

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OLYSIO® 150 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Simeprevir-Natrium entsprechend 150 mg Simeprevir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 78,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Weißer Gelatinekapsel mit einer Länge von ca. 22 mm und dem Aufdruck „TMC435 150“ in schwarzer Tinte.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Für die Hepatitis-C-Virus (HCV)-genotypspezifische Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit OLYSIO soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der CHC eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Es wird empfohlen, einmal täglich eine Kapsel OLYSIO 150 mg über einen Zeitraum von 12 Wochen jeweils zusammen mit Nahrung einzunehmen.

OLYSIO darf nicht als Monotherapie, sondern muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung der CHC vorgesehen sind, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn eine Kombinationstherapie mit OLYSIO und Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1a-Patienten erwogen wird, sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen von Viren mit NS3 Q80K-Polymorphismus getestet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel (im Folgenden Fachinformationen genannt) für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel sind zu beachten.

Die für die Kombinationstherapie mit OLYSIO empfohlenen Arzneimittel und die Behandlungsdauer sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Für die auf den HCV-RNA-Konzentrationen in Woche 4, 12 und 24 basierenden Abbruchregeln für Patienten, die eine Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten, siehe Tabelle 2 auf Seite 2.

### Therapieabbruch bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der OLYSIO-Therapie

#### Bei Anwendung mit Sofosbuvir

Für die Kombination von OLYSIO mit Sofosbuvir sind keine virologischen Abbruchregeln der Behandlung etabliert.

### Bei Anwendung mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Da es unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen unter der Behandlung ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR) erreichen, wird bei diesen Patienten ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Die Bestimmungsgrenzen der HCV-RNA-Konzentrationen, die zu einem Behandlungsabbruch führten (d.h. die Abbruchkriterien) sind in Tabelle 2 auf Seite 2 dargestellt.

**Tabelle 1: Empfohlene Arzneimittel und Therapiedauer im Rahmen der Kombinations-therapie mit OLYSIO**

Patientengruppe	Behandlung	Dauer
Therapienaive Patienten, vorherige Relapser <sup>1</sup> und vorherige Non-Responder <sup>2</sup> (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4, mit oder ohne Zirrhose, mit oder ohne HIV-Koinfektion	OLYSIO + Sofosbuvir (+/- Ribavirin) <sup>3</sup>	12 Wochen <sup>4</sup> (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)
Therapienaive Patienten und vorherige Relapser <sup>1</sup> mit HCV-Genotyp 1 oder 4		
mit oder ohne Zirrhose und ohne HIV-Koinfektion ohne Zirrhose aber mit HIV-Koinfektion	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin <sup>5</sup>	24 Wochen <sup>6</sup> Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
mit Zirrhose und mit HIV-Koinfektion	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin <sup>5</sup>	48 Wochen <sup>6</sup> Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Vorherige Non-Responder <sup>2</sup> (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4, mit oder ohne Zirrhose, mit oder ohne HIV-Koinfektion	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin <sup>5</sup>	48 Wochen <sup>6</sup> Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

<sup>1</sup> Relapse nach vorheriger Therapie mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert), mit oder ohne Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).

<sup>2</sup> Zu Non-Response nach vorheriger Behandlung mit Interferon (pegyliert oder nicht pegyliert), mit oder ohne Ribavirin, siehe Abschnitt 5.1.

<sup>3</sup> Basierend auf einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten kann Ribavirin hinzugefügt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer mit OLYSIO zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) (bis zu 24 Wochen) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

<sup>4</sup> Für die Kombination von OLYSIO und Sofosbuvir sind keine Abbruchregeln etabliert.

<sup>5</sup> Wird eine Kombinationstherapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a erwogen, soll vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf einen NS3-Q80K-Polymorphismus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>6</sup> Empfohlene Behandlungsdauer unter der Voraussetzung, dass der Patient keine der Abbruchregeln (siehe Tabelle 2 auf Seite 2) erfüllt.

**Tabelle 2: Abbruchregeln bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin**

HCV-RNA	Vorgehen
Behandlungswoche 4: $\geq 25$ I.E./ml	OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen
Behandlungswoche 12: $\geq 25$ I.E./ml <sup>1</sup>	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen (die Behandlung mit OLYSIO ist in Woche 12 abgeschlossen)
Behandlungswoche 24: $\geq 25$ I.E./ml <sup>1</sup>	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen

<sup>1</sup> Vor Absetzen der HCV-Behandlung wird eine erneute Bestimmung der HCV-RNA empfohlen, falls eine HCV-RNA von  $\geq 25$  I.E./ml nach vorher nicht nachweisbarer HCV-RNA vorliegt.

