eller icke-pegylet), med eller utan ribavirin (se avsnitt 5.1)

³ Rekommenderad behandlingstid förutsatt att patienten inte uppfyller en stoppregel (se tabell 3).

Se tabell 3 för riktlinjer för att avsluta behandlingen baserat på nivåerna av HCV-RNA vid vecka 4, 12 och 24 för patienter som behandlas med OLYSIO, peginterferon alfa och ribavirin.

Utsättning av behandlingen för patienter med otillräckligt virologiskt svar OLYSIO i kombination med sofosbuvir

Det finns inga riktlinjer baserat på virologisk respons för att stoppa behandling vid kombinationsbehandling med OLYSIO och sofosbuvir.

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin

Det är osannolikt att patienter med otillräckligt virologiskt svar under behandlingen kommer att uppnå ett kvarstående virologiskt svar (Sustained Viral Response, SVR). Därför rekommenderas utsättning av behandlingen för dessa patienter. De gränsvärden för HCV-RNA som utlöser utsättning av behandlingen (dvs. riktlinjer för att avsluta behandling) anges i tabell 3.

Tabell 3: Riktlinjer för att avbryta behandling av patienter som får OLYSIO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin vid otillräckligt virologiskt svar

HCV-RNA	Åtgärd
Behandlingsvecka 4: ≥ 25 IE/ml	Sätt ut OLYSIO, peginterferon alfa och ribavirin
Behandlingsvecka 12: ≥ 25 IE/ml ¹	Sätt ut peginterferon alfa och ribavirin (behandlingen med OLYSIO slutförs vecka 12)
Behandlingsvecka 24: ≥ 25 IE/ml ¹	Sätt ut peginterferon alfa och ribavirin

¹ En förnyad bedömning av HCV-RNA rekommenderas om HCV-RNA ≥ 25 IE/ml efter att tidigare inte ha kunnat detekteras för att verifiera HCV-RNA-nivåerna innan HCV-behandlingen avbryts.

Dosjustering eller behandlingsavbrott

För att undvika terapivikt ska dosen av OLYSIO inte minskas eller behandlingen avbrytas. Om behandling med OLYSIO sätts ut på grund av biverkningar eller otillräckligt virologiskt svar ska OLYSIO inte sättas in på nytt.

Dosjustering eller behandlingsavbrott av läkemedel som används i kombination med OLYSIO för behandling av CHC

Om dosjustering eller avbrott i behandlingen krävs pga biverkningar orsakade av de läkemedel som används i kombination med OLYSIO för behandling av CHC, se anvisningarna i respektive produktresumé till dessa läkemedel.

Om övriga läkemedel som används i kombination med OLYSIO för behandling av CHC av någon anledning sätts ut permanent ska även OLYSIO sättas ut. När ribavirin används som tillägg till kombinationen av OLYSIO och sofosbuvir, och ribavirin behöver sättas ut, kan behandlingen med OLYSIO och sofosbuvir fortgå utan ribavirin (se avsnitt 5.1).

Utebliven dos

Om patienten glömmer att ta en dos OLYSIO och märker det inom 12 timmar efter den normala doseringstiden ska patienten ta den glömda dosen OLYSIO i samband med måltid så snart som möjligt och sedan ta nästa dos OLYSIO vid rätt tid.

Om patienten glömmer att ta en dos OLYSIO och inte märker det förrän mer än 12 timmar efter den vanliga doseringstiden ska patienten inte ta den glömda dosen utan ta nästa dos OLYSIO i samband med måltid vid rätt tid.

Särskilda patientpopulationer

Äldre (över 65 år)

Det finns begränsade data om säkerhet och effekt av OLYSIO hos patienter över 65 års ålder. Det finns inga data om säkerhet och effekt av OLYSIO hos patienter över 75 års ålder. Ingen dosjustering av OLYSIO krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av OLYSIO krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Ökad exponering för simeprevir har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. OLYSIO har inte studerats på HCV-infekterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) eller njursvikt i terminalt skede, inklusive patienter som behöver dialys. Eftersom exponeringen kan öka hos HCV-infekterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, rekommenderas försiktighet vid förskrivning av OLYSIO till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av OLYSIO krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). OLYSIO rekommenderas inte till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Etniskt ursprung

Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på etniskt ursprung (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av OLYSIO för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Samtidig infektion med HCV/Humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1)

Ingen dosjustering av OLYSIO krävs för patienter med samtidig infektion med HCV/HIV-1 (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

OLYSIO i kombination med sofosbuvir: Patienter med samtidig infektion med HCV/HIV-1 bör behandlas under lika lång tid som patienter som endast är infekterade med HCV.

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin: Patienter med samtidig infektion med HCV/HIV-1, bör behandlas under lika lång tid som patienter som endast är infekterade med HCV, med undantag för patienter med samtidig infektion med cirros som ska erhålla 36 veckors behandling med peginterferon alfa och ribavirin efter avslutad 12 veckors behandling med OLYSIO, peginterferon alfa och ribavirin (total behandlingstid på 48 veckor).

Se avsnitt 4.4 och 4.5 för relevanta interaktioner med antiretrovirala läkemedel.

Administreringssätt

OLYSIO ska tas oralt en gång dagligen i samband med måltid (se avsnitt 5.2). Kapseln ska sväljas hel.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Effekten av OLYSIO har inte studerats på patienter med HCV genotyp 2, 3, 5 eller 6, därför ska OLYSIO inte användas till dessa patienter (se avsnitt 5.1).

OLYSIO får inte administreras som monoterapi och ska förskrivas i kombination med andra läkemedel för behandling av CHC. Produktresuméerna för de läkemedel som skrivs ut för samadministrering ska därför konsulteras innan behandling med OLYSIO inleds. Varningar och försiktighet som gäller för dessa läkemedel gäller även för deras användning vid kombinationsbehandling med OLYSIO.

Det finns inga kliniska data för användningen av OLYSIO för återbehandling av patienter som inte svarat på behandling med en HCV NS3-4A-proteashämmare (se avsnitt 5.1 och 5.3).

Leverdekompensation och leversvikt

Leverdekompensation och leversvikt, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats efter marknadsintroduktionen hos patienter som har behandlats med OLYSIO i kombination med peginterferon-alfa och ribavirin samt i kombination med sofosbuvir. Även om det är svårt att fastställa ett orsakssamband på grund av den befintliga, långt framskridna leversjukdomen kan en möjlig risk inte uteslutas.

Leverfunktionen hos patienter som löper hög risk att drabbas av leverdekompensation eller leversvikt ska därför testas före och då det är kliniskt motiverat under behandlingen med OLYSIO-kombinationsbehandling.

Nedsatt leverfunktion

OLYSIO rekommenderas inte till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Svår bradykardi och hjärtblock

Fall av bradykardi har observerats när OLYSIO används i kombination med sofosbuvir och samtidigt som amiodaron. Mekanismen är inte fastställd.

Fallen är potentiellt livshotande och därför ska amiodaron endast ges till patienter som behandlas med OLYSIO i kombination med sofosbuvir när andra alternativa arytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig behandling med amiodaron bedöms som nödvändig rekommenderas att patienterna följs noga då behandlingen med OLYSIO i kombination med sofosbuvir sätts in. Patienter som bedöms löpa hög risk för bradyarytmi ska övervakas kontinuerligt i 48 timmar vid en lämplig vårdinrättning. Eftersom amiodaron har så lång halveringstid ska lämpliga kontroller också göras för patienter som har slutat använda amiodaron inom de senast föregående månaderna och som ska påbörja behandlingen med OLYSIO i kombination med sofosbuvir.

Alla patienter som behandlas med OLYSIO i kombination med sofosbuvir och samtidigt får amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen, ska göras uppmärksamma på symtomen för bradykardi och hjärtblock, och uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård om de drabbas av sådana symtom.

Testning för NS3 Q80K-polymorfismen före användning hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1a

OLYSIO i kombination med sofosbuvir

Hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1a med cirros kan testning för NS3 Q80K-polymorfismen övervägas innan behandlingen med OLYSIO i kombination med sofosbuvir inleds (se avsnitt 5.1).

Hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1a utan cirros påverkades inte effekten av simeprevir i kombination med sofosbuvir under den rekommenderade behandlingstiden på 12 veckor av förekomsten av NS3 Q80K-polymorfismen (se avsnitt 5.1).

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin

Simeprevirs effekt i kombination med peginterferon alfa och ribavirin är påtagligt reducerad hos patienter infekterade med hepatit C genotyp 1a med NS3 Q80K-polymorfism vid baslinjen jämfört med patienter med hepatit C genotyp 1a utan Q80K-polymorfism (se avsnitt 5.1). Testning för Q80K-polymorfism hos patienter med HCV-genotyp 1a rekommenderas när behandling med OLYSIO i kombination med peginterferon alfa och ribavirin övervägs. Alternativ behandling kan övervägas för patienter infekterade med HCV-genotyp 1a med Q80K-polymorfism eller när testning inte går att utföra.

Samadministrering med andra direktverkande antivirala medel mot HCV

OLYSIO bör endast samadministreras med andra direktverkande antivirala läkemedel om nyttan bedöms överväga riskerna baserat på tillgängliga data. Det finns inga data som stödjer samadministrering av OLYSIO med telaprevir eller boceprevir. Dessa HCV-proteashämmare förväntas vara korsresistenta, och samtidig administrering rekommenderas inte (se även avsnitt 4.5).

OLYSIO i kombination med peginterferon alfa-2b

I kliniska studier fick patienter som randomiserats till simeprevir i kombination med peginterferon alfa-2b och ribavirin ett numeriskt lägre SVR12, upplevde oftare virusgenombrott och relaps jämfört med de patienter som fick simeprevir i kombination med peginterferon alfa-2a och ribavirin (se avsnitt 5.1).

Graviditet och preventivmedel

OLYSIO bör endast användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder om nyttan anses motivera riskerna. Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6).

