

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OLYSIO 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat simeprevirnatrium overeenkomend met 150 mg simeprevir.

Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 78,4 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Witte gelatinecapsule van ongeveer 22 mm lang, met de opdruk 'TMC435 150' in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

OLYSIO is in combinatie met andere geneesmiddelen geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten (zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor de hepatitis C virus (HCV)-genotype-specifieke activiteit, zie de rubrieken 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met OLYSIO dient te worden ingesteld en opgevolgd door een arts die ervaren is in de behandeling van CHC.

Dosering

De aanbevolen dosering van OLYSIO is één capsule van 150 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel.

OLYSIO moet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van CHC (zie rubriek 5.1). Wanneer combinatietherapie van OLYSIO met peginterferon alfa en ribavirine overwogen wordt bij HCV genotype 1a-patiënten, dient voordat wordt begonnen met de behandeling te worden getest op het NS3 Q80K-polymorfisme (zie rubriek 4.4). Raadpleeg ook de Samenvatting van de Productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met OLYSIO worden gebruikt.

De aanbevolen geneesmiddelen voor gelijktijdige toediening en de behandelduur van OLYSIO combinatietherapie staan weergegeven in tabel 1 en 2.

Tabel 1: Aanbevolen behandelduur voor OLYSIO combinatietherapie met sofosbuvir, met of zonder ribavirine, bij patiënten met HCV genotype 1 of 4

Patiëntenpopulatie	Behandelduur
Patiënten zonder cirrose	12 weken OLYSIO + sofosbuvir
Patiënten met cirrose ¹	24 weken OLYSIO + sofosbuvir of 12 weken OLYSIO + sofosbuvir + ribavirine ² 12 weken OLYSIO + sofosbuvir (zonder ribavirine) kan overwogen worden voor patiënten van wie wordt geacht dat ze een laag risico hebben op klinische ziekteprogressie en die nog verdere herbehandelopties hebben (zie de rubrieken 4.4 en 5.1)

¹ Bij patiënten met een HCV genotype 1a-infectie met cirrose kan testen op de aanwezigheid van het Q80K-polymorfisme worden overwogen alvorens de behandeling met OLYSIO in combinatie met sofosbuvir in te stellen (zie rubriek 4.4).

² De dagelijkse dosis van ribavirine is op basis van het lichaamsgewicht (< 75 kg = 1.000 mg en ≥ 75 kg = 1.200 mg) en wordt oraal toegediend in twee aparte doses met voedsel; raadpleeg ook de Samenvatting van de Productkenmerken van ribavirine.

Tabel 2: Aanbevolen behandelduur van OLYSIO combinatietherapie met peginterferon alfa en ribavirine¹ bij HCV genotype 1 of 4

Patiëntenpopulatie	Behandelduur
Therapienaïeve patiënten en patiënten na een eerder recidief ²	
met of zonder cirrose, zonder co-infectie met hiv	24 weken ³
zonder cirrose, met co-infectie met hiv	Behandeling met OLYSIO moet worden ingesteld in combinatie met peginterferon alfa + ribavirine en worden toegediend gedurende 12 weken, gevolgd door nog eens 12 weken behandeling met peginterferon alfa + ribavirine.
met cirrose, met co-infectie met hiv	48 weken ³ Behandeling met OLYSIO moet worden ingesteld in combinatie met peginterferon alfa + ribavirine en worden toegediend gedurende 12 weken, gevolgd door nog eens 36 weken behandeling met peginterferon alfa + ribavirine.
Patiënten die eerder non-responder waren (waaronder partiële responders en <i>null</i> -responders) ²	
met of zonder cirrose, met of zonder co-infectie met hiv	48 weken ³ Behandeling met OLYSIO moet worden ingesteld in combinatie met peginterferon alfa + ribavirine en worden toegediend gedurende 12 weken, gevolgd door nog eens 36 weken behandeling met peginterferon alfa + ribavirine.

¹ Bij de overweging om OLYSIO combinatietherapie met peginterferon alfa en ribavirine te gebruiken bij HCV genotype 1a-patiënten, dient voordat wordt begonnen met de behandeling te worden getest op het NS3 Q80K-polymorfisme (zie rubriek 4.4).

² Na eerdere behandeling met interferon (gepegyleerd of niet gepegyleerd), met of zonder ribavirine (zie rubriek 5.1).

³ Aanbevolen behandelduur op voorwaarde dat de patiënt niet voldoet aan een stopregel (zie tabel 3).

Zie tabel 3 voor richtlijnen voor het stopzetten van de behandeling ('stopregels') op basis van de HCV-RNA-concentraties op week 4, 12 en 24 voor patiënten die behandeld worden met OLYSIO, peginterferon alfa en ribavirine.

Stoppen met de behandeling bij patiënten met onvoldoende virologische respons OLYSIO in combinatie met sofosbuvir

Er zijn geen richtlijnen voor het stopzetten van de virologische behandeling ('stopregels') van toepassing op de combinatie OLYSIO met sofosbuvir.

OLYSIO in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

Het is niet waarschijnlijk dat patiënten met onvoldoende virologische respons tijdens de behandeling een aanhoudende virologische respons (*sustained virologic response*, SVR) zullen bereiken. Derhalve wordt bij deze patiënten aanbevolen de behandeling te beëindigen. De HCV-RNA-drempelwaarden die aanleiding geven tot het stoppen met de behandeling (d.w.z. richtlijnen voor het stopzetten van de behandeling) worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Richtlijnen voor het stopzetten van de behandeling bij patiënten die OLYSIO gebruiken in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine met onvoldoende virologische respons tijdens de behandeling

HCV-RNA	Actie
Behandelweek 4: ≥ 25 IE/ml	Stop met OLYSIO, peginterferon alfa en ribavirine
Behandelweek 12: ≥ 25 IE/ml ¹	Stop met peginterferon alfa en ribavirine (behandeling met OLYSIO is op week 12 voltooid)
Behandelweek 24: ≥ 25 IE/ml ¹	Stop met peginterferon alfa en ribavirine

¹ In het geval van HCV-RNA ≥ 25 IE/ml na eerder ondetecteerbaar HCV-RNA wordt hernieuwde evaluatie van HCV-RNA aanbevolen, ter bevestiging van de HCV-RNA-concentraties voorafgaand aan het stopzetten van de HCV-behandeling.

Dosisaanpassing of onderbreking van de behandeling met OLYSIO

Om falen van de behandeling te voorkomen, mag de dosis van OLYSIO niet worden verlaagd of de toediening worden onderbroken. Als de behandeling met OLYSIO wordt gestopt vanwege bijwerkingen of onvoldoende virologische respons tijdens de behandeling, mag de behandeling met OLYSIO niet worden hervat.

Dosisaanpassing of onderbreking van geneesmiddelen die in combinatie met OLYSIO worden gebruikt voor de behandeling van CHC

Wanneer vanwege bijwerkingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan de geneesmiddelen die in combinatie met OLYSIO voor de behandeling van CHC worden gebruikt, dosisaanpassing of onderbreking van de toediening van het (de) geneesmiddel(en) nodig is, raadpleeg dan de instructies in de Samenvatting van de Productkenmerken van de betreffende geneesmiddelen.

Wanneer, om welke reden dan ook, permanent met andere geneesmiddelen die in combinatie met OLYSIO worden gebruikt voor de behandeling van CHC wordt gestopt, moet ook de behandeling met OLYSIO worden beëindigd. Wanneer ribavirine is toegevoegd aan de combinatie van OLYSIO en sofosbuvir, en de toediening van ribavirine moet worden gestopt, kan de behandeling met OLYSIO met sofosbuvir zonder ribavirine worden voortgezet (zie rubriek 5.1).

Gemiste inname

Wanneer een inname van OLYSIO is vergeten, en de patiënt merkt dit binnen 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip, dan dient de patiënt de gemiste dosis van OLYSIO zo snel mogelijk met voedsel in te nemen en vervolgens de volgende dosis OLYSIO te nemen op het normaal geplande tijdstip.

Wanneer een inname van OLYSIO is vergeten gedurende meer dan 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip, dient de patiënt de gemiste dosis van OLYSIO niet in te nemen en de inname van OLYSIO met voedsel te hervatten op het normaal geplande tijdstip.

Speciale populaties

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van OLYSIO bij patiënten ouder dan 65 jaar. Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid van OLYSIO bij patiënten ouder dan 75 jaar. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van OLYSIO vereist (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing van OLYSIO vereist. Bij personen met ernstige nierinsufficiëntie is verhoogde blootstelling aan simeprevir waargenomen. OLYSIO is niet onderzocht bij patiënten met een HCV-infectie met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) of terminaal nierfalen, waaronder patiënten die hemodialyse nodig hebben. Aangezien de blootstelling verhoogd kan zijn bij patiënten met een HCV-infectie met ernstige nierinsufficiëntie is voorzichtigheid aanbevolen bij het voorschrijven van OLYSIO aan deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Raadpleeg de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met OLYSIO worden gebruikt over hun gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) is geen dosisaanpassing van OLYSIO vereist. OLYSIO is niet aanbevolen voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B of C) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ras

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van ras (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van OLYSIO bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Co-infectie met HCV en humaan immunodeficiëntie virus type 1 (hiv-1)

Bij patiënten met een gecombineerde infectie met HCV en hiv-1 is geen dosisaanpassing van OLYSIO vereist (zie de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

OLYSIO in combinatie met sofosbuvir: patiënten met een co-infectie met HCV/hiv-1 dienen even lang te worden behandeld als patiënten met een HCV mono-infectie.

OLYSIO in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine: patiënten met een gecombineerde infectie met HCV en hiv-1 dienen even lang te worden behandeld als patiënten met alleen een HCV-infectie, met uitzondering van patiënten met een co-infectie met cirrose, die na het voltooiën van 12 weken behandeling met OLYSIO, peginterferon alfa en ribavirine nog 36 weken behandeling dienen te krijgen met peginterferon alfa en ribavirine (totale behandelduur 48 weken).

Zie de rubrieken 4.4 en 4.5 voor relevante interacties met antiretrovirale middelen.

Wijze van toediening

OLYSIO moet eenmaal daags oraal worden ingenomen met voedsel (zie rubriek 5.2). De capsule dient in zijn geheel te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De werkzaamheid van OLYSIO is niet onderzocht bij patiënten met HCV genotypes 2, 3, 5 of 6; derhalve dient OLYSIO bij deze patiënten niet te worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

OLYSIO mag niet als monotherapie worden toegediend en moet worden voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van CHC.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen voordat behandeling met OLYSIO wordt begonnen. Waarschuwingen en voorzorgen

voor deze geneesmiddelen zijn ook van toepassing op het gebruik ervan in combinatiebehandeling met OLYSIO.

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van OLYSIO bij het herbehandelen van patiënten bij wie een therapie op basis van een HCV NS3-4A-proteaseremmer heeft gefaald (zie de rubrieken 5.1 en 5.3).

Leverdecompensatie en leverfalen

Leverdecompensatie en leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn gerapporteerd postmarketing bij patiënten behandeld met OLYSIO in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine en in combinatie met sofosbuvir. Hoewel een causaliteit moeilijk vast te stellen is wegens gevorderde leverziekte op de achtergrond, kan een mogelijk risico niet worden uitgesloten.

Daarom moet bij patiënten die een hoog risico hebben op leverdecompensatie of leverfalen de leverfunctietesten gemonitord worden vóór en zoals klinisch aangewezen tijdens OLYSIO combinatietherapie.

Leverinsufficiëntie

OLYSIO is niet aanbevolen voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B of C) (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2).

Ernstige bradycardie en hartblok

Gevalen van bradycardie zijn waargenomen wanneer OLYSIO gebruikt werd in combinatie met sofosbuvir en gelijktijdig amiodaron. Het mechanisme is niet vastgesteld.

De gevallen zijn mogelijk levensbedreigend, daarom dient amiodaron enkel gebruikt te worden bij patiënten die OLYSIO combinatiebehandeling krijgen met sofosbuvir wanneer andere alternatieve antiaritmische behandelingen niet verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn.

Indien gelijktijdig gebruik van amiodaron noodzakelijk geacht wordt, wordt het aanbevolen de patiënten nauwgezet te monitoren wanneer OLYSIO combinatiebehandeling met sofosbuvir wordt opgestart. Patiënten die geïdentificeerd zijn met een hoog risico op bradyaritmie moeten voortdurend gemonitord worden gedurende 48 uur in een aangepaste klinische *setting*.

Omwille van de lange eliminatie-halfwaardetijd van amiodaron dient aangepaste monitoring ook uitgevoerd te worden bij patiënten bij wie amiodaron stopgezet werd tijdens de afgelopen maanden en bij wie OLYSIO combinatiebehandeling met sofosbuvir opgestart zal worden.

Alle patiënten die OLYSIO combinatiebehandeling met sofosbuvir in combinatie met amiodaron krijgen met of zonder andere geneesmiddelen die de hartfrequentie verlagen, dienen ook gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen geadviseerd te worden om dringend medisch advies te zoeken indien zij deze symptomen zouden ervaren.

Testen van NS3 Q80K polymorfismen voor de aanvang van de behandeling bij patiënten met een HCV genotype 1a-infectie

OLYSIO in combinatie met sofosbuvir

Bij patiënten met een HCV genotype 1a-infectie met cirrose kan testen op de aanwezigheid van het NS3 Q80K-polymorfisme worden overwogen alvorens therapie met OLYSIO in combinatie met sofosbuvir in te stellen (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten met een infectie met HCV genotype 1a zonder cirrose werd de werkzaamheid van simeprevir in combinatie met sofosbuvir bij de aanbevolen behandelduur van 12 weken niet beïnvloed door de aanwezigheid van het NS3 Q80K-polymorfisme (zie rubriek 5.1).

OLYSIO in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

De werkzaamheid van simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine is aanzienlijk verminderd bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hepatitis C genotype 1a met het NS3 Q80K-polymorfisme op *baseline*, in vergelijking met patiënten met hepatitis C genotype 1a zonder het Q80K-polymorfisme (zie rubriek 5.1). Het wordt sterk aanbevolen om bij patiënten met HCV genotype 1a te testen op het Q80K-polymorfisme als men behandeling met OLYSIO in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine overweegt. Voor patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1a met het Q80K-polymorfisme of in gevallen waar testen niet beschikbaar zijn, dient een andere behandeling te worden overwogen.

Gelijktijdige behandeling met andere direct werkende antivirale middelen tegen HCV

OLYSIO dient alleen gelijktijdig te worden toegediend met andere direct werkende antivirale geneesmiddelen als de voordelen geacht worden op te wegen tegen de risico's, op basis van de beschikbare gegevens. Er zijn geen gegevens die gelijktijdige toediening van OLYSIO en telaprevir of boceprevir ondersteunen. Deze HCV-proteaseremmers zijn naar verwachting kruisresistent en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

OLYSIO in combinatie met peginterferon alfa-2b

In de klinische studies bereikten patiënten die na randomisatie werden behandeld met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa-2b en ribavirine getalsmatig lagere SVR12-percentages en ondervonden ook frequenter virale doorbraken en virale recidieven dan degenen die na randomisatie werden behandeld met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa-2a en ribavirine (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap en anticonceptie

Alleen als het voordeel opweegt tegen het risico mag OLYSIO worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.6).