#### **Dosisanpassung oder Unterbrechung der OLYSIO-Behandlung**

Um einem Therapieversagen vorzubeugen, darf weder die Dosis von OLYSIO reduziert noch die Behandlung mit OLYSIO unterbrochen werden. Bei Abbruch der Behandlung mit OLYSIO wegen Nebenwirkungen oder inadäquatem virologischem Ansprechen, darf die Behandlung mit OLYSIO nicht wieder aufgenommen werden.

#### **Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit Arzneimitteln, die in Kombination mit OLYSIO zur Therapie der CHC angewendet werden**

Falls Nebenwirkungen, möglicherweise verursacht durch Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit diesem oder diesen Arzneimittel(n) erfordern, sind die Anweisungen in der Fachinformation für das betreffende Arzneimittel zu beachten.

Falls die anderen Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, aus irgendeinem Grund dauerhaft abgesetzt werden, muss auch OLYSIO abgesetzt werden. Wenn Ribavirin der Kombination von OLYSIO und Sofosbuvir hinzugefügt wurde und Ribavirin abgesetzt werden muss, kann in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir alleine fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1).

#### **Vergessene Einnahme**

Wurde eine Einnahme von OLYSIO innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO sobald wie möglich zusammen mit Nahrung einnehmen. Die nächste Dosis von OLYSIO ist dann zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.

Wurde die Einnahme von OLYSIO für mehr als 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO nicht mehr einnehmen, sondern die nächste Dosis von OLYSIO zusammen mit Nahrung zum nächsten üblichen Zeitpunkt einnehmen.

#### **Besondere Patientengruppen**

##### **Ältere Patienten (über 65 Jahre)**

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten über 65 Jahre und keine Daten hierzu bei Patienten über 75 Jahre vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### **Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosis-

anpassung von OLYSIO erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung wurden erhöhte Simeprevir-Expositionen beobachtet. OLYSIO wurde bei Patienten mit HCV-Infektion und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) oder mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, nicht untersucht. Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Exposition nicht auszuschließen ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten (siehe Abschnitt 5.2). Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind auch die Fachinformationen für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel zu beachten.

##### **Leberfunktionsstörung**

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist die Simeprevir-Exposition deutlich erhöht. Für diese Patienten kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Da die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei der Anwendung von OLYSIO geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh-Klasse B oder C) sind die Fachinformationen für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel zu beachten.

##### **Ethnische Zugehörigkeit**

Eine Dosisanpassung aufgrund einer ethnischen Zugehörigkeit ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### **HCV/HIV-1(humanes Immundefizienzvirus Typ 1)-Koinfektion**

Bei Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin: HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten sollten, unabhängig von vorausgegangenen HCV-Behandlungen, wie diejenigen mit nur alleiniger HCV-Infektion behandelt werden. Eine Ausnahme sind koinfizierte Patienten mit Zirrhose. Diese sollten

nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin eine 36-wöchige Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten (insgesamte Therapiedauer von 48 Wochen).

Bezüglich relevanter Wechselwirkungen mit antiretroviralen Wirkstoffen sind die Abschnitte 4.4 und 4.5 zu beachten.

##### **Art der Anwendung**

OLYSIO muss einmal täglich zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapsel ist im Ganzen zu schlucken.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Allgemeines**

Die Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei Patienten mit den HCV-Genotypen 2, 3, 5 oder 6 nicht untersucht. OLYSIO sollte deshalb nicht bei diesen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

OLYSIO darf nicht als Monotherapie, sondern muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung der CHC vorgesehen sind, verordnet werden.

Vor Beginn einer Therapie sind die Fachinformationen der gemeinsam mit OLYSIO verordneten Arzneimittel zu beachten. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für diese Arzneimittel gelten auch bei ihrer Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Klinische Daten zur Anwendung von OLYSIO bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit einem HCV-NS3-4A-Proteaseinhibitor liegen nicht vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

##### **Hepatische Dekompensation und Leberversagen**

Es wurden nach Markteinführung bei Patienten, die mit OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin und in Kombination mit Sofosbuvir behandelt wurden, Fälle von hepatischer Dekompensation und Leberversagen, einschließlich Todesfälle, berichtet. Obwohl eine Kausalität vor dem Hintergrund einer fortgeschrittenen Lebererkrankung schwer zu ermitteln ist, kann ein potentielles Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb sollte bei Patienten mit einem hohen Risiko für hepatische Dekompensation oder Leberversagen die Leberfunktion vor und falls klinisch angezeigt, während der OLYSIO-Kombinationstherapie überwacht werden.

##### **Schwere Bradykardie und Herzblock**

Fälle von Bradykardie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir und Amiodaron beobachtet. Der Mechanismus ist nicht bekannt.