De kontraindikationer och varningar när det gäller graviditet och krav på preventivmedelsanvändning som gäller för samadministrerade läkemedel gäller även vid kombinationsbehandling med OLYSIO.

Ribavirin kan orsaka fosterskador och/eller att det exponerade fostret dör. Informera därför mycket noga om vikten att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter (se avsnitt 4.6).

Fotosensitivitet

Fotosensitivitetsreaktioner har observerats i kombinationsbehandlingar med OLYSIO (se avsnitt 4.8).

Patienterna bör informeras om risken för fotosensitivitetsreaktioner och om vikten av att använda lämpliga solskyddsåtgärder under behandling med OLYSIO. Alltför stor exponering för solljus och användning av solarium under behandling med OLYSIO bör undvikas. Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar bör utsättning av OLYSIO övervägas och patienten ska övervakas tills den har gått tillbaka.

Hudutslag

Hudutslag har observerats i kombinationsbehandlingar med OLYSIO (se avsnitt 4.8). Patienter med lindriga till måttliga hudutslag bör övervakas för eventuell progression av utslagen, inklusive utveckling av slemhinnesymtom eller systemiska symtom. Vid svåra hudutslag bör OLYSIO och andra samadministrerade läkemedel för behandling av CHC sättas ut och patienterna bör övervakas tills symtomen har försvunnit.

Laboratorieundersökningar under behandling med OLYSIO, peginterferon alfa och ribavirin

HCV-RNA nivåerna bör kontrolleras vecka 4 och 12 och enligt klinisk indikation (se även riktlinjerna för behandlingslängd respektive behandlingsavbrott, avsnitt 4.2). Användning av en känslig analys av HCV-RNA för att följa halterna av HCV-RNA under behandling rekommenderas.

Se produktresumén för peginterferon alfa och ribavirin för kraven på laboratorieundersökningar innan behandlingen inleds, under behandling och efter behandling, inklusive hematologi, biokemi (inklusive leverenzymmer och bilirubin) samt graviditetstest.

Interaktioner med läkemedel

Samadministrering av OLYSIO med substanser som ger måttlig eller stark induktion eller hämning av cytokrom P450 3A (CYP3A4) rekommenderas inte eftersom detta kan leda till betydligt minskad respektive ökad exponering för simeprevir.

Se avsnitt 4.5 för information om interaktioner med andra läkemedel.

Samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV)

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Patienter som genomgått organtransplantation

Samadministrering av OLYSIO med ciklosporin rekommenderas inte eftersom detta leder till signifikant ökad exponering för simeprevir baserat på interimdata från en pågående fas 2-studie av HCV-infekterade patienter som genomgått levertransplantation (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne i OLYSIO kapslar

OLYSIO kapslar innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, laktasbrist som förekommer hos samer eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar simeprevir-exponeringen

Det primära enzym som katalyserar nedbrytningen av simeprevir är CYP3A4 (se avsnitt 5.2), och kliniskt relevanta effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för simeprevir via CYP3A4 kan förekomma. Samtidig administrering av OLYSIO och måttliga eller starka hämmare av CYP3A4 kan öka plasmaexponeringen av simeprevir betydligt, medan samtidig administrering med måttliga eller starka inducerare av CYP3A4 kan minska plasmaexponeringen av simeprevir kraftigt, vilket kan leda

till minskad effekten (se tabell 4). Därför rekommenderas inte samtidig administrering av OLYSIO och substanser som ger en måttlig eller stark hämning eller induktion av CYP3A4. Leverupptaget av simeprevir medieras av OATP1B1/3. Hämmare av OATP1B1/3, t.ex. eltrombopag eller gemfibrozil, kan ge ökad plasmakoncentration av simeprevir.

Läkemedel som påverkas av simeprevir

Simeprevir ger en svag hämning av CYP1A2-aktiviteten och den intestinala CYP3A4-aktiviteten men påverkar inte CYP3A4-aktiviteten i levern. Samadministrering av OLYSIO med läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A4 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sådana läkemedel (se tabell 4). Simeprevir påverkar inte CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir hämmar OATP1B1/3-, P-gp- och BCRP-transportörer. Samadministrering av OLYSIO med läkemedel som är substrat för OATP1B1/3-, P-gp- och BCRP-transport kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sådana läkemedel (se tabell 4).

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med OLYSIO, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

Interaktionstabell

Fastställda och teoretiska interaktioner mellan simeprevir och utvalda läkemedel listas i tabell 4 (genomsnittlig kvot med 90 % konfidensintervall (90 % CI) redovisas, med ökning angiven som "↑", minskning som "↓", ingen förändring som "↔"). Interaktionsstudier har gjorts på friska vuxna med rekommenderad dos på 150 mg simeprevir en gång dagligen om inget annat anges.

Tabell 4: Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall)	Rekommendation för samtidig behandling
ANALEPTIKA		
Koffein 150 mg	koffein AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ koffein C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ koffein C _{min} ej studerat	Ingen dosjustering krävs.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,25 mg	digoxin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxin C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxin C _{min} ej studerat (hämning av P-gp-transportör)	Koncentrationerna av digoxin ska övervakas och användas för titrering av digoxindosen för att erhålla önskad klinisk effekt.

Amiodaron	Ej studerat. Svagt ökade koncentrationer av amiodaron kan förväntas när amiodaron administreras oralt. (hämning av intestinalt CYP3A4-enzym) Lätt ökning av simeprevirkoncentrationen kan inträffa på grund av att amiodaron hämmar CYP3A4.	<u>Behandlingsregim som inte innehåller sofosbuvir:</u> Försiktighet bör iakttas och terapeutisk övervakning och/eller klinisk övervakning (EKG m.m.) rekommenderas för amiodaron vid oral administrering. <u>Behandlingsregim med sofosbuvir:</u> Använd endast om inga andra alternativ finns tillgängliga. Noggrann övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras tillsammans med OLYSIO i kombination med sofosbuvir (se avsnitt 4.4).
Disopyramid Flekainid Mexiletin Propafenon Kinidin	Ej studerat. Svagt ökade koncentrationer av dessa antiarytmika kan förväntas när dessa läkemedel administreras oralt. (hämning av intestinalt CYP3A4-enzym)	Försiktighet bör iakttas och terapeutisk övervakning och/eller klinisk övervakning (EKG m.m.) rekommenderas för dessa antiarytmika vid oral administrering.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin och övriga vitamin K- antagonister	warfarin 10 mg: S-warfarin AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarin C_{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarin C_{min} ej studerat	Även om ingen förändring förutses i farmakokinetiken för warfarin, rekommenderas noggrann övervakning av INR med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på potentiella förändringar i leverfunktionen under behandling med OLYSIO.
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. En signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av simeprevir förväntas. (stark CYP3A4-induktion)	Samadministrering av OLYSIO med dessa antikonvulsiva kan leda till förlust av den terapeutiska effekten av OLYSIO och rekommenderas därför inte.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram 10 mg en gång dagligen	escitalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitalopram C_{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitalopram C_{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ simeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ simeprevir C_{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ simeprevir C_{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Ingen dosjustering krävs.

ANTIISTAMINER		
Astemizol Terfenadin	Ej studerat. Astemizol och terfenadin har potential att orsaka arytmier. Svagt ökade koncentrationer av dessa antihistaminer kan förväntas. (hämmning av intestinalt CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med astemizol eller terfenadin rekommenderas inte.
ANTIINFECTIVA		
Antibiotika - makrolider (systemisk administrering)		
Azitromycin	Ej studerat. Baserat på elimineringsvägen för azitromycin förväntas inga läkemedelsinteraktioner mellan azitromycin och simeprevir.	Ingen dosjustering krävs.
Erytromycin 500 mg tre gånger dagligen	erytromycin AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromycin C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromycin C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ simeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ simeprevir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ simeprevir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (både erytromycin och simeprevir hämmar CYP3A4-enzym och P-gp-transportörer)	Samadministrering av OLYSIO med systemiskt erytromycin rekommenderas inte.
Klaritromycin Telitromycin	Ej studerat. Ökade plasmakoncentrationerna av simeprevir förväntas. (stark hämmning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med klaritromycin eller telitromycin rekommenderas inte.
Antimykotika (systemisk administrering)		
Itrakonazol Ketokonazol* Posakonazol	Ej studerat. Signifikant ökad plasmakoncentration av simeprevir förväntas. (stark hämmning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med systemiskt itraconazol, ketokonazol eller posakonazol rekommenderas inte.
Flukonazol Vorikonazol	Ej studerat. Signifikant ökad plasmakoncentration av simeprevir förväntas. (svag till måttlig hämmning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med systemiskt flukonazol eller vorikonazol rekommenderas inte.
Antimykobakteriella medel		
Bedakilin	Ej studerat. Ingen klinisk läkemedelsinteraktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
Rifampicin ¹ 600 mg en gång dagligen	rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicin C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicin C _{min} ej studerat 25-desacetyl-rifampicin AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-desacetyl-rifampicin C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-desacetyl-rifampicin C _{min} ej studerat simeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ simeprevir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ simeprevir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (induktion av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med rifampicin rekommenderas inte eftersom det kan leda till förlust av den terapeutiska effekten av OLYSIO.