De contra-indicaties en waarschuwingen betreffende zwangerschap en anticonceptievereisten die van toepassing zijn op de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, gelden ook voor het gebruik ervan in combinatiebehandeling met OLYSIO.

Ribavirine kan geboortefwijkingen en/of sterfte van de blootgestelde foetus veroorzaken. Derhalve moet de grootste zorg in acht genomen worden om zwangerschap bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten te voorkomen (zie rubriek 4.6).

Fotosensitiviteit

Fotosensitiviteitsreacties zijn waargenomen met OLYSIO combinatiebehandeling (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het risico op fotosensitiviteitsreacties en over het belang van het toepassen van de juiste maatregelen ter bescherming tegen de zon tijdens behandeling met OLYSIO. Overmatige blootstelling aan de zon en gebruik van bruiningsapparaten dient te worden vermeden tijdens behandeling met OLYSIO. Bij het optreden van fotosensitiviteitsreacties dient te worden overwogen om te stoppen met OLYSIO en dienen patiënten te worden gemonitord tot de reactie is verdwenen.

Rash

Rash is waargenomen bij OLYSIO combinatiebehandeling (zie rubriek 4.8). Patiënten met lichte tot matige rash dienen te worden gemonitord op eventuele progressie van rash, zoals het ontstaan van afwijkingen op de slijmvliezen of systemische symptomen. In het geval van ernstige rash dienen OLYSIO en andere tegelijk toegediende geneesmiddelen voor de behandeling van CHC te worden gestopt en dienen de patiënten te worden gemonitord tot de symptomen zijn verdwenen.

Laboratoriumonderzoeken tijdens behandeling met OLYSIO, peginterferon alfa en ribavirine

De HCV-RNA-concentraties dienen te worden gecontroleerd in de weken 4 en 12 en op klinische indicatie (zie ook de richtlijnen voor de behandelduur en voor het stopzetten van de behandeling; rubriek 4.2). Gebruik van een gevoelige kwantitatieve HCV-RNA-test voor de controle van de HCV-RNA-concentraties tijdens de behandeling wordt aanbevolen.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa en ribavirine voor laboratoriumonderzoeken die vereist zijn voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en na de behandeling, zoals hematologie, biochemie (inclusief leverenzymen en bilirubine), en de vereisten voor zwangerschapstesten.

Interacties met geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van OLYSIO met stoffen die het cytochroom P450 3A (CYP3A4) matig of sterk induceren of remmen wordt niet aanbevolen, aangezien dit kan leiden tot significant lagere respectievelijk hogere blootstelling aan simeprevir.

Zie rubriek 4.5 voor informatie over interacties met geneesmiddelen.

Co-infectie met het hepatitis B-virus (HBV)

De veiligheid en werkzaamheid van OLYSIO voor de behandeling van een HCV-infectie bij patiënten die tevens een HBV-infectie hebben, zijn niet onderzocht.

Orgaantransplantatiepatiënten

Gelijktijdige toediening van OLYSIO met ciclosporine wordt niet aanbevolen aangezien dit leidt tot een significant hogere blootstelling aan simeprevir, gebaseerd op interimgegevens uit een nog lopende fase II-studie bij HCV-geïnfecteerde postlevertransplantatiepatiënten (zie rubriek 4.5).

Hulpstof in OLYSIO capsules

OLYSIO capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactase-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de blootstelling aan simeprevir beïnvloeden

Het primaire enzym dat bij de biotransformatie van simeprevir is betrokken, is CYP3A4 (zie rubriek 5.2) en via CYP3A4 kunnen klinisch relevante effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van simeprevir plaatsvinden. Gelijktijdige toediening van OLYSIO met matige of sterke CYP3A4-remmers kan de plasmablootstelling aan simeprevir significant verhogen, terwijl gelijktijdige toediening met matige of sterke CYP3A4-inducerende middelen de plasmablootstelling aan simeprevir significant kan verlagen en kan leiden tot verlies van werkzaamheid (zie tabel 4). Derhalve wordt het niet aanbevolen OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met middelen die CYP3A4 matig of sterk remmen of induceren.

Opname van simeprevir in de lever wordt gemedieerd door OATP1B1/3. Stoffen die OATP1B1/3 remmen, zoals eltrombopag of gemfibrozil, kunnen leiden tot verhogingen van de plasmaconcentraties van simeprevir.

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door gebruik van simeprevir

Simeprevir remt de activiteit van CYP1A2 en de activiteit in de darm van CYP3A4 in lichte mate, terwijl het geen invloed heeft op de activiteit van CYP3A4 in de lever. Gelijktijdige toediening van OLYSIO met geneesmiddelen die primair worden gemetaboliseerd door CYP3A4 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van die geneesmiddelen (zie tabel 4). Simeprevir heeft geen invloed op CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir remt de transporteiwitten OATP1B1/3, P-gp en BCRP. Gelijktijdige toediening van OLYSIO met geneesmiddelen die substraat zijn voor de transporteiwitten OATP1B1/3, P-gp en BCRP, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van die geneesmiddelen (zie tabel 4).

Interactietabel

Vastgestelde en theoretische interacties tussen simeprevir en diverse geneesmiddelen staan vermeld in tabel 4 (*least square mean ratios* met 90%-betrouwbaarheidsintervallen (90% BI) zijn weergegeven, toename is weergegeven als '↑', afname als '↓', geen verandering als '↔'). Interactiestudies zijn uitgevoerd bij gezonde volwassenen met de aanbevolen dosis van 150 mg simeprevir eenmaal daags, tenzij anders vermeld.

Tabel 4: Interacties en doseringsaanbevelingen met andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Effect op geneesmiddelconcentraties <i>Least Squares Mean Ratio (90% BI)</i>	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
ANALEPTICA		
Cafeïne 150 mg	cafeïne AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ cafeïne C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ cafeïne C _{min} niet onderzocht	Geen dosisaanpassing vereist.
ANTIARITMICA		
Digoxine 0,25 mg	digoxine AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxine C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxine C _{min} niet onderzocht (remming van transporteiwit P-gp)	De concentraties van digoxine dienen te worden gemonitord en te worden gebruikt voor titratie van de dosis digoxine om het gewenste klinische effect te bereiken.
Amiodaron	Niet onderzocht. Lichte toename in concentraties van amiodaron kan verwacht worden als amiodaron oraal wordt toegediend. (remming van intestinaal CYP3A4) Er kunnen geringe verhogingen van de simeprevirconcentraties voorkomen als gevolg van de remming van CYP3A4 door amiodaron.	<i>Behandelschema zonder sofosbuvir:</i> Voorzichtigheid is vereist en bij orale toediening wordt therapeutisch monitoren van amiodaron en/of klinische monitoring (met ECG e.d.) aanbevolen. <i>Behandelschema met sofosbuvir:</i> Enkel gebruiken indien geen ander alternatief beschikbaar is. Nauwgezette monitoring is aanbevolen indien dit geneesmiddel toegediend wordt met OLYSIO in combinatie met sofosbuvir (zie rubriek 4.4).
Disopyramide Flecaïnide Mexiletine Propafenon Kinidine	Niet onderzocht. Lichte toename in concentraties van deze antiaritmica kan verwacht worden als deze geneesmiddelen oraal worden toegediend. (remming van intestinaal CYP3A4)	Voorzichtigheid is vereist en bij orale toediening wordt therapeutisch monitoren van deze antiaritmica en/of klinische monitoring (met ECG e.d.) aanbevolen.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine 10 mg	S-warfarine AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarine C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarine C _{min} niet onderzocht	Geen dosisaanpassing vereist. Het wordt echter aanbevolen de <i>international normalised ratio</i> (INR) te monitoren.

ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Significante afname in plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (sterke CYP3A4-inductie)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met deze anticonvulsiva, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van OLYSIO.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram 10 mg eenmaal daags	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) ↓	Geen dosisaanpassing vereist.
ANTIHIISTAMINICA		
Astemizol Terfenadine	Niet onderzocht. Astemizol en terfenadine kunnen hartaritmie veroorzaken. Lichte toename in de concentratie van deze antihistaminica kan verwacht worden. (remming van intestinaal CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met astemizol of terfenadine.
ANTIMICROBIËLE MIDDELEN		
Antibiotica – macroliden (systemisch toegediend)		
Azitromycine	Niet onderzocht. Op basis van de eliminatieroute van azitromycine wordt er geen geneesmiddelinteractie verwacht tussen azitromycine en simeprevir.	Geen dosisaanpassing vereist.
Erytromycine 500 mg driemaal daags	erytromycine AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromycine C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromycine 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) ↑ (remming van de CYP3A4-enzymen en transporteiwit P-gp door zowel erytromycine als simeprevir)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met systemisch erytromycine.
Claritromycine Telitromycine	Niet onderzocht. Verhoogde plasmaconcentraties van simeprevir worden verwacht. (sterke remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met claritromycine of telitromycine.
Antimycotica (systemisch toegediend)		
Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol	Niet onderzocht. Significante toename van plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (sterke remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met systemisch itraconazol, ketoconazol of posaconazol.
Fluconazol Voriconazol	Niet onderzocht. Significante toename van plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (lichte tot matige remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met systemisch fluconazol of voriconazol.

Antimycobacteriële middelen		
Bedaquiline	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
Rifampicine ¹ 600 mg eenmaal daags	rifampicine AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicine C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicine C _{min} niet onderzocht 25-desacetyl-rifampicine AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-desacetyl-rifampicine C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-desacetyl-rifampicine C _{min} niet onderzocht 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) ↓ (inductie van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met rifampicine, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van OLYSIO.
Rifabutine Rifapentine	Niet onderzocht. Significante afname van plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (inductie van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met rifabutine of rifapentine aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van OLYSIO.
ANTITUSSIVA		
Dextromethorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} niet onderzocht dextrorfan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrorfan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrorfan C _{min} niet onderzocht	Geen dosisaanpassing vereist.
CALCIUMKANAALBLOKKERS (orale toediening)		
Amlodipine Bepidil Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Nisoldipine Verapamil	Niet onderzocht. Verhoogde plasmaconcentraties van oraal toegediende calciumkanaalblokkers kunnen verwacht worden. (remming van intestinaal CYP3A4 en van transporteiwit P-gp) Er kunnen verhoogde simeprevirconcentraties voorkomen als gevolg van lichte remming van CYP3A4 door amlodipine en matige remming van CYP3A4 door diltiazem en verapamil.	Voorzichtigheid is vereist en klinische monitoring van de patiënten wordt aanbevolen als deze calciumkanaalblokkers oraal worden gegeven.
GLUCOCORTICOÏDEN		
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Afname van plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (matige inductie van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met systemisch dexamethason aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van OLYSIO.

Budesonide Fluticason Methylprednisolon Prednison	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
GASTRO-INTESTINALE MIDDELEN		
Antacida		
Aluminium- of Magnesiumhydroxide Calciumcarbonaat	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
H₂-receptor antagonisten		
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
Propulsiva		
Cisapride	Niet onderzocht. Cisapride kan hartaritmie veroorzaken. Verhoogde concentraties van cisapride zijn mogelijk. (remming van intestinaal CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met cisapride.
Protonpompremmers		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} niet onderzocht	Geen dosisaanpassing vereist.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
ANTI-HCV-MIDDELEN		
Antiviraal		
Daclatasvir 60 mg eenmaal daags	daclatasvir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daclatasvir C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daclatasvir 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) ↑	Geen dosisaanpassing van daclatasvir of OLYSIO vereist.
Ledipasvir 30 mg eenmaal daags	ledipasvir AUC 1,92 (1,77-2,07) ↑ ledipasvir C _{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ledipasvir C _{min} niet onderzocht simeprevir AUC 2,69 (2,44-2,96) ↑ simeprevir C _{max} 2,61 (2,34-2,86) ↑ simeprevir C _{min} niet onderzocht	Concentraties van ledipasvir en simeprevir zijn verhoogd wanneer simeprevir gelijktijdig toegediend wordt met ledipasvir. Gelijktijdige toediening is niet aanbevolen.
Sofosbuvir ² 400 mg eenmaal daags	sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C _{min} niet onderzocht GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} niet onderzocht simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ simeprevir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ simeprevir C _{min} niet onderzocht	Toename van blootstelling aan sofosbuvir, waargenomen in de farmacokinetische deelstudie, is niet klinisch relevant.

KRUIDENMIDDELEN		
Mariadistel (<i>Silybum marianum</i>)	Niet onderzocht. Toename van plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met mariadistel.
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niet onderzocht. Significante afname van plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (inductie van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met middelen die sint-janskruid bevatten, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van OLYSIO.
ANTI-HIV-MIDDELEN		
Antiretroviraal – CCR5-antagonist		
Maraviroc	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Voor geen van de geneesmiddelen is een dosisaanpassing vereist als OLYSIO gelijktijdig wordt toegediend met maraviroc.
Antiretroviraal – integraseremmer		
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	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) ↓	Geen dosisaanpassing vereist.
Dolutegravir	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
Antiretroviraal – non-nucleoside reversetranscriptase-remmers (NNRTI's)		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	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) ↓ (inductie van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met efavirenz aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van OLYSIO.
Rilpivirine 25 mg eenmaal daags	rilpivirine AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirine C _{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirine 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) ↔	Geen dosisaanpassing vereist.
Overige NNRTI's (delavirdine, etravirine, nevirapine)	Niet onderzocht. Veranderde plasmaconcentraties van simeprevir worden verwacht. (inductie [etravirine of nevirapine] of remming [delavirdine] van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met delavirdine, etravirine of nevirapine.

Antiretroviraal – nucleoside of nucleotide reversetranscriptase-remmers (N(t)RTI's)		
Tenofovir disoproxil fumaraat 300 mg eenmaal daags	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) ↓	Geen dosisaanpassing vereist.
Overige NRTI's (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, zidovudine)	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
Antiretroviraal – proteaseremmers (PI's)		
Darunavir/ritonavir ³ 800/100 mg eenmaal daags	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 vergeleken met 150 mg simeprevir alleen. (sterke remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met darunavir/ritonavir.
Ritonavir ¹ 100 mg tweemaal daags	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) ↑ (sterke remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met ritonavir.
Overige al of niet met ritonavir gebooste hiv-PI's (atazanavir, (fos)amprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)	Niet onderzocht. Veranderde plasmaconcentraties van simeprevir worden verwacht. (inductie of remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met een hiv-proteaseremmer, met of zonder ritonavir.
Cobicistat-bevattende geneesmiddelen	Niet onderzocht. Significante toename van plasmaconcentraties van simeprevir wordt verwacht. (sterke remming van CYP3A4)	Het wordt niet aanbevolen om OLYSIO gelijktijdig toe te dienen met cobicistat-bevattende geneesmiddelen.
HMG CO-A REDUCTASEREMMERS		
Rosuvastatine 10 mg	rosuvastatine AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatine C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatine C _{min} niet onderzocht (remming van transporteiwitten OATP1B1/3, BCRP)	Titreer bij gelijktijdige toediening met OLYSIO de dosis van rosuvastatine zorgvuldig en gebruik de laagst noodzakelijke dosis, waarbij tevens wordt gemonitord op bijwerkingen.