Die Fälle sind potentiell lebensbedrohlich, weshalb Amiodaron bei Patienten unter einer Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir nur angewendet werden sollte, wenn andere antiarrhythmische Be-

handlungen nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Sollte die gemeinsame Anwendung mit Amiodaron als notwendig erachtet werden, wird empfohlen, die Patienten zu Beginn der Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir engmaschig zu überwachen. Patienten mit einem hohen Risiko für Bradyarrhythmie sollten kontinuierlich für 48 Stunden in einer angemessenen klinischen Umgebung überwacht werden. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von Amiodaron sollte auch bei Patienten, die Amiodaron innerhalb der letzten Monate abgesetzt haben und bei denen eine Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir begonnen werden soll, eine angemessene Überwachung erfolgen.

Alle Patienten, die eine Kombinationsbehandlung mit OLYSIO und Sofosbuvir in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne andere Arzneimittel, die die Herzfrequenz herabsetzen, erhalten, müssen vor den Symptomen der Bradykardie und des Herzblocks gewarnt werden. Sie müssen angewiesen werden, bei deren Auftreten dringend ärztlichen Rat einzuholen.

#### Anwendung von Simeprevir bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a mit NS3-Q80K-Polymorphismus bei Therapiebeginn deutlich geringer als bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a ohne Q80K-Polymorphismus (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird ein Screening auf Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a dringend empfohlen, wenn eine Therapie mit OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin geplant wird. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und nachgewiesenem Q80K-Polymorphismus oder Nichtdurchführbarkeit des Screenings ist eine Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen. Aufgrund limitierter Daten kann noch nicht beurteilt werden, ob ein Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a die Wirksamkeit von Simeprevir reduziert, wenn OLYSIO in Kombination mit anderen direkt wirkenden antiviralen HCV-Arzneimitteln verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1). Bis zum Vorliegen konfirmatorischer Daten soll bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und geplanter Behandlung mit OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir eine Untersuchung zum Ausschluss eines Q80K-Polymorphismus in Betracht gezogen werden.

#### Interferonfreie Therapie

Das optimale Schema und die optimale Behandlungsdauer für interferonfreie Therapieschemata sind bisher nicht etabliert worden.

#### Gemeinsame Anwendung mit anderen direkt wirkenden antiviralen HCV-Arzneimitteln

OLYSIO sollte nur zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß den verfügbaren Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Daten zu einer gemeinsamen Anwendung von OLYSIO mit Telaprevir oder Boceprevir liegen nicht vor. Da bei diesen HCV-Proteaseinhibitoren mit einer Kreuzresistenz gerechnet werden muss, wird eine

gemeinsame Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In klinischen Studien waren bei Patienten, die auf Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin randomisiert waren, die SVR12-Raten numerisch niedriger und viraler Durchbruch sowie viraler Relapse häufiger als bei Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Schwangerschaft und Kontrazeption

OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Die Gegenanzeigen und Warnhinweise bezüglich Schwangerschaft und Kontrazeption für die gemeinsam angewendeten Arzneimittel gelten auch für ihre Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Ribavirin kann Fehlbildungen bis hin zum Tod des Fetus verursachen. Daher muss äußerst sorgfältig darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Photosensitivität

Photosensitivitätsreaktionen wurden bei Kombinationsbehandlung mit OLYSIO beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollen auf das Risiko von Photosensitivitätsreaktionen und die Bedeutung der Anwendung geeigneter Sonnenschutzmaßnahmen während der Behandlung mit OLYSIO hingewiesen werden. Übermäßige Sonnenlichtexposition und die Benutzung von Bräunungsgeräten sollten während der Behandlung mit OLYSIO vermieden werden. Bei Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten bis zum Abklingen der Reaktionen überwacht werden.

#### Hautausschlag

Hautausschlag wurde bei Kombinationsbehandlungen mit OLYSIO beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Hautausschlag sollten auf eine mögliche Progression hin überwacht werden, einschließlich auf Anzeichen einer Schleimhautbeteiligung oder auf systemische Symptome. Bei schwerem Hautausschlag müssen OLYSIO und andere gemeinsam verabreichte Arzneimittel zur Behandlung der CHC abgesetzt und die Patienten bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist die Simeprevir-Plasma-Exposition deutlich erhöht. Da die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) bzw. bei Dekompensation nicht

untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Laboruntersuchungen während der Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

Die HCV-RNA-Konzentrationen sollten in Woche 4 und 12 sowie bei klinischer Indikation kontrolliert werden (siehe auch Leitlinien zur Behandlungsdauer und Abbruchregeln, Abschnitt 4.2). Zur Bestimmung der HCV-RNA-Konzentrationen während der Behandlung wird der Einsatz eines empfindlichen quantitativen HCV-RNA-Assays empfohlen.