Rifabutin Rifapentin	Ej studerat. Signifikant minskad plasmakoncentration av simeprevir förväntas. (induktion av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med rifabutin eller rifapentin rekommenderas inte eftersom det kan leda till förlust av den terapeutiska effekten av OLYSIO.
ANTITUSSIVA		
Dextrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} ej studerat dextrofan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrofan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrofan C _{min} ej studerat	Ingen dosjustering krävs.
KALCIUMKANALBLOCKERARE (oral administrering)		
Amlodipin Bepridil Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Ej studerat. Ökade plasmakoncentrationer av oralt administrerade kalciumkanalsblockerare kan förväntas. (hämning av intestinalt CYP3A4-enzym och P-gp-transportörer) Ökade simeprevirkoncentrationer kan förekomma på grund av svag hämning av CYP3A4 från amlodipin och måttlig hämning av CYP3A4 från diltiazem och verapamil.	Försiktighet bör iaktas och klinisk övervakning av patienterna rekommenderas när dessa kalciumkanalblockerare ges oralt.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexametason (systemiskt)	Ej studerat. Minskade plasmakoncentrationer av simeprevir förväntas. (medelstark induktion av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med systemiskt dexametason rekommenderas inte eftersom det kan leda till förlust av den terapeutiska effekten av OLYSIO.
Budesonid Flutikason Metylprednisolon Prednison	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
GASTROINTESTINALA LÄKEMEDEL		
Antacida		
Aluminium- eller magnesiumhydroxid Kalciumkarbonat	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
H₂-receptorantagonister		
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
Motilitetsstimulerande medel		
Cisaprid	Ej studerat. Cisaprid har potential att orsaka hjärtarytmier. Ökade koncentrationer av cisaprid är möjligt. (hämning av intestinalt CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med cisaprid rekommenderas inte.

Protonpumpshämmare		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} ej studerat	Ingen dosjustering krävs.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
HCV-LÄKEMEDEL		
Antivirala läkemedel		
Daklatasvir 60 mg en gång dagligen	daklatasvir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklatasvir C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklatasvir C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ simeprevir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ simeprevir C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ simeprevir C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Ingen dosjustering av daklatasvir eller OLYSIO krävs.
Ledipasvir 30 mg en gång dagligen	ledipasvir AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ledipasvir C _{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ledipasvir C _{min} ej studerat simeprevir AUC 2,69 (2,44-2,96) ↑ simeprevir C _{max} 2,61 (2,34-2,86) ↑ simeprevir C _{min} ej studerat	Koncentrationerna av ledipasvir och simeprevir ökar när simeprevir administreras tillsammans med ledipasvir. Samadministrering rekommenderas inte.
Sofosbuvir ² 400 mg en gång dagligen	sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C _{min} ej studerat GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} ej studerat simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ simeprevir C _{min} ej studerat	Den ökade sofosbuvirexponering som observerades i den farmakokinetiska delstudien är inte kliniskt relevant.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Mariatistel (<i>Silybum marianum</i>)	Ej studerat. Ökade plasmakoncentrationerna av simeprevir förväntas. (hämmning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med mariatistel rekommenderas inte.
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ej studerat. Signifikant minskade plasmakoncentrationer av simeprevir förväntas. (induktion av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med produkter som innehåller johannesört rekommenderas inte eftersom det kan leda till förlust av den terapeutiska effekten av OLYSIO.
HIV-LÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel – CCR5-antagonister		
Maravirok	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs av någotdera läkemedlet vid samadministrering av OLYSIO med maravirok.

Antiretrovirala läkemedel – integrashämmare		
Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegravir C _{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegravir C _{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ simeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ simeprevir C _{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ simeprevir C _{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Ingen dosjustering krävs.
Dolutegravir	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
Antiretrovirala läkemedel – icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efavirenz C _{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efavirenz C _{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ simeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ simeprevir C _{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ simeprevir C _{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (induktion av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med efavirenz rekommenderas inte eftersom det kan leda till förlust av den terapeutiska effekten av OLYSIO.
Rilpivirin 25 mg en gång dagligen	rilpivirin AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirin C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirin C _{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ simeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ simeprevir C _{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ simeprevir C _{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Ingen dosjustering krävs.
Andra NNRTI- preparat (delavirdin, etravirin, nevirapin)	Ej studerat. Förändrade plasmakoncentrationer av simeprevir förväntas. (induktion [etravirin eller nevirapin] eller hämning [delavirdin] av CYP3A4 förväntas)	Samadministrering av OLYSIO med delavirdin, etravirin eller nevirapin rekommenderas inte.
Antiretrovirala läkemedel – nukleosida eller nukleotida hämmare av omvänt transkriptas (N(t)RTI)		
Tenofoviridisoproxil- fumarat 300 mg en gång dagligen	tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofovir C _{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofovir C _{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ simeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ simeprevir C _{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ simeprevir C _{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Ingen dosjustering krävs.
Andra N(t)RTI- preparat (abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zidovudin)	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.

Antiretrovirala läkemedel – proteashämmare (PI)		
Darunavir/ritonavir ³ 800/100 mg en gång dagligen	darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir C_{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir C_{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ ritonavir C_{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ ritonavir C_{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ simeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* simeprevir C_{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* simeprevir C_{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + 50 mg simeprevir jämfört med 150 mg simeprevir enbart. (stark hämning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med darunavir/ritonavir rekommenderas inte.
Ritonavir ¹ 100 mg två gånger dagligen	simeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ simeprevir C_{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ simeprevir C_{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (stark hämning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med ritonavir rekommenderas inte.
Andra proteashämmare mot HIV, boostade med ritonavir eller inte (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)	Ej studerat. Förändrade plasmakoncentrationer av simeprevir förväntas. (induktion eller hämning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med proteashämmare mot HIV, med eller utan ritonavir, rekommenderas inte.
Kobicistatinnehållande läkemedel	Ej studerat. Signifikant ökade plasmakoncentrationer av simeprevir förväntas. (stark hämning av CYP3A4-enzym)	Samadministrering av OLYSIO med kobicistatinnehållande läkemedel rekommenderas inte.
HMG-COA-REDUKTASHÄMMARE		
Rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatin C_{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatin C_{min} ej studerat (hämning av OATP1B1/3 och BCRP-transportör)	Titra rosuvastatindosen noga och använd lägsta möjliga dos i kombination med säkerhetsövervakning vid samadministrering med OLYSIO.
Pitavastatin Pravastatin	Ej studerat. Ökade plasmakoncentrationer av pitavastatin och pravastatin förväntas. (hämning av OATP1B1/3-transportör)	Titra pitavastatin- och pravastatindosen noga och använd lägsta möjliga dos i kombination med säkerhetsövervakning vid samadministrering med OLYSIO.

Atorvastatin 40 mg	atorvastatin AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatin C_{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatin C_{min} ej studerat 2-OH-atorvastatin AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatin C_{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatin C_{min} ej studerat (hämning av OATP1B1/3-transportör och/eller CYP3A4-enzym) Ökade simeprevirkoncentrationer kan förekomma på grund av att atorvastatin hämmar OATP1B1.	Titra atorvastatindosen noga och använd lägsta möjliga dos i kombination med säkerhetsövervakning vid samadministrering med OLYSIO.
Simvastatin 40 mg	simvastatin AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatin C_{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatin C_{min} ej studerat simvastatinsyra AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatinsyra C_{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatinsyra C_{min} ej studerat (hämning av OATP1B1-transportör och/eller CYP3A4-enzym)	Titra simvastatindosen noga och använd lägsta möjliga dos i kombination med säkerhetsövervakning vid samadministrering med OLYSIO.
Lovastatin	Ej studerat. Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin förväntas. (hämning av OATP1B1-transportör och/eller CYP3A4-enzym)	Titra lovastatindosen noga och använd lägsta möjliga dos i kombination med säkerhetsövervakning vid samadministrering med OLYSIO.
Fluvastatin	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL:		
Etinylöstradiol och noretindron 0,035 mg en gång dagligen/ 1 mg en gång dagligen	etinylöstradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etinylöstradiol C_{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etinylöstradiol C_{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretindron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretindron C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretindron C_{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Ingen dosjustering krävs.
IMMUNSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin 100 mg Individuellt anpassad dos ⁴	ciklosporin AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciklosporin C_{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciklosporin C_{min} ej studerat simeprevir AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑⁵ simeprevir C_{max} 4,74 (3,12-7,18) ↑⁵ simeprevir C_{min} ej studerat⁵ (ciklosporin hämmar OATP1B1/3, P-gp och CYP3A)	Samadministrering av OLYSIO med ciklosporin rekommenderas inte.

Takrolimus 2 mg Individuellt anpassad dos ⁴	takrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimus C _{min} ej studerat simeprevir AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ ⁶ simeprevir C _{max} 1,79 (1,22-2,62) ↑ ⁶ simeprevir C _{min} ej studerat ⁶ (takrolimus hämmar OATP1B1)	Ingen dosjustering krävs för något av läkemedlen när OLYSIO samadministreras med takrolimus. Övervakning av blodkoncentrationerna av takrolimus rekommenderas.
Sirolimus	Ej studerat. Svag ökning eller minskning av plasmakoncentrationerna av sirolimus kan förekomma.	Övervakning av blodkoncentrationerna av sirolimus rekommenderas.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon ⁷ 30-150 mg en gång dagligen, individuellt anpassad dos	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadon C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadon C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Ingen dosjustering krävs.
Buprenorfin Naloxon	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.
FOSFODIESTERAS TYP 5-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ej studerat. Svagt ökade koncentrationer av PDE-5-hämmare kan förväntas. (hämning av intestinalt CYP3A4-enzym) Små ökningar av simeprevirkoncentrationerna kan förekomma på grund av att sildenafil hämmar OATP1B1 något.	Ingen dosjustering krävs när OLYSIO samadministreras med doser av sildenafil, vardenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunktion. Dosjustering av PDE-5-hämmaren kan krävas när OLYSIO samadministreras med sildenafil eller tadalafil för kronisk behandling av pulmonell arteriell hypertension. Överväg att börja med den lägsta dosen av PDE-5-hämmaren och öka den vid behov, med lämplig klinisk övervakning.
SEDATIVA/ANXIOLYTIKA		
Midazolam Oralt: 0,075 mg/kg Intravenöst: 0,025 mg/kg	Oralt: midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C _{min} ej studerat Intravenöst: midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C _{min} ej studerat (svag hämning av intestinalt CYP3A4-enzym)	Plasmakoncentrationerna av midazolam påverkades inte vid intravenös administrering eftersom simeprevir inte hämmar CYP3A4 i levern. Försiktighet bör iaktas när detta läkemedel med snävt terapeutiskt intervall samadministreras oralt med OLYSIO.