Pitavastatine Pravastatine	Niet onderzocht. Verhoogde plasmaconcentraties van pitavastatine en pravastatine worden verwacht. (remming van transporteiwit OATP1B1/3)	Titreer bij gelijktijdige toediening met OLYSIO de dosis van pitavastatine en pravastatine zorgvuldig en gebruik de laagst noodzakelijke dosis, waarbij tevens wordt gemonitord op bijwerkingen.
Atorvastatine 40 mg	atorvastatine AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatine C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatine C _{min} niet onderzocht 2-OH-atorvastatine AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatine C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatine C _{min} niet onderzocht (remming van transporteiwit OATP1B1/3 en/of van CYP3A4) Er kunnen verhoogde simeprevirconcentraties voorkomen als gevolg van remming van OATP1B1 door atorvastatine.	Titreer bij gelijktijdige toediening met OLYSIO de dosis van atorvastatine zorgvuldig en gebruik de laagst noodzakelijke dosis, waarbij tevens wordt gemonitord op bijwerkingen.
Simvastatine 40 mg	simvastatine AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatine C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatine C _{min} niet onderzocht simvastatinezuur AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatinezuur C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatinezuur C _{min} niet onderzocht (remming van transporteiwit OATP1B1 en/of van CYP3A4)	Titreer bij gelijktijdige toediening met OLYSIO de dosis van simvastatine zorgvuldig en gebruik de laagst noodzakelijke dosis, waarbij tevens wordt gemonitord op bijwerkingen.
Lovastatine	Niet onderzocht. Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine worden verwacht. (remming van transporteiwit OATP1B1 en/of van CYP3A4)	Titreer bij gelijktijdige toediening met OLYSIO de dosis van lovastatine zorgvuldig en gebruik de laagst noodzakelijke dosis, waarbij tevens wordt gemonitord op bijwerkingen.
Fluvastatine	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.
HORMONALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol en norethindron 0,035 mg eenmaal daags/ 1 mg eenmaal daags	ethinylestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ ethinylestradiol C _{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ ethinylestradiol C _{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ norethindron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ norethindron C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ norethindron C _{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Geen dosisaanpassing vereist.

IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine 100 mg patiënt- geïndividualiseerde dosis ⁴	ciclosporine AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciclosporine C _{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciclosporine C _{min} niet onderzocht simeprevir AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑ ⁵ simeprevir C _{max} 4,74 (3,12-7,18) ↑ ⁵ simeprevir C _{min} niet onderzocht ⁵ (OATP1B1/3, P-gp en CYP3A-remming door ciclosporine)	Het wordt niet aangeraden om OLYSIO gelijktijdig met ciclosporine toe te dienen.
Tacrolimus 2 mg patiënt- geïndividualiseerde dosis ⁴	tacrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ tacrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ tacrolimus C _{min} niet onderzocht simeprevir AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ ⁶ simeprevir C _{max} 1,79 (1,22-2,62) ↑ ⁶ simeprevir C _{min} niet onderzocht ⁶ (OATP1B1-remming door tacrolimus)	Geen dosisaanpassing vereist voor beide geneesmiddelen wanneer OLYSIO gelijktijdig wordt toegediend met tacrolimus. Het wordt aangeraden de concentraties van tacrolimus in het bloed te monitoren.
Sirolimus	Niet onderzocht. Er kan een lichte toe- of afname in de plasmaconcentraties van sirolimus optreden.	Het wordt aangeraden de concentraties van sirolimus in het bloed te monitoren.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon ⁷ 30-150 mg eenmaal daags, individuele dosis	R(-) methadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) methadon C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) methadon C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Geen dosisaanpassing vereist.
Buprenorfine Naloxon	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.

FOSFODIËSTERASE TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Niet onderzocht. Er kan een lichte toename in de plasmaconcentraties van PDE-5-remmers verwacht worden. (remming van intestinaal CYP3A4) Er kunnen licht verhoogde simeprevirconcentraties voorkomen als gevolg van lichte remming van OATP1B1 door sildenafil.	Geen dosisaanpassing vereist als OLYSIO gelijktijdig wordt toegediend met sildenafil, vardenafil of tadalafil geïndiceerd voor de behandeling van erectiele disfunctie. Het kan nodig zijn de dosis van de PDE-5-remmer aan te passen als OLYSIO gelijktijdig wordt toegediend met sildenafil of tadalafil bij chronische toediening in doseringen gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Overweeg te starten met de laagste dosis van de PDE-5-remmer en verhoog deze indien nodig, met daarbij de juiste klinische monitoring.
SEDATIVA/ANXIOLYTICA		
Midazolam <i>Oraal:</i> 0,075 mg/kg <i>Intraveneus:</i> 0,025 mg/kg	<i>Oraal:</i> midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C _{min} niet onderzocht <i>Intraveneus:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C _{min} niet onderzocht (lichte remming van intestinaal CYP3A4)	Plasmaconcentraties van midazolam werden niet beïnvloed bij intraveneuze toediening, aangezien simeprevir het CYP3A4 in de lever niet remt. Voorzichtigheid is vereist als dit geneesmiddel met smalle therapeutische marge via de orale route gelijktijdig wordt toegediend met OLYSIO.
Triazolam (oraal)	Niet onderzocht. Lichte toename van de concentraties van triazolam kan verwacht worden. (remming van intestinaal CYP3A4)	Voorzichtigheid is vereist als dit geneesmiddel met smalle therapeutische marge via de orale route gelijktijdig wordt toegediend met OLYSIO.
STIMULANTIA		
Methylfenidaat	Niet onderzocht. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Geen dosisaanpassing vereist.

De richting van de pijl (↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering) voor elke farmacokinetische parameter is gebaseerd op het feit of het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de verhouding van geometrische gemiddelden binnen (↔), onder (↓) of boven (↑) het bereik van 0,80 - 1,25 lag.

- 1 Deze interactiestudie is uitgevoerd met een dosis hoger dan de aanbevolen dosis voor simeprevir, waarbij het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel werd beoordeeld. De doseringsaanbeveling geldt bij de aanbevolen dosis van simeprevir 150 mg eenmaal daags.
 - 2 Vergelijking gebaseerd op historische controles. De interactie tussen simeprevir en het geneesmiddel werd beoordeeld in een farmacokinetische deelstudie binnen een fase II-studie bij 22 met HCV geïnfecteerde patiënten.
 - 3 De dosis van simeprevir in deze interactiestudie was 50 mg bij gelijktijdige toediening in combinatie met darunavir/ritonavir, tegenover 150 mg in de behandelgroep met alleen simeprevir.
 - 4 Patiënt-geïndividualiseerde dosis bepaald naar het oordeel van de arts, volgens de lokale klinische praktijk.
 - 5 Vergelijking gebaseerd op historische controles. Interimgegevens uit een fase II-studie bij 9 HCV-geïnfecteerde post-levertransplantatiepatiënten.
 - 6 Vergelijking gebaseerd op historische controles. Interimgegevens uit een fase II-studie bij 11 HCV-geïnfecteerde post-levertransplantatiepatiënten.
 - 7 De interactie tussen simeprevir en het geneesmiddel werd beoordeeld in een farmacokinetische studie bij opioïdafhankelijke volwassenen op een stabiele onderhoudsbehandeling met methadon.
- * Ketoconazol: in afwachting van verdere ATC-classificatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde studies met simeprevir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn effecten op de reproductie gebleken (zie rubriek 5.3). OLYSIO mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden als het voordeel opweegt tegen het risico. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen.

Aangezien OLYSIO gelijktijdig moet worden toegediend met andere geneesmiddelen voor de behandeling van CHC, zijn de contra-indicaties en waarschuwingen die van toepassing zijn op die geneesmiddelen ook van toepassing op het gebruik ervan in de combinatiebehandeling met OLYSIO (zie rubriek 4.3).

Er zijn significante teratogene en/of embryocide effecten aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine zijn blootgesteld. Uiterste voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om zwangerschap bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten te voorkomen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ribavirine en na voltooiing van de behandeling met ribavirine, zo lang als gespecificeerd staat in de Samenvatting van de Productkenmerken van ribavirine.

Borstvoeding

Het is niet bekend of simeprevir of de metaboliëten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij toediening aan lacterende ratten werd simeprevir gedetecteerd in plasma van jonge ratten die borstvoeding kregen, waarschijnlijk als gevolg van uitscheiding van simeprevir via moedermelk (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met OLYSIO moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van simeprevir op de vruchtbaarheid bij de mens. In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

OLYSIO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Combinatiebehandeling van OLYSIO met andere geneesmiddelen voor de behandeling van CHC kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen van een

patiënt aantasten. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen over het mogelijke effect van deze middelen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale veiligheidsprofiel van simeprevir is gebaseerd op gegevens van 580 patiënten met een HCV genotype 1-infectie die simeprevir ontvingen in combinatie met sofosbuvir met of zonder ribavirine (*gepoolde* gegevens uit de klinische fase II-studie HPC2002 en de klinische fase III-studies HPC3017 en HPC3018) en van 1.486 patiënten met een infectie met HCV genotype 1 die simeprevir (of placebo) ontvingen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (*gepoolde* gegevens uit de klinische fase II-studies C205 en C206 en de klinische fase III-studies C208, C216 en HPC3007).

Het veiligheidsprofiel van simeprevir is vergelijkbaar bij patiënten met een infectie met HCV genotype 4 en HCV genotype 1 wanneer het ofwel in combinatie met sofosbuvir, ofwel in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine wordt gegeven.

Simeprevir in combinatie met sofosbuvir

Het veiligheidsprofiel van simeprevir in combinatie met sofosbuvir bij patiënten met HCV genotype 1-infectie met of zonder cirrose is gebaseerd op *gepoolde* gegevens uit de fase II-studie HPC2002 en de fase III-studies HPC3017 en HPC3018, waarin 472 patiënten waren opgenomen die simeprevir met sofosbuvir zonder ribavirine ontvingen (155, 286 en 31 patiënten ontvingen respectievelijk 8, 12 of 24 weken behandeling) en 108 patiënten die simeprevir met sofosbuvir en ribavirine ontvingen (54 patiënten ontvingen ieder 12 of 24 weken behandeling).

De meerderheid van de gemelde bijwerkingen waren in ernst van graad 1. Graad 2 en 3 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 3,5% (n = 10) en 0,3% (n = 1) van de patiënten die 12 weken simeprevir met sofosbuvir ontvingen; er werden geen graad 4 bijwerkingen gemeld. Bij patiënten die 24 weken simeprevir met sofosbuvir ontvingen, werden geen graad 2 of 3 bijwerkingen gemeld; één patiënt (3,2%) had een graad 4 bijwerking ('bloedbilirubine verhoogd'). Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

De meest frequent gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 5\%$ na 12 of 24 weken behandeling) waren rash, pruritus, constipatie en fotosensitiviteitsreactie (zie rubriek 4.4).

Eén patiënt in de 12-weken-behandelgroep (0,3%) en geen van de patiënten in de 24-weken-behandelgroep stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen.

Simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

Het veiligheidsprofiel van simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine bij patiënten met een infectie met HCV genotype 1 is gebaseerd op de *gepoolde* gegevens uit de fase II-studies en de fase III-studies C205, C206, C208, C216 en HPC3007, waarin 924 patiënten waren opgenomen die simeprevir 150 mg eenmaal daags gedurende 12 weken ontvingen en 540 patiënten die placebo met peginterferon alfa en ribavirine ontvingen.

In de *gepoolde* veiligheidsgegevens van de fase III-studies was de meerderheid van de bijwerkingen die werden gemeld tijdens 12 weken behandeling met simeprevir graad 1 tot 2 in ernst. Graad 3 of 4 bijwerkingen werden gemeld bij 3,1% van de patiënten die simeprevir met peginterferon alfa en ribavirine ontvingen, versus 0,5% van de patiënten die placebo met peginterferon alfa en ribavirine ontvingen. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 0,3% van de patiënten behandeld met simeprevir (2 gevallen van fotosensitiviteit waarbij ziekenhuisopname nodig was) en bij geen van de patiënten die placebo met peginterferon alfa en ribavirine ontvingen.

Tijdens de eerste 12 behandelweken waren de meest gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 5\%$) nausea, rash, pruritus, dyspneu, verhoogd bilirubine in bloed en fotosensitiviteitsreactie (zie rubriek 4.4).

Stoppen met simeprevir wegens bijwerkingen kwam voor bij 0,9% van de patiënten die simeprevir met peginterferon alfa en ribavirine ontvingen.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen van simeprevir in combinatie met sofosbuvir of in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine die werden gemeld bij volwassen patiënten met een HCV genotype 1-infectie staan vermeld in tabel 5. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 5: Bijwerkingen waargenomen met simeprevir in combinatie met sofosbuvir of simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine¹

Systeem/orgaanklasse Frequentie categorie	Simeprevir + sofosbuvir		Simeprevir + peginterferon alfa + ribavirine N = 781
	12 weken N = 286	24 weken N = 31	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>			
zeer vaak			dyspneu*
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>			
zeer vaak			nausea
vaak	constipatie	constipatie	constipatie
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>			
vaak	bloedbilirubine verhoogd*	bloedbilirubine verhoogd*	bloedbilirubine verhoogd*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>			
zeer vaak		rash*	rash*, pruritus*
vaak	rash*, pruritus*, fotosensitiviteitsreactie*	pruritus*, fotosensitiviteitsreactie*	fotosensitiviteitsreactie*

¹ Simeprevir in combinatie met sofosbuvir: *gepoolde* studies HPC2002, HPC3017 en HPC3018 (12 weken) of studie HPC2002 (24 weken); simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine: *gepoolde* fase III-studies C208, C216 en HPC3007 (eerste 12 weken van de behandelingen).

* zie rubriek hieronder voor verdere details.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Rash en pruritus

De meeste gevallen van rash en pruritus bij de patiënten behandeld met simeprevir waren licht of matig van ernst (graad 1 of 2).

Simeprevir in combinatie met sofosbuvir: Rash en pruritus werden gemeld bij respectievelijk 8,0% en 8,4% van de patiënten die 12 weken behandeling ontvingen, tegenover respectievelijk 12,9% en 3,2% bij patiënten die 24 weken behandeling ontvingen (alle gradaties). Graad 3 rash werd bij één patiënt gemeld (0,3%; 12-weken-behandelgroep), wat leidde tot stoppen met de behandeling; geen van de patiënten had graad 4 rash. Geen van de patiënten had graad 3 of 4 pruritus; geen van de patiënten stopte met de behandeling vanwege pruritus.

In studie HPC2002 werd rash (overkoepelende term) gemeld bij 10,7% van de patiënten die 12 weken simeprevir en sofosbuvir zonder ribavirine ontvingen, tegenover 20,4% van de patiënten die 12 weken simeprevir en sofosbuvir met ribavirine ontvingen.

Simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine: Tijdens de 12 weken durende behandeling met simeprevir, werden rash en pruritus gemeld bij respectievelijk 21,8% en 21,9% van de met simeprevir behandelde patiënten, tegenover respectievelijk 16,6% en 14,6% van de met placebo behandelde patiënten (alle gradaties; fase III *gepoold*). Graad 3 rash of pruritus kwam voor bij

respectievelijk 0,5% en 0,1% van de met simeprevir behandelde patiënten. Stoppen met simeprevir vanwege rash of pruritus kwam voor bij respectievelijk 0,8% en 0,1% van de patiënten behandeld met simeprevir, tegenover respectievelijk 0,3% en 0% van de met placebo behandelde patiënten.

Bloedbilirubine verhoogd

Stijgingen in direct en indirect bilirubine zijn gemeld bij patiënten behandeld met simeprevir en waren meestal licht of matig in ernst. Bilirubinstijgingen gingen in het algemeen niet gepaard met stijgingen in levertransaminases en de bilirubinewaarden keerden na het eind van de behandeling weer terug naar de normaalwaarden.

Simeprevir in combinatie met sofosbuvir: 'Bloedbilirubine verhoogd' werd gemeld bij 1,0% van de patiënten die 12 weken behandeling ontvingen, tegenover 3,2% bij patiënten die 24 weken behandeling ontvingen (alle gradaties). Graad 2 'bloedbilirubine verhoogd' werd gemeld bij één patiënt (0,3%) die 12 weken behandeling ontving. Er werden geen graad 3 voorvallen gemeld. Eén patiënt (3,2%) die 24 weken behandeling ontving, had een graad 4 voorval van 'bloedbilirubine verhoogd'. Geen van de patiënten stopte met de behandeling vanwege 'bloedbilirubine verhoogd'.

In studie HPC2002 werd verhoogd bilirubine gemeld bij 0% van de patiënten die 12 weken simeprevir en sofosbuvir zonder ribavirine ontvingen, tegenover 9,3% van de patiënten die 12 weken simeprevir en sofosbuvir met ribavirine ontvingen.

Simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine: Tijdens de 12 weken durende behandeling met simeprevir werd verhoogd bloedbilirubine gemeld bij 7,4% van de met simeprevir behandelde patiënten, tegenover 2,8% van de met placebo behandelde patiënten (alle gradaties; fase III *gepoold*). Bij 2% en 0,3% van de met simeprevir behandelde patiënten werd 'bloedbilirubine verhoogd' van respectievelijk graad 3 of 4 gemeld (*gepoolde* fase III-studies). Stoppen met simeprevir vanwege verhoogd bloedbilirubine was zeldzaam (0,1%; n = 1).

Fotosensitiviteitsreacties

Simeprevir in combinatie met sofosbuvir: Fotosensitiviteitsreacties werden gemeld bij 3,1% van de met simeprevir behandelde patiënten die 12 weken behandeling ontvingen, tegenover 6,5% bij patiënten die 24 weken behandeling ontvingen (alle gradaties). De meeste fotosensitiviteitsreacties waren licht van ernst (graad 1); graad 2 fotosensitiviteitsreacties werden gemeld bij twee patiënten (0,7%) die 12 weken behandeling ontvingen. Er waren geen graad 3 of 4 fotosensitiviteitsreacties gemeld en geen van de patiënten stopte met de behandeling vanwege fotosensitiviteitsreacties.

In studie HPC2002 werden fotosensitiviteitsreacties (overkoepelende term) gemeld bij 7,1% van de patiënten die 12 weken simeprevir en sofosbuvir zonder ribavirine ontvingen, tegenover 5,6% van de patiënten die 12 weken simeprevir en sofosbuvir met ribavirine ontvingen.

Simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine: Tijdens de 12 weken durende behandeling met simeprevir werden fotosensitiviteitsreacties gemeld bij 4,7% van de met simeprevir behandelde patiënten, tegenover 0,8% van de met placebo behandelde patiënten (alle gradaties; fase III *gepoold*). De meeste fotosensitiviteitsreacties bij patiënten behandeld met simeprevir waren licht of matig van ernst (graad 1 of 2); 0,3% van de met simeprevir behandelde patiënten had ernstige reacties leidend tot ziekenhuisopname (zie rubriek 4.4).

Dyspneu

Simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine: Tijdens de 12 weken durende behandeling met simeprevir werd dyspneu gemeld bij 11,8% van de met simeprevir behandelde patiënten, tegenover 7,6% van de met placebo behandelde patiënten (alle gradaties; fase III *gepoold*). Alleen gevallen van graad 1 en 2 werden gemeld en er waren geen gevallen die hebben geleid tot het stoppen met een van de studiegeneesmiddelen. Bij patiënten met een leeftijd > 45 jaar werd dyspneu gemeld bij 16,4% van de met simeprevir behandelde patiënten, tegenover 9,1% van de met placebo behandelde patiënten (alle gradaties; fase III *gepoold*).

Hartaritmieën

Gevallen van bradycardie zijn waargenomen wanneer OLYSIO gebruikt werd in combinatie met sofosbuvir en gelijktijdig amiodaron (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Laboratoriumafwijkingen

Simeprevir in combinatie met sofosbuvir

Laboratoriumafwijkingen in amylase en lipase, ontstaan tijdens de behandeling, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met simeprevir in combinatie met sofosbuvir (tabel 6). Stijgingen in amylase en lipase waren van voorbijgaande aard en meestal licht of matig van ernst. Stijgingen in amylase en lipase waren niet geassocieerd met pancreatitis.

Tabel 6: Laboratoriumafwijkingen in amylase en lipase, ontstaan tijdens de behandeling, bij patiënten die 12 of 24 weken simeprevir ontvingen in combinatie met sofosbuvir (12 weken: *gepoolde* studies HPC2002, HPC3017 en HPC3018; 24 weken: studie HPC2002)

Laboratoriumparameter	WHO toxiciteitsbereik ¹	12 weken simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%)	24 weken simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%)
Chemie			
Amylase			
Graad 1	≥ 1,1 tot ≤ 1,5 x ULN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
Graad 2	> 1,5 tot ≤ 2,0 x ULN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
Graad 3	> 2,0 tot ≤ 5,0 x ULN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipase			
Graad 1	≥ 1,1 tot ≤ 1,5 x ULN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
Graad 2	> 1,5 tot ≤ 3,0 x ULN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
Graad 3	> 3,0 tot ≤ 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
Graad 4	> 5,0 x ULN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

¹ WHO ernstigste graden van toxiciteit 1 tot 4
ULN = *Upper Limit of Normal*

Simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

Er waren geen verschillen in hemoglobine, neutrofielen of bloedplaatjes tussen beide behandelgroepen. In tabel 7 staan de laboratoriumafwijkingen vermeld, ontstaan tijdens de behandeling, die bij patiënten behandeld met simeprevir in een hogere incidentie werden waargenomen dan bij patiënten behandeld met placebo, peginterferon alfa en ribavirine.

Tabel 7: Laboratoriumafwijkingen, ontstaan tijdens de behandeling, die in een hogere incidentie werden waargenomen bij patiënten die simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine ontvingen (gepoolde fase III-studies C208, C216 en HPC3007; eerste 12 weken van de behandeling)

Laboratoriumparameter	WHO toxiciteitsbereik	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirine N = 781 n (%)
Chemie		
Alkalische fosfatase		
Graad 1	≥ 1,25 tot ≤ 2,50 x ULN	26 (3,3%)
Graad 2	> 2,50 tot ≤ 5,00 x ULN	1 (0,1%)
Hyperbilirubinemie		
Graad 1	≥ 1,1 tot ≤ 1,5 x ULN	208 (26,7%)
Graad 2	> 1,5 tot ≤ 2,5 x ULN	143 (18,3%)
Graad 3	> 2,5 tot ≤ 5,0 x ULN	32 (4,1%)
Graad 4	> 5,0 x ULN	3 (0,4%)

¹ WHO ernstigste graden van toxiciteit 1 tot 4
ULN = *Upper Limit of Normal*

Andere speciale populaties

Patiënten met een co-infectie met hiv-1

Het veiligheidsprofiel van simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine bij patiënten met een infectie met HCV genotype 1 met en zonder gelijktijdige infectie met hiv-1 is vergelijkbaar.

Aziatische patiënten

Het veiligheidsprofiel van OLYSIO 150 mg in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine in een fase III-studie bij Aziatische patiënten in China en Zuid-Korea is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij niet-Aziatische patiënten uit een *gepoolde* fase III-populatie uit wereldwijde studies, met uitzondering van de hogere frequenties voor voorvallen van ‘bloedbilirubine verhoogd’ (zie tabel 8).

Tabel 8: Voorvallen van ‘bloedbilirubine verhoogd’ bij Aziatische patiënten uit de fase III-studie HPC3005 versus de gepoolde fase III-studies C208, C216 en HPC3007 die simeprevir of placebo ontvingen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (eerste 12 weken van de behandeling)

Bloedbilirubine verhoogd	Fase III-studie bij Aziatische patiënten		Gepoolde fase III-studies	
	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirine N = 152 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirine N = 152 n (%)	simeprevir + peginterferon alfa + ribavirine N = 781 n (%)	placebo + peginterferon alfa + ribavirine N = 397 n (%)
Alle graden	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Graad 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Graad 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Gerelateerde stopzettingen	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Gedurende toediening van simeprevir met peginterferon alfa en ribavirine gingen de verhogingen in directe en indirecte bilirubine meestal niet gepaard met verhogingen in de levertransaminasen en normaliseerden de verhogingen na afloop van de behandeling.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling aan simeprevir is bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie in belangrijke mate verhoogd (zie rubriek 5.2). Er werd een tendens waargenomen van een hogere incidentie van toegenomen bilirubineconcentraties bij hogere plasmablootstelling aan simeprevir. Deze toegenomen bilirubineconcentraties gingen niet gepaard met enig nadelig effect op de lever. Bij patiënten met gevorderde fibrose die simeprevir ontvingen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine is een hogere incidentie van anemie gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Ervaring bij de mens met overdosering met simeprevir is beperkt. Bij gezonde volwassen personen die eenmalige doses ontvingen tot 600 mg of eenmaaldaagse doses tot 400 mg gedurende 5 dagen, en bij volwassen patiënten geïnfecteerd met HCV die 200 mg eenmaal daags gedurende 4 weken ontvingen, waren de bijwerkingen consistent met die waargenomen in klinische studies bij de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.8).

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosis met OLYSIO. In het geval van een overdosis met OLYSIO wordt het aanbevolen om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen en de klinische toestand van de patiënt te observeren.

Simeprevir wordt sterk aan eiwitten gebonden. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat dialyse zal leiden tot significante verwijdering van simeprevir (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, ATC-code: J05AE14.

Werkingsmechanisme

Simeprevir is een specifieke remmer van het NS3/4A-serineprotease van HCV, dat essentieel is voor de replicatie van het virus. In een biochemische assay remde simeprevir de proteolytische activiteit van NS3/4A-proteases van de recombinante HCV genotypes 1a en 1b, met mediane K_i -waarden van respectievelijk 0,5 nM en 1,4 nM.

Antivirale activiteit *in vitro*

De mediane EC_{50} - en EC_{90} -waarden van simeprevir tegen een HCV genotype 1b-replicon waren respectievelijk 9,4 nM (7,05 ng/ml) en 19 nM (14,25 ng/ml). Chimerische replicons die drager waren van NS3-sequenties, ontleend aan HCV-PI-therapienaïeve genotype 1a- en genotype 1b-patiënten, vertoonden een mediane *fold change* (FC) in EC_{50} -waarden van simeprevir van respectievelijk 1, (N = 78) en 0,4 (N = 59) in vergelijking met het referentie-genotype 1b-replicon. Isolaten van genotype 1a en 1b met het Q80K-polymorfisme op *baseline* resulteerden in een mediane FC in simeprevir EC_{50} van respectievelijk 11 (N = 33) en 8,4 (N = 2). Mediane FC-waarden van simeprevir tegen geteste *baseline* isolaten van genotype 2 en genotype 3 waren respectievelijk 25 (N = 4) en 1.014 (N = 2). Mediane FC-waarden van simeprevir tegen *baseline* isolaten van genotype 4a, genotype 4d en genotype 4overig waren respectievelijk 0,5 (N = 38), 0,4 (N = 24) en 0,8 (N = 29). De aanwezigheid van 50% humaan serum verlaagde de activiteit van simeprevir tegen het replicon met een factor 2,4. Combinatie *in vitro* van simeprevir met interferon, ribavirine, of NS5A- of NS5B-remmers leidde tot additieve of synergistische effecten.

Antivirale activiteit *in vivo*

Gegevens over kortdurende monotherapie met simeprevir uit de studies C201 (bij genotype 1) en C202 (bij genotype 2, 3, 4, 5 en 6) bij patiënten die gedurende 7 dagen eenmaal daags 200 mg simeprevir kregen, staan weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Antivirale activiteit van simeprevir 200 mg monotherapie (studies C201 en C202)

Genotype	Gemiddelde (SE) verandering in HCV-RNA op dag 7/8 (\log_{10} IE/ml)
Genotype 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotype 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotype 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotype 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotype 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotype 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Resistentie

Resistentie in celkweek

In cellen die HCV genotype 1a- en 1b-replicons bevatten, is resistentie tegen simeprevir getypeerd. Van met simeprevir geselecteerde genotype 1-replicons droeg 96% één of meerdere

aminozuursubstituties op NS3-proteaseposities 43, 80, 155, 156 en/of 168, waarbij substituties op de NS3-positie D168 het meest werden gezien (78%). Bovendien werd resistentie tegen simeprevir beoordeeld bij testen van HCV genotype 1a- en 1b-replicons die gebruikmaakten van sitegerichte mutanten en chimerische replicons met NS3-sequenties, verkregen uit klinische isolaten. Aminozuursubstituties op de NS3-posities 43, 80, 122, 155, 156 en 168 verminderden *in vitro* de activiteit van simeprevir. Substituties zoals D168V of -A en R155K gingen gewoonlijk gepaard met sterke verlaging van de gevoeligheid voor simeprevir *in vitro* (FC in EC₅₀ > 50), terwijl andere substituties zoals Q80K of -R, S122R en D168E *in vitro* een laag resistentieniveau vertoonden (FC in EC₅₀ tussen 2 en 50). Andere substituties zoals Q80G of -L, S122G, -N of -T verminderden de activiteit van simeprevir niet (FC in EC₅₀ ≤ 2). Aminozuursubstituties op de NS3-posities 80, 122, 155 en/of 168, gepaard met een *in vitro* laag niveau van resistentie tegen simeprevir als ze afzonderlijk optraden, verminderden de activiteit van simeprevir met meer dan een factor 50 als ze in combinatie aanwezig waren.