Triazolam (oralt)	Ej studerat. Svagt ökade koncentrationer av triazolam kan förväntas. (hämning av intestinalt CYP3A4-enzym)	Försiktighet bör iaktas när detta läkemedel med snävt terapeutiskt intervall samadministreras oralt med OLYSIO.
STIMULANTIA		
Metylfenidat	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering krävs.

Pilens riktning (↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen förändring) för varje farmakokinetisk parameter bygger på att 90 % konfidensintervall för det geometriska medelvärde ligger inom (↔), under (↓) eller över (↑) intervallet 0,80 till 1,25.

- ¹ Denna interaktionsstudie har genomförts med en högre dos än den rekommenderade av simeprevir för bedömning av den maximala effekten på det samadministrerade läkemedlet. Doseringsrekommendationen är tillämplig på den rekommenderade dosen simeprevir, 150 mg en gång dagligen.
 - ² Jämförelse baserad på historiska kontroller. Interaktionen mellan simeprevir och läkemedlet bedömdes i en farmakokinetisk delstudie inom en fas 2-studie med 22 HCV-infekterade patienter.
 - ³ Dosen simeprevir i denna interaktionsstudie var 50 mg vid samadministrering med darnavir/ritonavir jämfört med 150 mg i den grupp som fick enbart simeprevir.
 - ⁴ Individuellt anpassad dos efter bedömning av behandlande läkare, enligt lokal klinisk praxis.
 - ⁵ Jämförelse baserad på historiska kontroller. Interimsdata från en fas 2-studie med 9 HCV-infekterade patienter som genomgått levertransplantation.
 - ⁶ Jämförelse baserad på historiska kontroller. Interimsdata från en fas 2-studie med 11 HCV-infekterade patienter som genomgått levertransplantation.
 - ⁷ Interaktionen mellan simeprevir och läkemedlet bedömdes i en farmakokinetisk studie med opioidberoende vuxna på stabil underhållsbehandling med metadon.
- * Ketokonazol, i väntan på ytterligare ATC-klassificering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av användning av simeprevir till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). OLYSIO bör endast användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder om nyttan anses överväga riskerna. Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod.

Eftersom OLYSIO ska ges med andra läkemedel för behandling av CHC gäller kontraindikationer och varningar för dessa läkemedel även för deras användning vid kombinationsbehandlingar med OLYSIO (se avsnitt 4.3).

Betydande teratogena och/eller embryocidala effekter har visats hos alla djurarter som exponeras för ribavirin. Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter. Kvinnliga patienter i fertil ålder och manliga patienter med kvinnliga partners i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling med ribavirin och under den period efter avslutad behandling med ribavirin som anges i produktresumén för ribavirin.

Amning

Det är inte känt om simeprevir eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Vid administrering till lakterande råttor detekterades simeprevir i plasma hos den diande råtten sannolikt på grund av utsöndring av simeprevir via mjölken (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med OLYSIO efter att man beaktat fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Data för simeprevirs effekt på fertilitet hos människa saknas. Inga effekter på fertiliteten observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

OLYSIO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kombinationsbehandling med OLYSIO och andra läkemedel vid CHC kan påverka en patients förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Se produktresumén för de samadministrerade läkemedlen när det gäller deras potentiella effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för simeprevir baseras på data från 580 patienter infekterade med HCV genotyp 1 som fick simeprevir i kombination med sofosbuvir med eller utan ribavirin (poolade data från den kliniska fas 2-studien HPC2002 och de kliniska fas 3-studierna HPC3017 och HPC3018) samt 1 486 patienter infekterade med HCV genotyp 1 som fick simeprevir (eller placebo) i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (poolade data från de kliniska fas 2-studierna C205 och C206 och de kliniska fas 3-studierna C208, C216 och HPC3007).

Säkerhetsprofilen för simeprevir är jämförbar för patienter infekterade med HCV genotyp 4 och HCV genotyp 1, när det ges antingen i kombination med sofosbuvir eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

Simeprevir i kombination med sofosbuvir

Säkerhetsprofilen för simeprevir i kombination med sofosbuvir hos patienter infekterade med HCV genotyp 1 med eller utan cirros baseras på poolade data från fas 2-studien HPC2002 samt fas 3-studierna HPC3017 och HPC3018. I studierna ingick 472 patienter som fick simeprevir tillsammans med sofosbuvir utan ribavirin (155, 286 och 31 patienter behandlades under 8, 12 respektive 24 veckor) och 108 patienter som fick simeprevir tillsammans med sofosbuvir och ribavirin (vardera 54 patienter som behandlades under 12 eller 24 veckor).

Majoriteten av de rapporterade biverkningarna var av grad 1. Biverkningar av grad 2 och 3 rapporterades hos 3,5 % (n = 10) respektive 0,3 % (n = 1) av patienterna som behandlades med simeprevir tillsammans med sofosbuvir under 12 veckor; inga biverkningar av grad 4 rapporterades. Hos patienter som behandlades med simeprevir tillsammans med sofosbuvir under 24 veckor rapporterades inga biverkningar av grad 2 eller 3; en patient (3,2 %) drabbades av en biverkning av grad 4 (förhöjt blodbilirubin). Inga allvarliga biverkningar rapporterades.

De vanligast rapporterade biverkningarna (förekomst ≥ 5 % efter 12 eller 24 veckors behandling) var utslag, klåda, förstoppning och fotosensitivitet (se avsnitt 4.4)

En patient (0,3 %) i gruppen som behandlades under 12-veckor och ingen av patienterna i gruppen som behandlades under 24-veckor avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin

Säkerhetsprofilen för simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin hos patienter med HCV-genotyp 1-infektion bygger på poolade data från fas 2-studierna och fas 3-studierna C205, C206, C208, C216 och HPC3007, vilka omfattade 924 patienter som fick simeprevir 150 mg en gång dagligen i 12 veckor och 540 patienter som fick placebo med peginterferon alfa och ribavirin.

I poolade säkerhetsdata från fas 3-studier var svårighetsgraden för huvuddelen av de biverkningar som rapporterades under 12 veckors behandling med simeprevir grad 1 eller 2. Biverkningar av grad 3 eller 4 rapporterades hos 3,1 % av de patienter som fick simeprevir med peginterferon alfa och ribavirin jämfört med hos 0,5 % av de patienter som fick placebo med peginterferon alfa och ribavirin. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 0,3 % av simeprevir-behandlade patienter (två fotosensitivetsreaktioner krävde sjukhusvård) och hos inga av de patienter som fick placebo med peginterferon alfa och ribavirin.

Under de första 12 veckornas behandling var de mest frekvent rapporterade biverkningarna (incidens $\geq 5\%$) illamående, hudutslag, klåda, dyspné, förhöjt bilirubin i blodet och fotosensitivitetsreaktion (se avsnitt 4.4).

Avbrott i behandlingen med simeprevir på grund av biverkningar inträffade hos 0,9 % av de patienter som fick simeprevir med peginterferon alfa och ribavirin.

Tabell över biverkningar

De biverkningar med simeprevir i kombination med sofosbuvir eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin som rapporterades hos vuxna patienter infekterade med HCV genotyp 1 redovisas i tabell 5. Biverkningarna listas efter klassificering av organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 5: Biverkningar identifierade med simeprevir i kombination med sofosbuvir eller simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin¹

Frekvenskategorier per organsystem	simeprevir + sofosbuvir		simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781
	12 veckor N = 286	24 veckor N = 31	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:			
mycket vanliga			dyspné*
Magtarmkanalen:			
mycket vanliga			Illamående
Vanliga	förstoppning	förstoppning	Förstoppning
Lever och gallvägar:			
Vanliga	förhöjt blodbilirubin*	förhöjt blodbilirubin*	förhöjt blodbilirubin*
Hud och subkutan vävnad:			
mycket vanliga		utslag*	utslag*, klåda*
Vanliga	utslag*, klåda*, fotosensitivitetsreaktion*	klåda*, fotosensitivitetsreaktion*	fotosensitivitetsreaktion*

¹ Simeprevir i kombination med sofosbuvir: poolade studier HPC2002, HPC3017 och HPC3018 (12 veckor) eller studie HPC2002 (24 veckor); simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin: poolade fas 3-studier C208, C216 och HPC3007 (första 12 behandlingsveckorna).

* se avsnittet nedan för närmare information.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utslag och klåda

De flesta fall av utslag och klåda hos patienter som behandlades med simeprevir var lindriga eller måttliga (grad 1 eller 2).

Simeprevir i kombination med sofosbuvir: Utslag och klåda rapporterades hos 8,0 % respektive 8,4 % av patienterna som behandlades under 12 veckor jämfört med 12,9 % respektive 3,2 % av patienterna som behandlades under 24 veckor (samtliga grader). Utslag av grad 3 som ledde till att behandlingen avbröts rapporterades hos en patient (0,3 %; 12-veckors behandling); ingen av patienterna drabbades av utslag av grad 4. Ingen av patienterna drabbades av klåda av grad 3 eller 4; ingen av patienterna avbröt behandlingen på grund av klåda.

I studie HPC2002 rapporterades utslag (sammansatt term) hos 10,7 % av patienterna som behandlades under 12 veckor med simeprevir och sofosbuvir utan ribavirin jämfört med 20,4 % av patienterna som behandlades under 12 veckor med simeprevir och sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin: Under 12 veckors behandling med simeprevir rapporterades hudutslag och klåda hos 21,8 % respektive 21,9 % av de patienter som

behandlades med simeprevir jämfört med 16,6 % respektive 14,6 % av de patienter som behandlades med placebo (alla grader, poolade fas 3- studier). Hudutslag eller klåda av grad 3 uppträdde hos 0,5 % respektive 0,1 % av de simeprevir-behandlade patienterna. Utsättning av simeprevir på grund av hudutslag eller klåda uppträdde hos 0,8 % respektive 0,1 % av de patienter som behandlades med simeprevir jämfört med hos 0,3 % respektive 0 % bland de patienter som behandlades med placebo.