Resistentie in klinische studies

In een *gepoolde* analyse van patiënten behandeld met 150 mg simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij wie geen SVR werd bereikt in de gecontroleerde klinische fase II- en fase III-studies (studies C205, C206, C208, C216, HPC3007), werd bij 180 van de 197 (91%) patiënten gezien dat er aminozuursubstituties waren verschenen op de NS3-posities 80, 122, 155 en/of 168. Substituties D168V en R155K, alleen of in combinatie met andere mutaties op deze posities, kwamen het meest voor (tabel 10). Van de meeste van deze verschenen substituties is in replicontesten in celkweken aangetoond dat ze de anti-HCV activiteit van simeprevir verlagen.

HCV genotype 1 subtype-specifieke patronen van aminozuursubstituties, optredend tijdens behandeling met simeprevir, werden waargenomen bij patiënten die geen SVR bereikten. Bij patiënten met HCV genotype 1a verscheen hoofdzakelijk R155K alleen of in combinatie met aminozuursubstituties op de NS3-posities 80, 122 en/of 168, terwijl bij patiënten met HCV genotype 1b een D168V-substitutie het meest optrad (tabel 10). Bij patiënten met HCV genotype 1a met een Q80K-aminozuursubstitutie op *baseline*, werd bij falen het ontstaan van een R155K-substitutie het meest geconstateerd.

Tabel 10: Aminozuursubstituties optredend tijdens behandeling in gepoolde fase II- en fase III-studies: patiënten bij wie een SVR niet werd bereikt met 150 mg simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

Ontstane aminozuursubstituties in NS3	Alle HCV genotypes N = 197 % (n)	Genotype 1a ¹ N = 116 % (n)	Genotype 1b N = 81 % (n)
Substitutie op NS3-positie 43, 80, 122, 155, 156 of 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	Minder dan 10%	Minder dan 10%	Minder dan 10%

-
- ¹ Mogelijk inclusief enkele patiënten met HCV non-genotype 1a/1b.
 - ² Alleen of in combinatie met andere substituties (hierbij ook gemengde vormen).
 - ³ Substituties alleen waargenomen bij combinaties met andere ontstane substituties op een of meer van de NS3-posities 80, 122, 155 en/of 168.
 - ⁴ Patiënten met deze combinaties zijn ook opgenomen in andere rijen die de afzonderlijke substituties beschrijven. X staat voor meerdere aminozuren. Andere dubbele of drievoudige mutaties werden in lagere frequenties waargenomen.
 - ⁵ Bij twee patiënten verscheen de afzonderlijke substitutie I170T.
- N.B.: substituties op de NS3-posities 43 en 156, gepaard met verminderde activiteit van simeprevir *in vitro*, werden op het tijdstip van falen niet waargenomen.

In studie HPC3011 bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 4, traden er bij 28 van de 32 (88%) patiënten die geen SVR bereikten nieuwe aminozuursubstituties op op de NS3-posities 80, 122, 155, 156 en/of 168 (voornamelijk substituties op positie 168; 24 van de 32 [75%] patiënten), vergelijkbaar met de nieuwe aminozuursubstituties die waren waargenomen bij patiënten geïnfecteerd met genotype 1.

Bij de meerderheid van de patiënten met een HCV genotype 1-infectie behandeld met simeprevir in combinatie met sofosbuvir (met of zonder ribavirine) gedurende 12 of 24 weken die geen SVR bereikten als gevolg van virologische oorzaken en met beschikbare sequentiegegevens, ontstonden NS3-aminozuursubstituties op positie 168 en/of ontstond R155K: 5 van de 6 patiënten in studie HPC2002, 1 van de 3 patiënten in studie HPC3017 en 11 van de 13 patiënten in studie HPC3018. De nieuwe NS3-aminozuursubstituties waren dezelfde als die waargenomen bij patiënten die geen SVR bereikten na behandeling met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. Er werden geen nieuwe NS5B-aminozuursubstituties waargenomen die zijn geassocieerd met resistentie voor sofosbuvir bij patiënten die geen SVR bereikten na behandeling met simeprevir in combinatie met sofosbuvir (met of zonder ribavirine) gedurende 12 of 24 weken.

Persistentie van met resistentie gepaard gaande substituties

Na falen van de behandeling werd de persistentie van tegen simeprevir resistente NS3-aminozuursubstituties bepaald.

In de *gepoolde* analyse van patiënten die in de gecontroleerde fase II- en fase III-studies 150 mg simeprevir ontvingen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, waren behandelingsgerelateerde simeprevir-resistente varianten in 90 van de 180 patiënten (50%) niet langer detecteerbaar aan het eind van de studies, na een mediane follow-up van 28 weken (range 0-70 weken). Bij 32 van de 48 patiënten (67%) bij wie een enkelvoudige D168V en bij 34 van de 66 patiënten (52%) bij wie een enkelvoudige R155K verscheen, waren deze beide ontstane varianten niet langer detecteerbaar aan het eind van de studies.

Gegevens uit een nog lopende studie met een langdurige follow-up (studie HPC3002) bij patiënten die in een eerdere fase II-studie geen SVR bereikten met een schema op basis van simeprevir toonden aan dat ontstane mutaties bij 70% (16/23) van deze patiënten na een mediane follow-up van 88 weken (range 47-147 weken) niet langer werden gedetecteerd.

De klinische gevolgen op lange termijn van het verschijnen of de persistentie van substituties die gepaard gaan met resistentie tegen simeprevir zijn onbekend.

Effect van HCV-polymorfismes bij het begin van de behandeling op de behandelrespons

Er werden analyses uitgevoerd om de associatie tussen van nature op *baseline* voorkomende NS3/4A-aminozuursubstituties (polymorfismes) en de uitkomst van de behandeling te onderzoeken

Polymorfismes op *baseline* op de NS3-posities 43, 80, 122, 155, 156 en/of 168, die gepaard gaan met verminderde activiteit van simeprevir *in vitro*, kwamen in het algemeen niet veel voor (1,3%) bij patiënten met HCV genotype 1-infectie (n = 2.007; *gepoolde* fase 2- en fase 3-studies met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine), met uitzondering van de substitutie Q80K bij HCV genotype 1a-patiënten, wat werd waargenomen bij 30% van patiënten met HCV genotype 1a en 0,5% bij patiënten met HCV genotype 1b. In Europa was de prevalentie lager, 19% (73/377) bij patiënten met HCV genotype 1a en 0,3% (3/877) bij patiënten met HCV genotype 1b.

Het Q80K-polymorfisme werd niet gezien bij patiënten met genotype 4-infectie.

De aanwezigheid van Q80K op *baseline* ging gepaard met lagere SVR-percentages bij patiënten met HCV genotype 1a behandeld met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (tabel 19, 21, 22).

Kruisresistentie

Van enkele van de tijdens behandeling ontstane NS3-aminozuursubstituties die werden gedetecteerd bij patiënten behandeld met simeprevir, die geen SVR bereikten in klinische studies (bijv. R155K), is aangetoond dat ze de anti-HCV-activiteit van telaprevir, boceprevir en andere NS3/4A-PI's verminderen. De gevolgen van eerdere blootstelling aan simeprevir bij patiënten die geen SVR bereiken voor de werkzaamheid van een volgend behandelingschema op basis van een HCV-NS3/4A-PI zijn niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens over de werkzaamheid van simeprevir bij patiënten met blootstelling aan de NS3/4A-PI's telaprevir of boceprevir in de voorgeschiedenis.

Er wordt geen kruisresistentie verwacht tussen direct-werkende antivirale middelen met verschillende werkingsmechanismen. Onderzochte simeprevir-resistente varianten bleven gevoelig voor representatieve HCV-nucleoside- en non-nucleoside polymeraseremmers en voor NS5A-remmers. Varianten die aminozuursubstituties dragen die leiden tot verminderde gevoeligheid voor NS5A-remmers (L31F/V, Y93C/H), nucleoside polymeraseremmers (S282T) en non-nucleoside polymeraseremmers (C316N, M414I/L, P495A) bleven *in vitro* gevoelig voor simeprevir.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Aanhoudende virologische respons (*sustained virologic response*, SVR) was het primaire eindpunt in alle studies en werd gedefinieerd als minder HCV-RNA dan de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification*; LLOQ) detecteerbaar of niet detecteerbaar 12 weken (SVR12) of 24 weken (SVR24) na het geplande einde van de behandeling (studies C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 en HPC3011) of na het werkelijke einde van de behandeling (studies HPC2014, HPC3017, HPC3018 en HPC3021) (LLOQ van 25 IE/ml en een detectielimiet van 15 IE/ml, behalve in studies HPC2014 en HPC3021 waar de LLOQ en de detectielimiet 15IE/ml waren).

Patiënten hadden gecompenseerde leverziekte (waaronder cirrose), een HCV-RNA van minstens 10.000 IE/ml, en histopathologie van de lever passend bij CHC (indien beschikbaar).

Simeprevir in combinatie met sofosbuvir

De werkzaamheid van simeprevir (150 mg eenmaal daags) als onderdeel van een behandelingschema zonder interferon (sofosbuvir, 400 mg eenmaal daags) werd geëvalueerd bij patiënten met een infectie met HCV genotype 1 of 4, die therapienaïef waren of die eerder waren behandeld (na eerdere therapie op basis van interferon) (tabel 11).

Tabel 11: Studies uitgevoerd met simeprevir + sofosbuvir: populatie en samenvatting van de studieopzet

Studie ¹	Populatie	Aantal geïncludeerde patiënten	Samenvatting van de studieopzet
HPC3017 (OPTIMIST-1; Fase III)	Genotype 1, therapienaïef of eerder behandeld ² , zonder cirrose	310	8 of 12 weken SMV + sofosbuvir
HPC3018 (OPTIMIST-2; Fase III)	Genotype 1, therapienaïef of eerder behandeld ² , met gecompenseerde cirrose	103	12 weken SMV + sofosbuvir
HPC2002 (COSMOS; Fase II)	Genotype 1, therapienaïef of <i>null</i> -responders ³ , met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	167	12 of 24 weken SMV + sofosbuvir, met of zonder ribavirine ⁴

HPC2014 (OSIRIS; Fase II)	Genotype 4, therapienaïef of eerder behandeld ² , met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	63	<u>patiënten zonder cirrose:</u> 8 of 12 weken SMV + sofosbuvir; <u>patiënten met cirrose:</u> 12 weken SMV + sofosbuvir
HPC3021 (PLUTO; Fase III)	Genotype 4, therapienaïef of eerder behandeld ² , met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	40	12 weken SMV + sofosbuvir

SMV = simeprevir.

- ¹ Open-label, gerandomiseerd, behalve de studies HPC3018 en HPC3021 die eenarmig waren, en studie HPC2014 die gedeeltelijk gerandomiseerd was.
- ² Omvat mensen na een recidief, partiële responders en *null*-responders op eerdere behandeling met interferon (gepegyleerd of niet-gepegyleerd), met of zonder ribavirine.
- ³ Op eerdere behandeling met peginterferon alfa en ribavirine.
- ⁴ Toediening ribavirine tweemaal daags op basis van het lichaamsgewicht, overeenkomstig de Samenvatting van de Productkenmerken van ribavirine.

Werkzaamheid bij patiënten met HCV genotype 1

OPTIMIST-1 en OPTIMIST-2

In de studies HPC3017 (OPTIMIST-1) en HPC3018 (OPTIMIST-2) ontvingen patiënten simeprevir + sofosbuvir gedurende 8 weken (alleen HPC3017) of 12 weken (HPC3017 en HPC3018) (zie tabel 11). In studie HPC3017 werden patiënten opgenomen zonder cirrose; in studie HPC3018 werden patiënten opgenomen met cirrose (tabel 12).

Tabel 12: Demografie en baseline kenmerken (studies HPC3017 en HPC3018)

	HPC3017 N = 310	HPC3018 N = 103
Leeftijd (jaar)		
mediaan (range)	56 (19-70)	58 (29-69)
% ouder dan 65 jaar	6%	6%
Mannelijk geslacht	55%	81%
Ras		
Blank	80%	81%
Zwart/Afro-Amerikaans	18%	19%
Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst	16%	16%
BMI \geq 30 kg/m ²	34%	40%
Mediane concentratie HCV-RNA op <i>baseline</i> (log ₁₀ IE/ml)	6,8	6,8
Aanwezigheid van cirrose		
zonder cirrose	100%	0%
met cirrose	0%	100%
Behandelgeschiedenis		
therapienaïef	70%	49%
eerder behandeld ¹	30%	51%
<i>IL28B</i> genotype		
CC	27%	28%
non-CC	73%	72%
HCV geno-/subtype en aanwezigheid van Q80K-polymorfisme in HCV genotype 1a op <i>baseline</i>		
HCV genotype 1a	75%	70%
met Q80K	41%	47%
HCV genotype 1b	25%	30%

- ¹ Omvat patiënten na een recidief, partiële responders en *null*-responders op eerdere behandeling met interferon (gepegyleerd of niet-gepegyleerd), met of zonder ribavirine, en interferon-intolerante patiënten.

Het totale SVR12-percentage bij patiënten zonder cirrose die 8 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen, was 83% (128/155); alle patiënten die geen SVR12 bereikten, hadden een viraal recidief

(17%; 27/155). De responspercentages bij patiënten met of zonder cirrose die 12 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen, staan weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Behandelresultaat bij patiënten met een HCV genotype 1-infectie die 12 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen (studies HPC3017 en HPC3018)

Behandelresultaat	Patiënten zonder cirrose N = 155 % (n/N)	Patiënten met cirrose N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155) ¹	83% (86/103) ¹
Resultaat bij patiënten zonder SVR12		
<i>On-treatment failure</i> ²	0% (0/155)	3% (3/103)
Viraal recidief ³	3% (4/154)	13% (13/99)
SVR12-percentages bij specifieke subgroepen		
Behandelgeschiedenis		
therapienaïef	97% (112/115)	88% (44/50)
eerder behandeld ⁴	95% (38/40)	79% (42/53)
HCV geno-/subtype en aanwezigheid van Q80K-polymorfismen in HCV genotype 1a op <i>baseline</i>		
Genotype 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
met Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
zonder Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
Genotype 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

¹ Superieur ten opzichte van het percentage van de historische controle (historische SVR-percentages van goedgekeurde combinatiebehandelingen van direct-werkende antivirale middelen met peginterferon alfa en ribavirine).

² Van de 3 patiënten met *on-treatment failure*, ervoeren 2 patiënten een virale doorbraak en één patiënt stopte vroegtijdig met de behandeling vanwege een bijwerking.

³ Percentages viraal recidief zijn berekend door te vergelijken met patiënten gekenmerkt door ondetecteerbaar (of onbevestigd detecteerbaar) HCV-RNA op EOT.