Förhöjt bilirubin i blodet

Förhöjda direkta och indirekta bilirubinvärden har rapporterats hos patienter som behandlas med simeprevir, men var oftast lindriga till måttliga. Förhöjt bilirubin var i allmänhet inte förknippat med förhöjda levertransaminaser och bilirubinhaltarna normaliserades efter avslutad behandling.

Simeprevir i kombination med sofosbuvir: "Förhöjt blodbilirubin" rapporterades hos 1,0 % av patienterna som behandlades under 12 veckor jämfört med 3,2 % av patienterna som behandlades under 24 veckor (samtliga grader). "Förhöjt blodbilirubin" av grad 2 rapporterades hos en patient (0,3 %) som behandlades under 12 veckor. Inga biverkningar av grad 3 rapporterades. En patient (3,2 %) som behandlades under 24 veckor drabbades av "förhöjt blodbilirubin" av grad 4. Ingen av patienterna avbröt behandlingen på grund av "förhöjt blodbilirubin".

I studie HPC2002 rapporterades förhöjt bilirubin hos 0 % av patienterna som behandlades under 12 veckor med simeprevir och sofosbuvir utan ribavirin jämfört med 9,3 % av patienterna som behandlades under 12 veckor med simeprevir och sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin: Under 12 veckors behandling med simeprevir rapporterades förhöjt bilirubin hos 7,4 % av de patienter som behandlades med simeprevir jämfört med hos 2,8 % av de patienter som behandlades med placebo (alla grader, poolade fas 3- studier). Hos 2 % respektive 0,3 % av de simeprevir-behandlade patienterna rapporterades förhöjt bilirubin i blodet av svårighetsgrad 3 respektive 4 (poolade fas 3-studier). Utsättning av simeprevir på grund av förhöjt bilirubin var ovanligt (0,1 %; n = 1).

Fotosensitivitetsreaktioner

Simeprevir i kombination med sofosbuvir: Fotosensitivitetsreaktioner rapporterades hos 3,1 % av patienterna som behandlades med simeprevir under 12 veckor jämfört med 6,5 % av patienterna som behandlades under 24 veckor (samtliga grader). De flesta av fotosensitivitetsreaktionerna var lindriga (grad 1); fotosensitivitetsreaktioner av grad 2 rapporterades hos två patienter (0,7 %) som behandlades under 12 veckor. Inga fotosensitivitetsreaktioner av grad 3 eller 4 rapporterades och ingen patient avbröt behandlingen på grund av fotosensitivitetsreaktioner.

I studie HPC2002 rapporterades fotosensitivitetsreaktioner hos 7,1 % av patienterna som behandlades under 12 veckor med simeprevir och sofosbuvir utan ribavirin jämfört med 5,6 % av patienterna som behandlades under 12 veckor med simeprevir och sofosbuvir med ribavirin.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin: Under 12 veckors behandling med simeprevir rapporterades fotosensitivitetsreaktioner hos 4,7 % av de patienter som behandlades med simeprevir jämfört med hos 0,8 % av de patienter som behandlades med placebo (alla grader, poolade fas 3 studier). De flesta fotosensitivitetsreaktioner hos simeprevir-behandlade patienter var lindriga eller måttliga (grad 1 eller 2). Av de simeprevir-behandlade patienterna upplevde 0,3 % allvarliga reaktioner som ledde till sjukhusvård (se avsnitt 4.4).

Dyspné

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin: Under de första 12 veckors behandling med simeprevir rapporterades dyspné hos 11,8 % av de patienter som behandlades med simeprevir jämfört med hos 7,6 % av de patienter som behandlades med placebo (alla grader, poolade fas 3- studier). Endast händelser av grad 1 och 2 rapporterades och det förekom inga händelser som ledde till utsättning av något av studieläkemedlen. Hos patienter > 45 år rapporterades dyspné hos 16,4 % av de patienter som behandlades med simeprevir jämfört med hos 9,1 % av de patienter som behandlades med placebo (alla grader, poolade fas 3).

Hjärtarytmier

Fall av bradykardi har observerats när OLYSIO används i kombination med sofosbuvir och samtidigt som amiodaron (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Laboratorieavvikelser

Simeprevir i kombination med sofosbuvir:

Behandlingsrelaterade laboratorieavvikelser för amylas och lipas har observerats hos patienter som behandlats med simeprevir i kombination med sofosbuvir (tabell 6). Förhöjda amylas- och lipasvärden var övergående och i allmänhet lindriga eller måttliga. Förhöjda amylas- och lipasvärden var inte förknippade med pankreatit.

Tabell 6: Behandlingsrelaterade laboratorieavvikelser för amylas och lipas hos patienter som behandlades med simeprevir i kombination med sofosbuvir under 12 eller 24 veckor (12 veckor: poolade studier HPC2002, HPC3017 och HPC3018; 24 veckor: studie HPC2002)

Laboratorieparametrar	Toxicitetsintervall enligt WHO ¹	12 veckor simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 veckor simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Kemi			
Amylas			
Grad 1	$\geq 1,1$ till $\leq 1,5 \times \text{ÖNG}$	34 (11,9 %)	8 (25,8 %)
Grad 2	$\geq 1,5$ till $\leq 2,0 \times \text{ÖNG}$	15 (5,2 %)	2 (6,5 %)
Grad 3	$\geq 2,0$ till $\leq 5,0 \times \text{ÖNG}$	13 (4,5 %)	3 (9,7 %)
Lipas			
Grad 1	$\geq 1,1$ till $\leq 1,5 \times \text{ÖNG}$	13 (4,5 %)	1 (3,2 %)
Grad 2	$\geq 1,5$ till $\leq 3,0 \times \text{ÖNG}$	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Grad 3	$\geq 3,0$ till $\leq 5,0 \times \text{ÖNG}$	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)
Grad 4	$> 5,0 \times \text{ÖNG}$	1 (0,3 %)	1 (3,2 %)

¹ WHO:s grader av toxicitet 1 till 4.
ÖNG = övre gränsen för normalt.

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin

Det förelåg ingen skillnad i hemoglobin, neutrofiler eller trombocyter mellan de båda behandlingsgrupperna. De laboratorieavvikelser som observerades med högre incidens hos simeprevir-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlades med placebo, peginterferon alfa och ribavirin redovisas i tabell 7.

Tabell 7: Laboratorieavvikelser i samband med behandling som observerades med högre incidens hos patienter som behandlades med simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (poolade fas 3-studier C208, C216 och HPC3007 under de första 12 behandlingsveckorna)

Laboratorieparameter	Toxicitetsintervall enligt WHO ¹	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)
Kemi		
Alkaliskt fosfatas		
Grad 1	$\geq 1,25$ till $\leq 2,50 \times \text{ÖNG}$	26 (3,3 %)
Grad 2	$> 2,50$ till $\leq 5,00 \times \text{ÖNG}$	1 (0,1 %)
Hyperbilirubinemi		
Grad 1	$\geq 1,1$ till $\leq 1,5 \times \text{ÖNG}$	208 (26,7 %)
Grad 2	$> 1,5$ till $\leq 2,5 \times \text{ÖNG}$	143 (18,3 %)
Grad 3	$> 2,5$ till $\leq 5,0 \times \text{ÖNG}$	32 (4,1 %)
Grad 4	$> 5,0 \times \text{ÖNG}$	3 (0,4 %)

¹ WHO:s grader av toxicitet 1 till 4.
ÖNG = övre gränsen för normalt.

Andra särskilda populationer

Patienter samtidigt infekterade med HIV-1

Säkerhetsprofilen för simeprevir är jämförbar mellan patienter infekterade med HCV-genotyp 1 med och utan samtidig infektion med HIV-1.

Asiatiska patienter

Säkerhetsprofilen för OLYSIO 150 mg i kombination med peginterferon alfa och ribavirin i en fas 3-studie med asiatiska patienter i Kina och Sydkorea är jämförbar med den för icke-asiatiska patienter från en poolad fas 3-patientgrupp från globala studier, med undantag för högre förekomst av ”förhöjt blodbilirubin” (se tabell 8).

Tabell 8: Förekomst av ”förhöjt blodbilirubin” hos asiatiska patienter från fas 3-studien HPC3005 jämfört med de poolade fas 3-studierna C208, C216 och HPC3007, vilka behandlades med simeprevir eller placebo i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (första 12 behandlingsveckorna)

Förhöjt blodbilirubin	Fas 3-studie med asiatiska patienter		Poolade fas 3-studier	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirin N = 397 n (%)
Alla grader	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	58 (7,4 %)	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 %)
Relaterade avbrutna behandlingar	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

Under administrering av simeprevir med peginterferon alfa och ribavirin var ökningen av direkt och indirekt bilirubin generellt inte kopplade till ökning av levertransaminaser och värdena normaliserades efter avslutad behandling.

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för simeprevir är signifikant förhöjd hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). En tendens till högre incidens av förhöjt bilirubin med ökande plasmaexponering för simeprevir observerades. Denna bilirubinförhöjning var inte förknippad med några data som tydde på leverpåverkan. Dock har fall av leverdekompensation och leversvikt under OLYSIO-kombinationsbehandling rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4). En högre frekvens av anemi hos patienter med avancerad fibros som behandlas med simeprevir i kombination med med peginterferon alfa och ribavirin har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenheten från människa av överdosering med simeprevir är begränsad. Hos friska vuxna individer som fick enstaka doser upp till 600 mg eller dagliga doser på upp till 400 mg i 5 dagar och hos HCV-infekterade vuxna patienter som fick 200 mg en gång dagligen i 4 veckor överensstämde biverkningarna med de som observerats i kliniska studier vid rekommenderad dos (se avsnitt 4.8).

Det finns ingen specifik antidot mot en överdos av OLYSIO. Vid eventuell överdosering med OLYSIO rekommenderas vanliga stödjande åtgärder och att observera patientens kliniska status.