⁴ Omvat patiënten na een recidief, partiële en *null*-responders op eerdere behandeling met interferon (gepegyleerd of niet-gepegyleerd), met of zonder ribavirine.

COSMOS

In studie HPC2002 (COSMOS) ontvingen eerdere *null*-responders met een METAVIR-fibrosescore F0-F2, of terapienaïeve patiënten en eerdere *null*-responders met een METAVIR-fibrosescore F3-F4 en gecompenseerde leverziekte, simeprevir + sofosbuvir, met of zonder ribavirine, gedurende 12 of 24 weken (zie tabel 11). De 167 geïncludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 57 jaar (range 27 tot 70 jaar; met 5% ouder dan 65 jaar); 64% was man; 81% was blank, 19% was zwart of Afro-Amerikaans; en 21% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; 37% had een BMI van $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; de mediane HCV-RNA-concentratie op *baseline* was 6,7 log₁₀ IE/ml; 75% had geen cirrose (METAVIR-fibrosescore F0-3) en 25% had cirrose (METAVIR-fibrosescore F4); 78% had HCV genotype 1a, van wie 45% Q80K op *baseline* droeg, en 22% had HCV genotype 1b; 86% had non-CC *IL28B* allelen (CT of TT); 76% was eerder *null*-responder op peginterferon alfa en ribavirine en 24% was terapienaïef.

Tabel 14 toont de responspercentages voor patiënten zonder cirrose (METAVIR-scores F0-3) die 12 weken simeprevir + sofosbuvir met of zonder ribavirine ontvingen; het verlengen van de behandeling tot 24 weken veroorzaakte geen verhoging van de responspercentages in vergelijking met 12 weken behandeling. Gebruik van ribavirine en voorafgaande behandelstatus (therapienaïef en eerdere *null*-responders) hadden geen invloed op het behandelresultaat. Het algehele SVR12-percentage was gelijk bij patiënten die simeprevir + sofosbuvir met of zonder ribavirine ontvingen. De responspercentages voor patiënten met cirrose (METAVIR-score F4) die 12 of 24 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen, zijn weergegeven in tabel 15.

Tabel 14: Behandelresultaat bij patiënten met HCV genotype 1-infectie zonder cirrose die 12 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen, met of zonder ribavirine (studie HPC2002)

Behandelresultaat	simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirine N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12		
<i>On-treatment failure</i>	0% (0/21)	0% (0/43)
Viraal recidief ¹	5% (1/21)	5% (2/43)

¹ Percentages viraal recidief zijn berekend door te vergelijken met patiënten gekenmerkt door ondetecteerbaar HCV-RNA op EOT en met minstens één follow-up HCV-RNA-bepaling.

Tabel 15: Behandelresultaat bij patiënten met HCV genotype 1-infectie met cirrose die 12 of 24 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen, met of zonder ribavirine (studie HPC2002)

Behandelresultaat	12 weken		24 weken	
	simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirine N = 11 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N)	simeprevir + sofosbuvir + ribavirine N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12				
<i>On-treatment failure</i> ¹	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Viraal recidief ²	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

¹ De ene patiënt met *on-treatment failure* stopte vroegtijdig met de behandeling vanwege een bijwerking.

² Percentages viraal recidief zijn berekend door te vergelijken met patiënten gekenmerkt door ondetecteerbaar HCV-RNA op EOT en met minstens één follow-up HCV-RNA-bepaling

Werkzaamheid bij volwassenen met HCV genotype 4

In studie HPC2014 (OSIRIS) ontvingen patiënten simeprevir + sofosbuvir gedurende 8 weken (patiënten zonder cirrose) of 12 weken (patiënten met of zonder cirrose) (zie tabel 11). De 63 geïnccludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (range 24 tot 68 jaar; met 2% ouder dan 65 jaar); 54% was man; 43% had een BMI van ≥ 30 kg/m²; de mediane HCV-RNA-concentratie op *baseline* was 6,01 log₁₀ IE/ml; 37% had cirrose; 30% had HCV genotype 4a en 56% HCV genotype 4c of 4d; 79% had non-CC *IL28B* allelen (CT of TT); 52% was therapienaïef en 48% was eerder behandeld.

In studie HPC3021 (PLUTO) ontvingen patiënten simeprevir + sofosbuvir gedurende 12 weken (zie tabel 11). De 40 geïnccludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (range 29 tot 69 jaar; met 5% ouder dan 65 jaar); 73% was man; 18% had een BMI van ≥ 30 kg/m²; de mediane HCV-RNA-concentratie op *baseline* was 6,35 log₁₀ IE/ml; 18% had cirrose; 25% had HCV genotype 4a en 73% HCV genotype 4d; 85% had non-CC *IL28B* allelen (CT of TT); 33% was therapienaïef en 68% was eerder behandeld.

Het algehele SVR12-percentages was bij patiënten zonder cirrose die 8 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen 75% (15/20); alle patiënten die geen SVR12 bereikten, hadden een viraal recidief (25%; 5/20). All patiënten, met of zonder cirrose, die 12 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen, bereikten SVR12 (tabel 16).

Tabel 16: Behandelresultaat bij patiënten met HCV genotype 4-infectie die 12 weken simeprevir + sofosbuvir ontvingen (studies HPC2014 en HPC3021)

Behandelresultaat	Studie HPC2014 N = 43 % (n/N)	Studie HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
zonder cirrose	100% (20/20)	100% (33/33)
met cirrose	100% (23/23)	100% (7/7)

Simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

De werkzaamheid van simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine werd geëvalueerd bij patiënten met een HCV genotype 1- of 4-infectie, met of zonder een co-infectie met hiv-1, die therapienaïef waren of eerder waren behandeld (na eerdere therapie op basis van interferon) (tabel 17 en 18).

Tabel 17: Studies uitgevoerd met simeprevir + peginterferon alfa + ribavirine: populatie en samenvatting van de studieopzet

Studie	Populatie	Aantal geïncludeerde patiënten	Samenvatting van de studieopzet
C208 - C216 (QUEST-1 en QUEST-2; Fase III)	Genotype 1, therapienaïeve patiënten, met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	785	12 weken SMV + peg-IFN-alfa + RBV, gevolgd door 12 of 36 weken peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>controlegroep: 48 weken placebo + peg-IFN-alfa + RBV</u>
HPC3007 (PROMISE; Fase III)	Genotype 1, na een eerder recidief ² , met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	393	
C206 (ASPIRE; Fase II)	Genotype 1, patiënten na eerdere behandeling ⁴ , met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	462	12, 24 of 48 weken SMV in combinatie met 48 weken peg-IFN-alfa + RBV; <u>controlegroep: 48 weken placebo + peg-IFN-alfa + RBV</u>
C212 (Fase III)	Genotype 1, therapienaïeve patiënten of patiënten die eerder waren behandeld ⁴ , met HCV/hiv-1 co-infectie, met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	106	<u>therapienaïeve patiënten of na een eerder recidief zonder cirrose:</u> 12 weken SMV + peg-IFN-alfa + RBV, gevolgd door 12 of 36 weken peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>eerdere non-responders (partiële en null-responders) zonder cirrose en alle therapienaïeve patiënten en patiënten die eerder waren behandeld met cirrose):</u> 12 weken SMV + peg-IFN-alfa + RBV, gevolgd door 36 weken peg-IFN-alfa + RBV
HPC3011 (RESTORE; Fase 3)	Genotype 4, therapienaïeve patiënten of patiënten die eerder waren behandeld ⁴ , met gecompenseerde cirrose of zonder cirrose	107	<u>therapienaïeve patiënten of patiënten na een eerder recidief:</u> 12 weken SMV + peg-IFN-alfa + RBV, gevolgd door 12 of 36 weken peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>eerdere non-responder-patiënten (partiële en null-responders):</u> 12 weken SMV + peg-IFN-alfa + RBV, gevolgd door 36 weken peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = ribavirine (toediening ribavirine tweemaal daags op basis van het lichaamsgewicht, overeenkomstig de Samenvatting van de Productkenmerken van ribavirine); SMV = simeprevir.

¹ Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, behalve de studies C212 en HPC3011 die open-label, eenarmig waren.

² Patiënten na een recidief op eerdere therapie op basis van interferon.

³ De totale behandelduur met peg-IFN-alfa en RBV was op geleide van de respons. De geplande totale duur van de HCV-behandeling was 24 weken indien werd voldaan aan de volgende in het protocol vastgelegde therapiecriteria op geleide van de respons die tijdens de behandeling (*on-treatment*) werden behaald: HCV-RNA < 25 IE/ml detecteerbaar of ondetecteerbaar in week 4 EN ondetecteerbaar HCV-RNA in week 12. Er werden regels gebruikt voor het stoppen met de behandeling voor HCV om te garanderen dat patiënten met onvoldoende virologische respons tijdens de behandeling tijdig met de behandeling zouden stoppen.

⁴ Omvat patiënten na een recidief, partiële responders en *null*-responders op eerdere behandeling met peginterferon en ribavirine.

Tabel 18: Studies uitgevoerd met simeprevir + peginterferon alfa + ribavirine: demografie en baseline kenmerken

	Gepoolde C208 en C216 N = 785	HPC3007 N = 393	C206 N = 462	C212¹ N = 106	HPC3011 N = 107
Leeftijd (jaar)					
mediaan (range)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% ouder dan 65 jaar	2%	3%	3%	2%	5%
Mannelijk geslacht					
	56%	66%	67%	85%	79%
Ras					
Blank	91%	94%	93%	82%	72%
Zwart/Afro-Amerikaans	7%	3%	5%	14%	28%
Aziatisch	1%	2%	2%	1%	-
Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst					
	17%	7%	-	6%	7%
BMI ≥ 30 kg/m²					
	23%	26%	25%	12%	14%
Concentratie HCV-RNA op baseline > 800.000 IE/ml					
	78%	84%	86%	86%	60%
METAVIR fibroscore					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
IL28B genotype					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
HCV geno-/subtype en aanwezigheid van Q80K-polymorfisme in HCV genotype 1a op baseline					
HCV genotype 1a met Q80K	48%	42%	41%	82%	-
HCV genotype 1b	34%	31%	27%	34%	-
HCV genotype 4a - 4d	51%	58%	58%	17%	-
	-	-	-	-	42% - 24%
Behandelgeschiedenis					
therapienaïef eerder behandeld ²	100%	-	-	50%	33%
na eerder recidief	-	100%	40%	14%	21%
eerder partiële responder		-	35%	9%	9%
eerder <i>null</i> -responder		-	25%	26%	37%

¹ Patiënten met co-infectie HCV/hiv-1.

² Na eerdere behandeling met peginterferon en ribavirine.

Werkzaamheid bij therapienaïeve patiënten met een infectie met HCV genotype 1

In de studies C208 (QUEST-1) en C216 (QUEST-2) ontvingen therapienaïeve patiënten simeprevir (150 mg eenmaal daags) + peginterferon alfa + ribavirine gedurende 12 weken, gevolgd door 12 of 36 extra weken peginterferon alfa + ribavirine (zie tabel 17 en 18). In studie C208 ontvingen alle patiënten peginterferon alfa-2a; in studie C216 ontving 69% van de patiënten peginterferon alfa-2a en 31% peginterferon alfa-2b.

Tabel 19 toont de responspercentages bij therapienaïeve patiënten met een infectie met HCV genotype 1.

Tabel 19: Behandelresultaat bij therapienaïeve patiënten met een infectie met HCV genotype 1 (gepoolde data van studies C208 en C216)

Behandelresultaat	simeprevir + peginterferon + ribavirine N = 521 % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirine N = 264 % (n/N)
Algehele SVR12	80% (419/521) ¹	50% (132/264)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12		
<i>On-treatment failure</i>	8% (42/521)	33% (87/264)
Viraal recidief ²	11% (51/470)	23% (39/172)
SVR12-percentages voor specifieke subgroepen		
METAVIR-fibrosescore		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
IL28B genotype		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
HCV geno-/subtype en aanwezigheid van Q80K-polymorfisme bij HCV genotype 1a		
Genotype 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
met Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
zonder Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genotype 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

¹ p < 0,001.

² Percentages viraal recidief zijn berekend door te vergelijken met patiënten gekenmerkt door ondetecteerbaar HCV-RNA op de feitelijke EOT. Hierbij 4 patiënten behandeld met simeprevir die na SVR12 een recidief kregen.

Van de patiënten behandeld met simeprevir was 88% (459/521) geschikt voor een totale behandelduur van 24 weken; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 88%.

Van de patiënten behandeld met simeprevir had 79% (404/509) op week 4 ondetecteerbaar HCV-RNA; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 90%. Het percentage van de patiënten behandeld met simeprevir, die op week 4 een detecteerbare HCV-RNA < 25 IE/ml hadden, was 14% (70/509); 67% bereikte SVR12.

In de *gepoolde* analyse van de studies C208 en C216 kwam 69% (58/84) van de met simeprevir behandelde patiënten met een HCV genotype 1a-infectie met een Q80K-polymorfisme op *baseline* in aanmerking voor een totale behandelduur van 24 weken; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 78%. Vijfenzestig procent (53/81) van de met simeprevir behandelde patiënten met een HCV genotype 1a-infectie met een Q80K-polymorfisme had ondetecteerbaar HCV-RNA in week 4; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 79%.

De SVR12-percentages waren statistisch significant hoger voor patiënten die simeprevir met peginterferon alfa-2a of peginterferon alfa-2b en ribavirine ontvingen (respectievelijk 88% en 78%)

dan bij patiënten die placebo met peginterferon alfa-2a of peginterferon alfa-2b en ribavirine ontvingen (respectievelijk 62% en 42%) (studie C216).

Werkzaamheid bij patiënten met een HCV genotype 1-infectie die eerder waren behandeld

In studie HPC3007 (PROMISE) ontvingen patiënten die een recidief hadden gehad na een eerdere behandeling op basis van IFN, simeprevir (150 mg eenmaal daags) + peginterferon alfa-2a + ribavirine gedurende 12 weken, gevolgd door 12 of 36 extra weken peginterferon alfa-2a + ribavirine (zie tabel 17 en 18).

In studie C206 (ASPIRE) ontvingen patiënten bij wie een eerdere behandeling met peg-IFN/RBV had gefaald 12, 24 of 48 weken simeprevir (100 mg of 150 mg eenmaal daags) in combinatie met 48 weken peginterferon alfa-2a + ribavirine (zie tabel 17 en 18).

Tabel 20 toont de responspercentages bij patiënten met een HCV genotype 1-infectie die eerder waren behandeld. Tabel 21 toont de SVR-percentages voor specifieke subgroepen in studie HPC3007.