Simeprevir är högradigt proteinbundet. Därför är det osannolikt att dialys ger någon signifikant eliminering av simeprevir från blodet (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direktverkande, ATC-kod: J05AE14

Verkningsmekanism

Simeprevir är en specifik hämmare av HCV NS3/4A serinproteas, som är nödvändigt för virusreplikation. I en biokemisk analys hämmade simeprevir den proteolytiska aktiviteten hos rekombinanta HCV NS3/4A-proteaser av genotyp 1a och 1b, med medianvärden för K_i på 0,5 nM respektive 1,4 nM.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Medianvärdena för EC_{50} och EC_{90} för simeprevir mot ett HCV-replikon med genotyp 1b var 9,4 nM (7,05 ng/ml) respektive 19 nM (14,25 ng/ml). Chimära replikon med NS3-sekvenser från HCV PI-behandlingsnaiva patienter med genotyp 1a och genotyp 1b visade en 1,4-faldig (N = 78) respektive 0,4 faldig (N = 33) förändring av medianvärdena för EC_{50} (fold change, FC) jämfört med ett referensreplikon med genotyp 1b. Genotyp 1a- och 1b-isolat med Q80K-polymorfism vid baslinjen gav ett medianvärde EC_{50} -värde med FC för simeprevir på 11 (N = 33) respektive 8,4 (N = 2). Medianvärdena för FC för simeprevir mot testade baslinjeisolat av genotyp 2 och genotyp 3 var 25 (N = 4) respektive 1,014 (N = 2). Medianvärdena (FC) för simeprevir mot baslinjeisolat av genotyp 4a, genotyp 4d och genotyp 4annan var 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) respektive 0,8 (N = 29). Närvaro av 50 % humant serum minskade simeprevirs replikonaktivitet 2,4 gånger. *In vitro*-kombination av simeprevir med interferon, ribavirin, NS5A- eller NS5B-hämmare gav additiva eller synergistiska effekter.

Antiviral aktivitet *in vivo*

Data för korttidsmonoterapi med simeprevir från studierna C201 (genotyp 1) och C202 (genotyp 2, 3, 4, 5 och 6) hos patienter som fick 200 mg simeprevir en gång dagligen i sju dagar presenteras i tabell 9.

Tabell 9: Antiviral aktivitet av monoterapi med simeprevir 200 mg (studierna C201 och C202)

Genotyp	Medelvärde (SE) för förändring av HCV-RNA dag 7/8 ($\log_{10}$ IE/ml)
Genotyp 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotyp 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyp 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Resistens

Resistens i cellkultur

Resistensen mot simeprevir undersöktes i celler innehållande HCV-replikoner med genotyp 1a och 1b. 96 % av de simeprevirselektade genotyp 1-replikonerna hade en eller flera aminosyrasubstitutioner vid NS3 proteaspositionerna 43, 80, 155, 156, och/eller 168. Den oftast observerade var i NS3-position D168 (78 %). Dessutom undersöktes resistensen mot simeprevir i analyser av HCV-replikoner med genotyp 1a och 1b med användning av riktade mutanter och chimära replikon med

NS3-sekvenser härledda från kliniska isolat. Aminosyrasubstitutioner i NS3-positionerna 43, 80, 122, 155, 156 och 168 minskade simepreviraktiviteten *in vitro*. Substitutioner såsom D168V eller A och R155K var vanligen förknippade med stor minskning i känslighet mot simeprevir *in vitro* (FC vid EC₅₀ > 50), medan andra substitutioner såsom Q80K eller R, S122R och D168E visade låg grad av *in vitro*-resistens (FC vid EC₅₀ mellan 2 och 50). Andra substitutioner såsom Q80G eller L, S122G, N eller T minskade inte simepreviraktiviteten (FC vid EC₅₀ ≤ 2). Aminosyrasubstitutioner i NS3-positionerna 80, 122, 155 och/eller 168 var förknippade med låg grad av *in vitro*-resistens mot simeprevir när de uppträdde enskilt och minskade simepreviraktiviteten med över 50 gånger när de förelåg i kombination.

Resistens i kliniska studier

I en poolad analys av patienter som behandlades med 150 mg simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin och som inte uppnådde SVR i de kontrollerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna (studier C205, C206, C208, C216, HPC3007) observerades en utveckling av aminosyrasubstitutioner i NS3-positionerna 80, 122, 155 och/eller 168 hos 180 av 197 (91 %) patienter. D168V- och R155K-substitutionerna enbart eller i kombination med andra mutationer i dessa positioner var de som oftast uppkom (tabell 10). De flesta av dessa nyuppkomna substitutioner har visats minska simeprevirs aktivitet mot HCV i analyser med cellkulturer med replikoner.

Subtypsspecifika mönster av nyuppkomna aminosyrasubstitutioner för HCV av genotyp 1 observerades vid simeprevirbehandling hos patienter som inte uppnådde SVR. Patienter med huvudsakligen HCV-genotyp 1a hade nyuppkomna R155K enbart eller i kombination med aminosyrasubstitutioner i NS3-positionerna 80, 122 och/eller 168, medan patienter med HCV-genotyp 1b oftast hade en nyuppkommen D168V-substitution (tabell 10). Hos patienter med HCV-genotyp 1a med en Q80K-aminosyrasubstitution vid baslinjen observerades en nyuppkommen R155K-substitution oftare vid behandlingssvikt.

Tabell 10: Nyuppkomna aminosyrasubstitutioner i samband med behandling i poolade fas 2- och fas 3-studier: patienter som inte uppnådde SVR med 150 mg simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin

Nyuppkomna aminosyrasubstitutioner i NS3	Alla HCV-genotyper N = 197 % (n)	Genotyp 1a ¹ N = 116 % (n)	Genotyp 1b N = 81 % (n)
Alla substitutioner i NS3-position 43, 80, 122, 155, 156 eller 168 ²	91,4 % (180)	94,8 % (110)	86,4 % (70)
D168E	15,7 % (31)	14,7 % (17)	17,3 % (14)
D168V	31,0 % (61)	10,3 % (12)	60,5 % (49)
Q80R ³	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X+D168X ⁴	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X+ D168X ⁴	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵	Mindre än 10 %	Mindre än 10 %	Mindre än 10 %

¹ Kan inkludera ett fåtal patienter med annan HCV-genotyp än 1a/1b.

² Enbart eller i kombination med andra substitutioner (inklusive blandningar).

³ Substitutioner som endast observerats i kombination med andra nyuppkomna substitutioner i en eller flera av NS3-positionerna 80, 122, 155 och/eller 168.

⁴ Patienter med dessa kombinationer är också inkluderade i andra rader som beskriver de enskilda substitutionerna. X representerar flera aminosyror. Andra dubbel- eller trippelmutationer observerades med lägre frekvenser.

⁵ Två patienter hade den nyuppkomna enstaka substitutionen I170T.

Observera att substitutioner i NS3-positionerna 43 och 156 förknippade med minskad simepreviraktivitet *in vitro* inte observerades vid tidpunkten för behandlingssvikt.

I studien HPC3011 med HCV genotyp 4-infekterade patienter hade 28 av 32 (88 %) av de patienter som inte uppnådde SVR nyuppkomna aminosyrasubstitutioner i NS3-positionerna 80, 122, 155, 156 och/eller 168 (huvudsakligen substitutioner vid position 168; 24 av 32 [75 %] patienter), motsvarande nyuppkomna av aminosyrasubstitutioner som observerats hos genotyp 1-infekterade patienter.

Majoriteten av patienterna infekterade med HCV genotyp 1 som behandlades med simeprevir i kombination med sofosbuvir (med eller utan ribavirin) under 12 eller 24 veckor, vilka av virologiska skäl inte uppnådde en ihållande virologisk respons (SVR) och med tillgängliga sekvensdata hade nyuppkomna NS3-aminosyrasubstitutioner i position 168 och/eller nyuppkomna R155K: 5 av 6 patienter i studie HPC2002, 1 av 3 patienter i studie HPC3017 och 11 av 13 patienter i studie HPC3018. De nyuppkomna NS3-aminosyrasubstitutionerna liknade de som observerades hos patienter som inte uppnådde SVR efter behandling med simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Inga nyuppkomna NS5B-aminosyrasubstitutioner förknippade med sofosbuvirresistens observerades hos patienter som inte uppnådde SVR efter behandling med simeprevir i kombination med sofosbuvir (med eller utan ribavirin) under 12 eller 24 veckor.

Persistens för resistensassocierade substitutioner

Persistensen av NS3-aminosyrasubstitutioner förknippade med simeprevirresistens bedömdes efter behandlingssvikt.

I den poolade analysen av patienter som fick 150 mg simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin i de kontrollerade fas 2- och fas 3-studierna kunde nyuppkomna varianter av simeprevirresistens inte längre upptäckas hos 90 av 180 patienter (50 %) i slutet av studierna efter en mediantid för uppföljning på 28 veckor (intervall 0-70 veckor). Hos 32 av 48 patienter (67 %) med enbart nyuppkommen D168V-aminosyrasubstitution och hos 34 av 66 patienter (52 %) med enbart nykommen R155K-aminosyrasubstitution gick respektive varianter inte längre att upptäcka i slutet av studierna.

Data från en pågående långtidsuppföljningsstudie (studie HPC3002) med patienter som inte uppnådde SVR med en simeprevir-baserad regim i en tidigare fas 2-studie visade att det hos 70 % (16/23) av dessa patienter inte längre gick att upptäcka några nyupptäckta mutationer efter en mediantid för uppföljning på 88 veckor (intervall 47-147 veckor).

Långsiktig klinisk inverkan av nyuppkomna eller kvarstående substitutioner förknippade med simeprevir-resistens är inte känd.

Effekt på behandlingssvaret av HCV-polymorfismer vid baslinjen

Analysen gjordes för att undersöka sambandet mellan naturligt förekommande NS3/4A-aminosyrasubstitutioner vid baslinjen (polymorfism) och behandlingsutfall.