Tabel 20: Behandelresultaat bij patiënten met een HCV genotype 1-infectie die eerder waren behandeld¹ (studies HPC3007 en C206)

Behandelresultaat	Studie HPC3007		Studie C206	
	simeprevir % (n/N)	placebo % (n/N)	150 mg simeprevir 12 weken % (n/N)	placebo % (n/N)
SVR²				
na een eerder recidief	79% (206/260) ³	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Eerdere partiële responders	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Eerdere <i>null</i> -responders	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Resultaat voor patiënten zonder SVR				
<i>On-treatment failure</i>				
Na een eerder recidief	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Eerdere partiële responders	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Eerdere <i>null</i> -responders	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Viraal recidief⁴				
Na een eerder recidief	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Eerdere partiële responders	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Eerdere <i>null</i> -responders	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

¹ Eerder behandeld met een voorgaande behandeling met peginterferon en ribavirine.

² SVR: SVR12 in studie HPC3007 en SVR24 in studie C206.

³ p < 0,001.

⁴ Percentages viraal recidief zijn berekend door te vergelijken met patiënten gekenmerkt door ondetecteerbaar HCV-RNA op EOT en met minstens één *follow-up* HCV-RNA-bepaling. Studie HPC3007: bevat 5 met simeprevir behandelde patiënten die na SVR12 een recidief doormaakten.

Tabel 21: SVR12-percentages voor specifieke subgroepen (studie HPC3007)

Subgroep	simeprevir + peginterferon + ribavirine % (n/N)	placebo + peginterferon + ribavirine % (n/N)
METAVIR-fibrosescore		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)

<i>IL28B</i> genotype		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
HCV geno-/subtype en aanwezigheid van Q80K-polymorfisme bij HCV genotype 1a		
Genotype 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
met Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
zonder Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotype 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

In studie HPC3007 kwam 93% (241/260) van de met simeprevir behandelde patiënten in aanmerking voor een totale behandelduur van 24 weken; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 83%.

Van de met simeprevir behandelde patiënten had 77% (200/259) ondetecteerbaar HCV-RNA op week 4; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 87%. Het percentage van de patiënten behandeld met simeprevir, die op week 4 een detecteerbare HCV-RNA < 25 IE/ml hadden, was 18% (47/259); 60% bereikte SVR12.

In studie HPC3007 kwam 80% (24/30) van de met simeprevir behandelde patiënten met HCV genotype 1a-infectie met een Q80K-polymorfisme op *baseline*, in aanmerking voor een totale behandelduur van 24 weken; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 58%. Vijfenviertig procent (13/29) van de met simeprevir behandelde patiënten met een HCV genotype 1a-infectie met een Q80K-polymorfisme had ondetecteerbaar HCV-RNA in week 4; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 77%.

Werkzaamheid bij patiënten met een co-infectie met HCV genotype 1 en hiv-1

In studie C212 ontvingen patiënten met een hiv-1 co-infectie, die therapienaïef waren of bij wie een eerdere behandeling met peg-IFN/RBV had gefaald, simeprevir (150 mg eenmaal daags) + peginterferon alfa-2a + ribavirine gedurende 12 weken, gevolgd door 12 of 36 extra weken peginterferon alfa-2a + ribavirine (zie tabel 17 en 18). Achtentachtig procent (n = 93) van de patiënten stond op hiv-therapie, meestal op 2 NRTI's +raltegravir. Het mediane aantal CD4+-cellen op *baseline* bij patiënten op een hoog actieve antiretrovirale therapie (HAART) was 561×10^6 cellen/ml (range: $275-1.407 \times 10^6$ cellen/ml).

Tabel 22 toont de responspercentages bij patiënten met een co-infectie met HCV genotype 1 en hiv-1.

Tabel 22: Behandelresultaat bij patiënten met HCV genotype 1 en een co-infectie met hiv-1 (studie C212)

Behandelresultaat	Therapienaïeve patiënten N = 53 % (n/N)	Patiënten met een eerder recidief N = 15 % (n/N)	Eerdere partiële responders N = 10 % (n/N)	Eerdere <i>null-responder</i> s N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53) ¹	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28) ¹
Resultaat voor patiënten zonder SVR12				
<i>On-treatment failure</i>	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Viraal recidief ²	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
SVR12-percentages voor specifieke subgroepen				
META VIR-fibrosescore				
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)

<i>IL28B</i> genotype				
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 geno-/subtype en aanwezigheid van Q80K-polymorfisme in HCV genotype 1a				
Genotype 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
met Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
zonder Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotype 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

¹ p < 0,001 ten opzichte van historische controle met peginterferon alfa en ribavirine.

² Percentages viraal recidief zijn berekend door te vergelijken met patiënten gekenmerkt door ondetecteerbaar HCV-RNA op de feitelijke EOT en met minstens één follow-up HCV-RNA-bepaling. Inclusief één eerdere *null*-responder die na SVR12 een recidief kreeg, waarvan aangenomen werd dat het een HCV-herinfectie was (gebaseerd op fylogenetische analyses).

Van de met simeprevir behandelde therapienaïeve patiënten en patiënten na een eerder recidief zonder cirrose was 89% (54/61) geschikt voor een behandeling van 24 weken; bij deze patiënten was het SVR12-percentages 87%.

Op week 4 had 71% (37/52) van de met simeprevir behandelde therapienaïeve patiënten, 93% (14/15) van degenen die eerder een recidief hadden gehad, 80% (8/10) van de eerdere partiële responders en 36% (10/28) van de eerdere *null*-responders ondetecteerbaar HCV-RNA. Bij deze patiënten waren de SVR12-percentages respectievelijk 89%, 93%, 75% en 90%.

Twee patiënten kregen voor hiv te maken met virologisch falen, gedefinieerd als bevestigd hiv-1-RNA van ≥ 200 kopieën/ml na eerder < 50 kopieën/ml; dit falen trad op 36 en 48 weken na het eind van de behandeling met simeprevir.

Werkzaamheid bij patiënten met een infectie met HCV genotype 4

In studie HPC3011 (RESTORE) ontvingen patiënten, die therapienaïef waren of bij wie eerdere behandeling met peg-IFN/RBV had gefaald, simeprevir (150 mg eenmaal daags) + peginterferon alfa-2a + ribavirine gedurende 12 weken, gevolgd door 12 of 36 extra weken peginterferon alfa-2a + ribavirine (zie tabel 17 en 18).

Tabel 23 toont de responspercentages bij patiënten met een HCV genotype 4-infectie.

Tabel 23: Behandelresultaat bij patiënten met een HCV genotype 4-infectie (studie HPC3011)

Behandelresultaat	Therapienaïeve patiënten N = 35 % (n/N)	Patiënten met een eerder recidief N = 22 % (n/N)	Eerdere partiële responders N = 10 % (n/N)	Eerdere <i>null</i> -responders N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12				
<i>On-treatment failure</i>	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Viraal recidief ¹	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
SVR12-percentages voor specifieke subgroepen				
META VIR-fibrosescore				
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)
<i>IL28B</i> genotype				
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 Percentages viraal recidief zijn berekend op basis van patiënten met ondetecteerbaar (of onbevestigd detecteerbaar) HCV-RNA op de feitelijke EOT.

89% (51/57) van de met simeprevir behandelde therapienaïeve patiënten en patiënten met een eerder recidief kwamen in aanmerking voor een totale behandelduur van 24 weken; bij deze patiënten was het SVR12-percentage 94%.

80% (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) en 49% (19/39) van de met simeprevir behandelde therapienaïeve patiënten, patiënten met een eerder recidief, eerdere partiële responders en eerdere *null*-responders, hadden respectievelijk een ondetecteerbaar HCV-RNA bij week 4. Bij deze patiënten bedroegen de SVR12-percentages respectievelijk 96%, 94%, 100% en 68%.

De percentages patiënten met de genotypes 4a, 4d en andere subtypes van 4 met een virale doorbraak waren respectievelijk 24% (11/45), 20% (5/25) en 11% (4/36). De klinische relevantie van dit verschil in virale doorbraak is onbekend.

Klinisch onderzoek naar het QT-interval

Het effect van simeprevir 150 mg eenmaal daags en 350 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen op het QT-interval werd nagegaan in een gerandomiseerde, dubbelblinde, 4-armige cross-overstudie met een placebo- en een positieve controle (moxifloxacin 400 mg eenmaal daags) bij 60 gezonde personen. Er werden geen veranderingen van betekenis gezien in het QTc-interval, noch met de aanbevolen dosis van 150 mg eenmaal daags noch met de suprathérapeutische dosis van 350 mg eenmaal daags.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met simeprevir in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten van 3 jaar tot minder dan 18 jaar, voor de behandeling van chronische virale hepatitis C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van simeprevir zijn onderzocht bij gezonde volwassen personen en bij volwassen patiënten geïnfecteerd met HCV. De plasmablootstelling aan simeprevir (AUC) bij patiënten geïnfecteerd met HCV was ongeveer een factor 2 tot 3 hoger dan werd gezien bij gezonde personen. De plasma- C_{max} en de AUC van simeprevir waren tijdens gelijktijdige toediening van simeprevir met peginterferon alfa en ribavirine gelijk aan die bij toediening van alleen simeprevir.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van simeprevir na een eenmalige orale dosis van 150 mg simeprevir in gevode toestand is 62%. Kenmerkend is dat de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) 4 tot 6 uur na toediening worden bereikt.

In vitro-experimenten met menselijke Caco-2-cellen gaven aanwijzingen dat simeprevir een substraat is van P-gp.

Effect van voedsel op absorptie

Vergeleken met inname zonder voedsel, verhoogde toediening van simeprevir met voedsel aan gezonde personen de AUC met 61% na een ontbijt rijk aan vet en calorieën (928 kcal) en met 69% na een ontbijt met een normale hoeveelheid calorieën (533 kcal), en vertraagde dit de absorptie met respectievelijk 1 en 1,5 uur.

Simeprevir moet ingenomen worden met voedsel (zie rubriek 4.2). Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan simeprevir.

Distributie

Simeprevir is sterk gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,9%), voornamelijk aan albumine en in mindere mate aan alfa 1-zuur glycoproteïne. De plasma-eiwitbinding is bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet in belangrijke mate veranderd.

Biotransformatie

Simeprevir wordt gemetaboliseerd in de lever. *In vitro*-experimenten met menselijke levermicrosomen hebben aanwijzingen gegeven dat simeprevir voornamelijk wordt geoxideerd door het CYP3A4-systeem in de lever. Betrokkenheid van CYP2C8 en CYP2C19 kan niet worden uitgesloten. Matige of sterke remmers van CYP3A4 verhogen de plasmablootstelling aan simeprevir significant en matige of sterke inductoren van CYP3A4 verlagen de plasmablootstelling aan simeprevir significant. *In vitro* veroorzaakt simeprevir geen inductie van CYP1A2 of CYP3A4. Simeprevir is geen klinisch relevante remmer van de enzymactiviteit van cathepsine A.

In vitro-experimenten laten zien dat simeprevir een substraat is voor de geneesmiddeltransporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 en OATP2B1. Simeprevir remt de opnametransporteiwitten OATP1B1/3 en NTCP en de efflux-transporteiwitten P-gp/MDR1, MRP2, BCRP en BSEP. OATP1B1/3 en MRP2 zijn betrokken bij het transport van bilirubine in en uit de hepatocyten. Simeprevir remt OCT2 *in vitro* niet.

Na een eenmalige orale toediening van 200 mg ¹⁴C-simeprevir aan gezonde personen was het onveranderde geneesmiddel verantwoordelijk voor het merendeel van de radioactiviteit in plasma (tot 98%) en een klein deel van de radioactiviteit in plasma was gerelateerd aan metabolieten (waarvan geen enkele een belangrijke metaboliet was). Metabolieten die in feces werden aangetroffen werden gevormd via oxidatie op het macrocyclische deel of het aromatische deel of beide, en door O-demethylering gevolgd door oxidatie.

Eliminatie

Eliminatie van simeprevir gebeurt door excretie via de gal. Renale klaring speelt geen rol van betekenis bij de eliminatie. Na een eenmalige orale toediening van 200 mg ¹⁴C-simeprevir aan gezonde personen werd gemiddeld 91% van de totale radioactiviteit in de feces teruggevonden. Minder dan 1% van de toegediende dosis werd in de urine teruggevonden. Onveranderd simeprevir in de feces vertegenwoordigde gemiddeld 31% van de toegediende dosis.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van simeprevir was 10 tot 13 uur bij gezonde personen en 41 uur bij patiënten met een HCV-infectie die 200 mg simeprevir ontvingen.

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{max} in plasma en de *area under the* plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) stegen na meerdere toedieningen tussen 75 mg en 200 mg eenmaal daags meer dan dosisproportioneel, terwijl na herhaalde toediening accumulatie optrad. De *steady-state* werd bereikt na 7 dagen eenmaaldaagse toediening.

Speciale populaties

Ouderen (leeftijd ouder dan 65 jaar)

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van simeprevir bij patiënten ouder dan 65 jaar. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse (n = 21, leeftijd ouder dan 65 jaar) had leeftijd (18-73 jaar) geen effect van klinische betekenis op de farmacokinetiek van simeprevir bij HCV-geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met simeprevir. Er is geen dosisaanpassing van simeprevir nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De uitscheiding van simeprevir via de nieren is verwaarloosbaar. Daarom wordt niet verwacht dat nierinsufficiëntie een klinisch relevant effect heeft op de blootstelling aan simeprevir.

Vergeleken met gezonde personen met een normale nierfunctie (bepaald met de *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]-formule voor de eGFR; eGFR \geq 80 ml/min), was de gemiddelde *steady-state* AUC van simeprevir 1,62 maal hoger (90%-betrouwbaarheidsinterval: 0,73-3,6) bij personen met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR lager dan 30 ml/min). Aangezien de blootstelling verhoogd kan zijn bij HCV-geïnfecteerde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt voorzichtigheid aanbevolen bij het voorschrijven van simeprevir aan deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Aangezien simeprevir in hoge mate wordt gebonden aan plasma-eiwitten is het onwaarschijnlijk dat het in significante mate zal worden verwijderd door dialyse.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met simeprevir worden gebruikt over hun gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Simeprevir wordt primair gemetaboliseerd door de lever.

De plasmablootstelling van simeprevir bij patiënten met een HCV-infectie was ongeveer een factor 2 tot 3 hoger vergeleken met die bij gezonde personen.

Vergeleken met gezonde personen met een normale leverfunctie was de gemiddelde *steady-state* AUC van simeprevir bij personen zonder HCV-infectie met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) een factor 2,4 hoger en bij personen zonder HCV-infectie met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) een factor 5,2 hoger.

Er is geen dosisaanpassing van simeprevir nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. De veiligheid en werkzaamheid van simeprevir zijn niet vastgesteld bij HCV-geïnfecteerde patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B of C). OLYSIO is niet aanbevolen voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B of C) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met simeprevir worden gebruikt over hun gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van HCV-geïnfecteerde patiënten behandeld met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine had het geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van simeprevir.

Lichaamsgewicht

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van lichaamsgewicht of *body mass index*. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van HCV-geïnfecteerde patiënten behandeld met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine hebben deze kenmerken geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van simeprevir.

Ras

Populatiefarmacokinetische schattingen van de blootstelling aan simeprevir bij blanke en negroïde/Afro-Amerikaanse patiënten met een HCV-infectie behandeld met simeprevir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine waren vergelijkbaar.