Baslinjepolymorfism i NS3-positionerna 43, 80, 122, 155, 156 och/eller 168 som är förknippade med minskad simeprevir-aktivitet *in vitro* var generellt ovanligt (1,3 %) hos patienter med infektion med HCV-genotyp 1 (n = 2007; poolade fas 2- och fas 3-studier med simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin), med undantag av substitutionen Q80K hos patienter med HCV-genotyp 1a som observerades hos 30 % hos patienter med HCV-genotyp 1a och 0,5 % hos patienter med HCV-genotyp 1b. I Europa var prevalensen lägre, 19 % (73/377) hos patienter med HCV-genotyp 1a och 0,3 % (3/877) hos patienter med genotyp 1b.

Q80K-polymorfism observerades inte hos patienter med genotyp 4-infektion.

Förekomst av Q80K vid baslinjen var förknippad med lägre SVR-frekvenser hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1a som behandlades med simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (tabell 19, 21, 22).

Korsresistens

Vissa av de nyuppkomna NS3-aminosyrasubstitutionerna i samband med behandling som upptäckts hos simeprevir-behandlade patienter som inte uppnådde SVR i kliniska studier (t.ex. R155K) har

visats minska anti-HCV-aktiviteten av telaprevir, boceprevir och andra NS3/4A-PI. Inverkan av tidigare exponering för simeprevir hos patienter som inte uppnådde SVR på effekten av efterföljande PI-baserade behandlingsregimer för HCV med NS3/4A har inte fastställts. Det finns inga kliniska data om effekten av simeprevir på patienter med anamnes på exponering för NS3/4A-polymerashämmarna telaprevir eller boceprevir.

Korsresistens förväntas inte mellan direktverkande antivirala substanser med olika verkningsmekanism. Simeprevirresistenta varianter som studerades förblev känsliga för representativa nukleosid- och icke-nukleosid-polymerashämmare mot HCV och för NSSA-hämmare. Varianter med aminosyrasubstitutioner som ger minskad känslighet för NS5A-hämmare (L31F/V, Y93C/H), nukleosid-polymerashämmare (S282T) och icke-nukleosid-polymerashämmare (C316N, M414I/L, P495A) förblev känsliga för simeprevir *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Ihållande virologisk respons (SVR) var det primära effektmåttet i samtliga studier och definierades som HCV RNA lägre än kvantifieringsgränsen (LLOQ) detekterbart eller icke-detekterbart 12 veckor (SVR12) eller 24 veckor (SVR24) efter det planerade behandlingsavslutet (studie C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 och HPC3011) eller efter det faktiska behandlingsavslutet (studie HPC2014, HPC3017, HPC3018 och HPC3021) (LLOQ på 25 IE/ml och detektionsgräns på 15 IE/ml förutom i studie HPC2014 och HPC3021 där LLOQ och detektionsgräns var 15 IE/ml).

Patienterna hade kompenserad leversjukdom (inklusive cirros), HCV-RNA i minst 10 000 IE/ml och en leverhistopatologi som stämmer med kronisk hepatit C (om en sådan fanns tillgänglig).

Simeprevir i kombination med sofosbuvir

Effekten av simeprevir (150 mg en gång dagligen) som en del av en interferonfri behandlingsregim (sofosbuvir 400 mg en gång dagligen) utvärderades hos patienter infekterade med HCV genotyp 1 eller 4, vilka var behandlingsnaiva eller hade behandlats tidigare (med interferonbaserad behandling) (tabell 11).

Tabell 11: Studier med simeprevir + sofosbuvir: population och sammanfattning av studiedesignen

Studie ¹	Population	Antal rekryterade patienter	Sammanfattning av studiedesignen
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fas 3)	Genotyp 1, behandlingsnaiva eller behandlingserfarna ² , utan cirros	310	8 eller 12 veckor SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Fas 3)	Genotyp 1, behandlingsnaiva eller behandlingserfarna ² , med kompenserad cirros	103	12 veckor SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Fas 2)	Genotyp 1, behandlingsnaiva eller nollresponders ³ , med kompenserad cirros eller utan cirros	167	12 eller 24 veckor SMV + sofosbuvir, med eller utan ribavirin ⁴
HPC2014 (OSIRIS; Fas 2)	Genotyp 4, behandlingsnaiva eller behandlingserfarna ² , med kompenserad cirros eller utan cirros	63	<u>patienter utan cirros</u> : 8 eller 12 veckor SMV + sofosbuvir; <u>patienter med cirros</u> : 12 veckor SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Fas 3)	Genotyp 4, behandlingsnaiva eller behandlingserfarna ² , med kompenserad cirros eller utan cirros	40	12 veckor SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

- ¹ Öppna och randomiserade, förutom studie HPC3018 och HPC3021 som var enarmade samt studie HPC2014 som var delvis randomiserad.
- ² Inkluderar fall av relaps, partiella responders och nollresponders mot den tidigare behandlingen med interferon (peglyerat eller icke-peglyerat), med eller utan ribavirin.
- ³ Mot tidigare behandling med peginterferon alfa och ribavirin.
- ⁴ Kroppsvikt-baserad ribavirindosering två gånger dagligen i enlighet med ribavirins produktresumé.

Effekt hos patienter med HCV genotyp 1

OPTIMIST-1 och OPTIMIST-2

I studie HPC3017 (OPTIMIST-1) och HPC3018 (OPTIMIST-2) behandlades patienter med simeprevir + sofosbuvir under 8 veckor (enbart HPC3017) eller 12 veckor (HPC3017 och HPC3018) (se tabell 11). Till studie HPC3017 rekryterades patienter utan cirros; till studie HPC3018 rekryterades patienter med cirros (tabell 12)

Tabell 12: Demografi och utgångsvärden (studie HPC3017 och HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Ålder (år)		
median (intervall)	56 (19–70)	58 (29–69)
% äldre än 65 år	6 %	6 %
Män	55 %	81 %
Etnicitet		
Vita	80 %	81 %
Svarta/afroamerikaner	18 %	19 %
Latinamerikaner	16 %	16 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	34 %	40 %
Medianvärden för HCV-RNA vid behandlingsstart (log ₁₀ IE/ml)	6,8	6,8
Förekomst av cirros		
utan cirros	100 %	0 %
med cirros	0 %	100 %
Tidigare behandlingar		
behandlingsnaiva	70 %	49 %
tidigare behandlade ¹	30 %	51 %
IL28B-genotyp		
CC	27 %	28 %
icke-CC	73 %	72 %
HCV genotyp/subtyp och förekomst av Q80K-polymorfismen i HCV genotyp 1a vid behandlingsstart		
HCV genotyp 1a	75 %	70 %
med Q80K	41 %	47 %
HCV genotyp 1b	25 %	30 %

- ¹ Inkluderar fall av relaps, partiella responders och nollresponders mot den tidigare behandlingen med interferon (peglyerat eller icke-peglyerat), med eller utan ribavirin, samt interferonintoleranta patienter.

Den totala SVR12-frekvensen för patienter utan cirros som fick simeprevir + sofosbuvir under 8 veckor var 83 % (128/155); samtliga patienter som inte uppnådde SVR12 drabbades av viral relaps (17 %; 27/155). Responsfrekvensen för patienter med eller utan cirros som behandlades med simeprevir + sofosbuvir under 12 veckor visas i tabell 13.

Tabell 13: Behandlingsutfall hos patienter infekterade med HCV genotyp 1 som behandlades med simeprevir + sofosbuvir under 12 veckor (studie HPC3017 och HPC3018)

Behandlingsutfall	Patienter utan cirros N = 155 % (n/N)	Patienter med cirros N = 103 % (n/N)
SVR12	97 % (150/155) ¹	83 % (86/103) ¹
Utfall för patienter som ej uppnådde SVR12		
Behandlingssvikt ²	0 % (0/155)	3 % (3/103)
Viral relaps ³	3 % (4/154)	13 % (13/99)
SVR12-frekvens för valda subgrupper		
Tidigare behandlingar		
behandlingsnaiva	97 % (112/115)	88 % (44/50)
tidigare behandlade ⁴	95 % (38/40)	79 % (42/53)
HCV genotyp/subtyp och förekomst av Q80K-polymorfismen i HCV genotyp 1a vid behandlingsstart		
Genotyp 1a	97 % (112/116)	83 % (60/72)
med Q80K	96 % (44/46)	74 % (25/34)
utan Q80K	97 % (68/70)	92 % (35/38)
Genotyp 1b	97 % (38/39)	84 % (26/31)

- ¹ Överlägsen (superior) jämfört med historisk kontrollfrekvens (historiska SVR-frekvenser för godkända kombinationsbehandlingar som utgörs av direktverkande antivirala substanser tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin).
- ² Av de 3 patienterna som drabbades av behandlingssvikt drabbades 2 patienter av ett virusutbrott och en patient avbröt behandlingen i förtid på grund av en biverkning.
- ³ Frekvensen av viral relaps beräknas med en nämnare som utgörs av patienter med odetekterbara (eller obekräftat detekterbara) mängder HCV-RNA vid behandlingsslut.
- ⁴ Inkluderar fall av relaps, partiella responders och nollresponders mot den tidigare behandlingen med interferon (peglyerat eller icke-peglyerat), med eller utan ribavirin.

COSMOS

I studie HPC2002 (COSMOS) fick tidigare noll-responders med METAVIR-fibrospoäng F0-F2, eller behandlingsnaiva eller tidigare noll-responders med METAVIR fibrospoäng F3-F4 och kompenserad leversjukdom, simeprevir + sofosbuvir, med eller utan ribavirin under 12 eller 24 veckor (se tabell 11). De 167 rekryterade patienterna var i genomsnitt (median) 57 år (intervall 27 till 70 år; där 5 % var äldre än 65 år); 64 % var män; 81 % var vita, 19 % var svarta eller afroamerikaner och 21 % latinamerikaner; 37 % hade BMI ≥ 30 kg/m²; medianvärdet för HCV-RNA vid behandlingsstart var 6,7 log₁₀ IE/ml; 75 % hade inte cirros (METAVIR-fibrospoäng F0-3) och 25 % hade cirros (METAVIR-fibrospoäng F4); 78 % hade HCV genotyp 1a, av vilka 45 % var positiva för Q80K vid behandlingsstarten, och 22 % hade HCV genotyp 1b; 86 % hade icke-CC-*IL28B*-alleler (CT eller TT); 76 % var tidigare noll-responders mot peginterferon alfa och ribavirin, och 24 % var behandlingsnaiva.