In een fase III-studie die werd uitgevoerd in China en Zuid-Korea was de gemiddelde plasmablootstelling aan simeprevir bij Aziatische patiënten met een HCV-infectie 2,1 maal hoger dan bij niet-Aziatische patiënten in een *gepoolde* fase III-populatie uit wereldwijde studies.

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van ras.

Patiënten met een co-infectie met hiv-1

De farmacokinetische parameters van simeprevir bij patiënten met een HCV-genotype 1-infectie met of zonder gelijktijdige infectie met hiv-1 waren vergelijkbaar.

Pediatische patiënten

De farmacokinetiek van simeprevir bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij knaagdieren veroorzaakte simeprevir toxische effecten op de lever, de pancreas en het gastro-intestinale stelsel. Toediening aan dieren leidde tot blootstellingen die vergelijkbaar (bij honden) of lager (bij ratten) waren dan die waargenomen bij de mens bij de aanbevolen dosis van 150 mg eenmaal daags. Bij honden was simeprevir geassocieerd met een reversibele multifocale hepatocellulaire necrose gepaard gaande met verhogingen in ALAT, ASAT, alkalische fosfatase en/of bilirubine. Dit effect werd waargenomen bij hogere systemische blootstellingen (11 maal) dan die worden aanbevolen bij mensen bij de aanbevolen dosis van 150 mg eenmaal daags.

Simeprevir was *in vitro* zeer licht irriterend voor de ogen. *In vitro* induceerde simeprevir na blootstelling aan UVA in afwezigheid en in aanwezigheid van eiwitsupplementen een fototoxische reactie op BALB/c 3T3-fibroblasten. Simeprevir was niet irriterend voor de konijnenhuid en het is niet waarschijnlijk dat het de huid sensibiliseert.

Er waren in dierstudies geen negatieve effecten van simeprevir op vitale functies (hart, ademhaling en centraal zenuwstelsel).

Carcinogeniteit en mutageniteit

Simeprevir was niet genotoxisch in een serie *in vitro*- en *in vivo*-testen. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies met simeprevir uitgevoerd.

Reproductietoxicologie

Studies uitgevoerd bij ratten brachten bij geen van de geteste doseringen (overeenkomend met een systemische blootstelling bij ratten gelijk aan of lager dan die waargenomen bij mensen bij de aanbevolen dosis van 150 mg eenmaal daags) bevindingen van betekenis aan het licht betreffende de vruchtbaarheid, de embryo-foetale ontwikkeling of de pre- en postnatale ontwikkeling. Extra ribben en vertraagde ossificatie werden gemeld bij muizen bij blootstellingen die viermaal hoger waren dan die waargenomen bij de mens bij de aanbevolen dosis van 150 mg eenmaal daags.

Bij zwangere ratten waren de simeprevirconcentraties in de placenta, de lever van de foetus en de foetus zelf lager dan die waargenomen in bloed. Bij toediening aan lacterende ratten werd simeprevir gedetecteerd in het plasma van zogende ratten, waarschijnlijk als gevolg van uitscheiding van simeprevir via de melk.

Environmental Risk Assessment (ERA – Milieu- en effectbeoordeling)

Simeprevir is geclassificeerd als een PBT (persistente, biologisch accumulerende en toxische) stof (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Natriumlaurylsulfaat

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij silica

Croscarmellosenatrium

Lactosemonohydraat

Omhulsel van de capsule

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Zwarte drukinkt

Schellak (E904)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake polyvinylchloride/polyethyleen/polyvinylideenchloride (PVC/PE/PVDC) aluminium doordruk-blisters met 7 capsules.

Verpakkingsgrootte van 7 of 28 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/924/001 (7 capsules)

EU/1/14/924/002 (28 capsules)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OLYSIO 150 mg harde capsules
simeprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat simeprevirnatium overeenkomend met 150 mg simeprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 harde capsules
28 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Verwijderen: lees de bijsluiter.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

olysio 150 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OLYSIO 150 mg capsules
simeprevir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Ma
Di
Woe
Don
Vrij
Zat
Zon

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

OLYSIO 150 mg harde capsules simeprevir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is OLYSIO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is OLYSIO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is OLYSIO?

- OLYSIO bevat de werkzame stof 'simeprevir'. Het werkt tegen het virus dat hepatitis C-infectie veroorzaakt, 'hepatitis C-virus' (HCV) genoemd.
- OLYSIO mag niet afzonderlijk worden gebruikt. OLYSIO moet altijd worden gebruikt als onderdeel van een behandelkuur samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van een chronische hepatitis C-infectie. Het is dus belangrijk dat u ook de bijsluiters van die geneesmiddelen leest voordat u begint met het gebruik van OLYSIO. Als u nog vragen heeft over een van deze geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waarvoor wordt OLYSIO gebruikt?

OLYSIO wordt samen met andere geneesmiddelen gebruikt om een chronische (langdurige) hepatitis C-infectie te behandelen bij volwassenen.

Hoe werkt OLYSIO?

OLYSIO helpt een hepatitis C-infectie te bestrijden door te voorkomen dat HCV zich vermenigvuldigt. Bij gebruik samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van een chronische hepatitis C-infectie helpt OLYSIO om HCV uit uw lichaam te krijgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Neem OLYSIO niet in als dit op u van toepassing is. Als u dat niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u OLYSIO gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker over al uw medische aandoeningen voordat u dit middel gebruikt, in het bijzonder als:

- u hepatitis C heeft die niet van het 'genotype 1' of 'genotype 4' is
- u ooit geneesmiddelen heeft genomen voor de behandeling van hepatitis C
- u naast hepatitis C nog een ander probleem aan de lever heeft
- u een hepatitis B-infectie heeft
- u een orgaantransplantatie heeft gehad of gaat krijgen.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u OLYSIO gaat gebruiken.

OLYSIO combinatiebehandeling met sofosbuvir kan een vertraging van de hartslag (puls) tot gevolg hebben samen met andere symptomen wanneer deze combinatie wordt ingenomen met amiodaron, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om een onregelmatige hartslag te behandelen.

- Vertel het uw arts als een van de volgende zaken van toepassing is:
 - u gebruikt momenteel of heeft tijdens de afgelopen maanden het geneesmiddel amiodaron gebruikt. (Uw arts kan alternatieve behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel heeft gebruikt.)
 - u gebruikt andere geneesmiddelen voor de behandeling van een onregelmatige hartslag of hoge bloeddruk.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u OLYSIO inneemt met sofosbuvir en een geneesmiddel voor hartproblemen, en u tijdens de behandeling het volgende ervaart:
 - kortademigheid
 - licht gevoel in het hoofd
 - hartkloppingen
 - flauwvallen.

Gevoeligheid voor zonlicht

Als u OLYSIO gebruikt, kunt u gevoeliger worden voor zonlicht (fotosensibiliteit) (zie rubriek 4 voor informatie over bijwerkingen).

Zorg voor goede bescherming tegen de zon tijdens uw behandeling met OLYSIO (zoals een zonnehoed, zonnebril en zonnebrandcrème). Vermijd vooral intensieve of langdurige blootstelling aan zonlicht (ook aan zonnebanken).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u een overgevoeligheidsreactie voor zonlicht (fotosensitiviteitsreactie) krijgt tijdens de behandeling.

Huiduitslag

U kunt huiduitslag krijgen tijdens de behandeling met OLYSIO. De huiduitslag kan ernstig worden. Als bij u huiduitslag optreedt tijdens de behandeling raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken alvorens de behandeling te beginnen en regelmatig tijdens uw behandeling. Dit bloedonderzoek helpt uw arts

- om te controleren of de behandeling bij u helpt
- om uw leverfunctie te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

OLYSIO mag niet worden gebruikt door kinderen of jongeren tot 18 jaar omdat het bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast OLYSIO nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat is omdat OLYSIO en andere middelen elkaar kunnen beïnvloeden.

Zeg het uw arts of apotheker in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

Geneesmiddel (werkzame stof)	Doel van het geneesmiddel
digoxine, disopyramide, flecaïnide, mexiletine, propafenon of kinidine (indien via de mond ingenomen) of amiodaron	voor behandeling van onregelmatige hartslag
claritromycine, erytromycine (indien via de mond ingenomen of via injectie gegeven) of telitromycine	voor behandeling van bacteriële infecties
warfarine	ter voorkoming van bloedstolsels
carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne	ter voorkoming van epileptische aanvallen
astemizol of terfenadine	voor behandeling van allergieën
itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol of voriconazol (indien via de mond ingenomen of via injectie gegeven)	voor behandeling van schimmelinfecties
rifabutine, rifampicine of rifapentine	voor behandeling van infecties zoals tuberculose
amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine of verapamil (indien via de mond ingenomen)	om de bloeddruk te verlagen
dexamethason (via een injectie gegeven of ingenomen via de mond)	voor behandeling van astma of ontsteking en auto-immuunziekten
cisapride	voor behandeling van maagproblemen
mariadistel (een kruidenmiddel)	voor leverproblemen
sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i> , een kruidenmiddel)	voor angst of depressie
ledipasvir	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
cobicistat	om de hoeveelheid in het bloed van bepaalde geneesmiddelen voor behandeling van hiv-infecties te verhogen
atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir of tipranavir	voor behandeling van hiv-infectie
atorvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine of simvastatine	om het cholesterol in het bloed te verlagen
ciclosporine, sirolimus of tacrolimus	om de afweerreactie te verlagen of om afstoting van een getransplanteerd orgaan te voorkomen
sildenafil of tadalafil	voor behandeling van ‘pulmonale arteriële hypertensie’
midazolam of triazolam (via de mond ingenomen)	om u beter te laten slapen of om angst te verminderen

Als u een van bovenstaande middelen gebruikt (of als u dat niet zeker weet), raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u OLYSIO gaat gebruiken.

Vertel het uw arts bovendien als u een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag of hoge bloeddruk.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangere vrouwen dienen OLYSIO niet te gebruiken tenzij dit specifiek door de arts wordt voorgeschreven.

Lees de bijsluiters van ribavirine voor informatie over zwangerschap als OLYSIO samen met ribavirine wordt gebruikt. Ribavirine kan schade toebrengen aan uw ongeboren baby.

- Bent u een vrouw? Dan **mag u niet zwanger raken tijdens de behandeling en tot enkele maanden daarna.**
- Bent u een man? Dan **mag uw vrouwelijke partner niet zwanger raken tijdens uw behandeling en tot enkele maanden daarna.**

Als zwangerschap tijdens deze periode optreedt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Anticonceptie

Vrouwen moeten goed werkzame anticonceptie maatregelen toepassen tijdens de behandeling met OLYSIO.

Lees de bijsluiters van ribavirine voor informatie over anticonceptie-vereisten als OLYSIO samen met ribavirine wordt gebruikt. U en uw partner moeten goed werkzame anticonceptie maatregelen toepassen tijdens de behandeling en tot enkele maanden daarna.

Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft, raadpleeg dan uw arts voordat u OLYSIO gaat gebruiken. Dit is belangrijk omdat het niet bekend is of simeprevir in de moedermelk terecht kan komen. Uw arts zal u adviseren om met borstvoeding te stoppen of om te stoppen met OLYSIO zo lang u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Combinatiebehandeling met OLYSIO samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van uw chronische hepatitis C-infectie kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen machines als u zich licht in het hoofd voelt of problemen heeft met zien. Zie ook de bijsluiters van deze andere geneesmiddelen voor informatie over de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

OLYSIO bevat lactose

OLYSIO bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U moet OLYSIO als onderdeel van een behandelkuur gebruiken samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van uw chronische hepatitis C-infectie. Een kuur van OLYSIO duurt ofwel 12 weken ofwel 24 weken, maar het kan zijn dat u de andere geneesmiddelen langer moet gebruiken, in overeenstemming met de instructies van uw arts. Lees de bijsluiters van deze geneesmiddelen voor de dosering en aanwijzingen over hoe u ze moet gebruiken.

Instructies voor juist gebruik

- De aanbevolen dosering van OLYSIO is één capsule (150 milligram) eenmaal per dag.
- De dagen van de week staan op de doordrukstrip gedrukt - dit kan u helpen te herinneren uw capsule in te nemen.
- Probeer OLYSIO elke dag op dezelfde tijd in te nemen.
- Neem OLYSIO altijd met voedsel in. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Neem dit middel in via de mond.
- Slik de capsule in zijn geheel door.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel OLYSIO heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als het langer dan 12 uur duurt voordat u de volgende dosis moet innemen, neem de overgeslagen dosis dan zo snel mogelijk, met voedsel. Ga dan door met het gebruik van OLYSIO op het normale geplande tijdstip.
- Als het minder dan 12 uur duurt voordat u de volgende dosis moet innemen, sla de gemiste dosis dan over. Ga dan door met het gebruik van OLYSIO op het normale geplande tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u niet zeker weet wat u moet doen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van OLYSIO, tenzij uw arts u zegt dit te doen. Stopt u toch dan kan het zijn dat uw geneesmiddel niet goed werkt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met **OLYSIO** bij gebruik **in combinatie met sofosbuvir**:

Vaak: kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen:

- jeukende huid
- huiduitslag*
- obstipatie
- overgevoeligheid voor zonlicht (fotosensibiliteit)
- verhoogde hoeveelheid ‘bilirubine’ in uw bloed (bilirubine is een kleurstof die gemaakt wordt door de lever).

* Huiduitslag kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen (zeer vaak) als OLYSIO wordt gebruikt in combinatie met sofosbuvir gedurende 24 weken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met **OLYSIO** bij gebruik **in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine**:

Zeer vaak: kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen:

- misselijkheid (nausea)
- jeukende huid
- huiduitslag
- kortademig zijn.

Vaak: kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen:

- verhoogde hoeveelheid ‘bilirubine’ in uw bloed (bilirubine is een kleurstof die gemaakt wordt door de lever)*
- overgevoeligheid voor zonlicht (fotosensibiliteit)
- obstipatie.

* In een klinische studie bij Aziatische patiënten uit China en Zuid-Korea werd een verhoogde hoeveelheid ‘bilirubine’ in het bloed gemeld bij meer dan 1 op de 10 mensen (zeer vaak).

Zie de bijsluiters van de andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van uw hepatitis C-infectie voor de bijwerkingen die gemeld zijn voor deze geneesmiddelen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is simeprevir. Elke capsule bevat simeprevirnatrium, in een hoeveelheid die overeenkomt met 150 milligram simeprevir.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij silica, croscarmellose natrium, lactosmonohydraat, gelatine, titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en schellak (E904).

Hoe ziet OLYSIO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De harde capsules zijn wit, met daarop 'TMC435 150' gedrukt in zwarte inkt.

OLYSIO wordt geleverd in doordrukstrips met 7 capsules. De dagen van de week staan op de strip gedrukt.

OLYSIO is verkrijgbaar in verpakkingen met 7 capsules (1 strip) of 28 capsules (4 strips).

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
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. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).