Tabell 14 visar responsfrekvensen för patienter utan cirros (METAVIR-poäng F0-3) som behandlades med simeprevir + sofosbuvir med eller utan ribavirin under 12 veckor. En förlängning av behandlingstiden till 24 veckor ökade inte responsfrekvensen jämför med 12 veckors behandling. Användning av ribavirin och tidigare behandlingsstatus (behandlingsnaiva och tidigare noll-responders) påverkade inte behandlingsutfallet. Den totala SVR12-frekvensen var ungefär densamma hos patienter som fick simeprevir+ sofosbuvir med eller utan ribavirin. Responsfrekvensen för patienter med cirros (METAVIR-poäng F4) som behandlades med simeprevir + sofosbuvir under 12 eller 24 veckor visas i tabell 15.

Tabell 14: Behandlingsutfall hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1 utan cirros som behandlades med simeprevir + sofosbuvir med eller utan ribavirin under 12 veckor (studie HPC2002)

Behandlingsutfall	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 43 % (n/N)
SVR12	95 % (20/21)	95 % (41/43)
Utfall för patienter som ej uppnådde SVR12		
Behandlingssvikt	0 % (0/21)	0 % (0/43)
Viral relaps ¹	5 % (1/21)	5 % (2/43)

¹ Frekvensen av viral relaps beräknas med en nämnare som utgörs av patienter med odetekterbara mängder HCV-RNA vid behandlingsslut och med minst en uppföljning av HCV-RNA.

Tabell 15: Behandlingsutfall hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1 med cirros som behandlades med simeprevir + sofosbuvir med eller utan ribavirin under 12 eller 24 veckor (studie HPC2002)

Behandlingsutfall	12 veckor		24 veckor	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirin N = 13 % (n/N)
SVR12	86 % (6/7)	91 % (10/11)	100 % (10/10)	92 % (12/13)
Utfall för patienter som ej uppnådde SVR12				
Behandlingssvikt ¹	0 % (0/7)	0 % (0/11)	0 % (0/10)	8 % (1/13)
Viral relaps ²	14 % (1/7)	9 % (1/11)	0 % (0/10)	0 % (0/12)

¹ Den enda patient som uppvisade behandlingssvikt avbröt behandlingen i förtid på grund av en biverkning.

² Frekvensen av viral relaps beräknas med en nämnare som utgörs av patienter med odetekterbara mängder HCV-RNA vid behandlingsslut och med minst en uppföljning av HCV-RNA.

Effekt hos vuxna med HCV genotyp 4

I studie HPC2014 (OSIRIS) fick patienter simeprevir + sofosbuvir under 8 veckor (patienter utan cirros) eller 12 veckor (patienter med eller utan cirros) (se tabell 11). De 63 rekryterade patienterna var i genomsnitt (median) 51 år (intervall 24 till 68 år; där 2 % var äldre än 65 år); 54 % var män; 43 % hade BMI ≥ 30 kg/m²; medianvärdet för HCV-RNA vid behandlingsstart var 6,01 log₁₀ IE/ml; 37 % hade cirros; 30 % hade HCV genotyp 4a och 56 % hade HCV genotyp 4c eller 4d; 79 % hade icke-CC-IL28B-alleler (CT eller TT); 52 % var behandlingsnaiva och 48 % hade behandlats tidigare.

I studie HPC3021 (PLUTO) fick patienter simeprevir + sofosbuvir under 12 veckor (se tabell 11). De 40 rekryterade patienterna var i genomsnitt (median) 51 år (intervall 29 till 69 år; där 5 % var äldre än 65 år); 73 % var män; 18 % hade BMI ≥ 30 kg/m²; medianvärdet för HCV-RNA vid behandlingsstart var 6,35 log₁₀ IE/ml; 18 % hade cirros; 25 % hade HCV genotyp 4a och 73 % hade HCV genotyp 4d; 85 % hade icke-CC-IL28B-alleler (CT eller TT); 33 % var behandlingsnaiva och 68 % hade behandlats tidigare.

Den totala SVR12-frekvensen för patienter utan cirros som fick simeprevir + sofosbuvir under 8 veckor var 75 % (15/20); samtliga patienter som inte uppnådde SVR12 drabbades av viral relaps (25 %; 5/20). Alla patienter med eller utan cirros som behandlades med simeprevir + sofosbuvir under 12 veckor uppnådde SVR12 (tabell 16).

Tabell 16: Behandlingsutfall hos patienter infekterade med HCV genotyp 4 som behandlades med simeprevir + sofosbuvir under 12 veckor (studie HPC2014 och HPC3021)

Behandlingsutfall	Studie HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studie HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100 % (43/43)	100 % (40/40)

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

Simeprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

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

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

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

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

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

² Patienter med relaps efter tidigare interferonbaserad behandling.

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

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

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

	Poolade C208 och C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Ålder (år)					
median (intervall)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% äldre än 65 år	2 %	3 %	3 %	2 %	5 %
Män	56 %	66 %	67 %	85 %	79 %
Etnicitet					
Vita	91 %	94 %	93 %	82 %	72 %
Svarta/afroamerikaner	7 %	3 %	5 %	14 %	28 %
Asiatier	1 %	2 %	2 %	1 %	-
Latinamerikaner	17 %	7 %	-	6 %	7 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	23 %	26 %	25 %	12 %	14 %
HCV-RNA-nivåer vid behandlingsstart > 800 000 IE/ml	78 %	84 %	86 %	86 %	60 %
METAVIR-fibrospoäng					
F0-2	74 %	69 %	63 %	67 %	57 %
F3	16 %	15 %	19 %	19 %	14 %
F4	10 %	15 %	18 %	13 %	29 %
IL28B-genotyp					
CC	29 %	24 %	18 %	27 %	8 %
CT	56 %	64 %	65 %	56 %	58 %
TT	15 %	12 %	18 %	17 %	35 %
HCV genotyp/subtyp och förekomst av Q80K-polymorfismen i HCV genotyp 1a vid behandlingsstart					
HCV genotyp 1a med Q80K	48 %	42 %	41 %	82 %	-
HCV genotyp 1b	34 %	31 %	27 %	34 %	-
HCV genotyp 4a - 4d	51 %	58 %	58 %	17 %	-
	-	-	-	-	42 % - 24 %
Tidigare behandlingar					
behandlingsnaiva	100 %	-	-	50 %	33 %
tidigare behandlade ²	-				
patienter med tidigare relaps		100 %	40 %	14 %	21 %
tidigare partiella responders		-	35 %	9 %	9 %
tidigare noll-responders		-	25 %	26 %	37 %

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

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

Effekt hos behandlingsnaiva patienter infekterade med HCV genotyp 1

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

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

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

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

¹ p < 0,001.

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

Av de simeprevir-behandlade patienterna var 88 % (459/521) kvalificerade för en sammanlagd behandlingstid på 24 veckor; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 88 %. Av de simeprevir-behandlade patienterna hade 79 % (404/509) odetekterbart HCV-RNA vecka 4; hos dessa patienter var SVR12-frekvensen 90 %. Andelen simeprevir-behandlade patienter med HCV-RNA < 25 IE/ml som kunde detekteras vid vecka 4 var 14 % (70/509); 67 % uppnådde SVR12.

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

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

Effekt hos tidigare behandlade patienter infekterade med HCV genotyp 1

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

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

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

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

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

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

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

³ p < 0,001.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effekt hos patienter infekterade med HCV genotyp 4

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska studier av QT-intervall

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

Effekt av föda på absorptionen

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

Eliminering

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda populationer

Äldre (över 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

Kön

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

Kroppsvikt

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

Etniskt ursprung

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

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

Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på etniskt ursprung.

Patienter med samtidig HIV-1-infektion

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Carcinogenicitet och mutagenicitet

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

Reproduktionstoxikologi

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

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

Miljöriskbedömning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Svart tryckfärg

Shellac (E904)

Järnoxid svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningar med 7 eller 28 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

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

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

OLYSIO 150 mg hårda kapslar
simeprevir.

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

En hård kapsel innehåller natriumsimeprevir motsvarande 150 mg simeprevir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 hårda kapslar
28 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
oral användning



Tryck på ena änden av blisterbubblan

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Kassering: Läs bipacksedeln.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

olysio 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

OLYSIO 150 mg kapslar
simeprevir.

2. NAMN PÅ INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

OLYSIO 150 mg hårda kapslar simeprevir

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad OLYSIO är och vad det används för

Vad OLYSIO är

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

Vad OLYSIO används för

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

Så här verkar OLYSIO

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

2. Vad du behöver veta innan du tar OLYSIO

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

- illamående, kräkningar eller förlorad aptit
- förvirring

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

Tala med läkare om du:

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

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

- andfåddhet
- yrsel
- hjärklappning
- svimning

Ljuskänslighet

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

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

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

Hudutslag

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

Blodprover

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

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

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och OLYSIO

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

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

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

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

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

Graviditet, preventivmedel och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Preventivmedel

Kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med OLYSIO.

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

OLYSIO innehåller laktos

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

3. Hur du tar OLYSIO

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

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

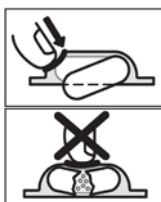
Hur du tar OLYSIO

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

Hur kapseln tas ut

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

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



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

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

Om du har tagit för stor mängd av OLYSIO

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

Om du har glömt att ta OLYSIO

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

Sluta inte ta OLYSIO.

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

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

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

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

- illamående
- klåda på huden
- hudutslag
- andfåddhet.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur OLYSIO ska förvaras

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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 3201/06
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

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

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
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

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