Bezüglich erforderlicher Laboruntersuchungen vor Beginn, während und nach der Behandlung einschließlich Hämatologie, Biochemie (einschließlich Leberenzymen und Bilirubin) und erforderlicher Schwangerschaftstests sind die Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin zu beachten.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) mäßig oder stark induzieren oder hemmen, wird nicht empfohlen, da dies zu signifikant niedrigeren oder höheren Simeprevir-Expositionen führen könnte. Bezüglich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ist Abschnitt 4.5 zu beachten.

#### Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO zur Behandlung der HCV-Infektion bei HBV-koinfizierten Patienten wurden nicht untersucht.

#### Patienten nach Organtransplantation

Basierend auf den Interimsdaten einer laufenden Phase-II-Studie mit HCV-infizierten, lebertransplantierten Patienten, wird eine gemeinsame Anwendung von OLYSIO und Ciclosporin nicht empfohlen, weil dies zu einer signifikant höheren Simeprevir-Exposition führt (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstiger Bestandteil der OLYSIO-Kapseln

OLYSIO-Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Arzneimittel, die die Simeprevir-Verfügbarkeit beeinflussen

Das hauptsächlich an der Biotransformation von Simeprevir beteiligte Enzym ist CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Über CYP3A4 können klinisch relevante Effekte durch andere Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Simeprevir auftreten. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöhen, während die gemeinsame Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant reduzieren und zum Verlust der Wirksamkeit führen kann (siehe



# OLYSIO® 150 mg Hartkapseln

Tabelle 3). Deshalb wird die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die CYP3A4 mäßig oder stark induzieren oder hemmen, nicht empfohlen. Die Aufnahme von Simeprevir in die Leberzelle wird durch OATP1B1/3 vermittelt. OATP1B1/3-Inhibitoren wie Eltrombopag oder Gemfibrozil können zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Simeprevir führen.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Simeprevir beeinflusst werden  
Simeprevir bewirkt eine leichte Hemmung der CYP1A2- und der intestinalen CYP3A4-

Aktivität, während es die hepatische CYP3A4-Aktivität nicht beeinflusst. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann die Plasmakonzentrationen solcher Arzneimittel erhöhen (siehe Tabelle 3). Simeprevir hat *in vivo* keinen Einfluss auf CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Simeprevir hemmt die OATP1B1/3-, P-gp- und BCRP-Transporter. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Arzneimitteln, die Substrate der OATP1B1/3-, P-gp- und BCRP-Transporter sind, kann zu einem Anstieg der Plasma-

konzentrationen solcher Arzneimittel führen (siehe Tabelle 3).

## Wechselwirkungstabelle

Nachgewiesene und auf theoretischer Basis ermittelte Wechselwirkungen zwischen Simeprevir und ausgewählten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 auf Seite 4 aufgelistet (angegeben sind die 90 %-Konfidenzintervalle (90 %-KI) der Verhältnisse der Kleinstquadrat-Mittelwerte (*least square mean ratios*), Anstieg ist als „↑“, Abnahme als „↓“, keine Änderung als „↔“ dargestellt). Sofern nicht anders angegeben, wurden die Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit

**Tabelle 3: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dosisempfehlung**

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen <i>Least Square Mean Ratios</i> (90 %-KI)	Empfehlung für die gemeinsame Anwendung
<b>ANALEPTIKUM</b>		
Coffein 150 mg	Coffein AUC 1,26 (1,21–1,32) ↑ Coffein $C_{max}$ 1,12 (1,06–1,19) ↔ Coffein $C_{min}$ nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,25 mg	Digoxin AUC 1,39 (1,16–1,67) ↑ Digoxin $C_{max}$ 1,31 (1,14–1,51) ↑ Digoxin $C_{min}$ nicht untersucht (Hemmung des P-gp-Transporters)	Die Digoxin-Spiegel sollten überwacht werden und Grundlage für die Anpassung der Digoxin-Dosis sein, um die gewünschte klinische Wirkung zu erreichen.
Amiodaron	Nicht untersucht. Bei oraler Anwendung von Amiodaron sind geringe Anstiege der Amiodaron-Konzentrationen zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms) Infolge der Hemmung von CYP3A4 durch Amiodaron kann es zu einem geringfügigen Anstieg der Simeprevir-Konzentrationen kommen.	<b>Behandlungsschema ohne Sofosbuvir:</b> Vorsicht ist geboten und bei oraler Anwendung werden ein therapeutisches Drug-Monitoring für Amiodaron und/oder ein klinisches Monitoring (EKG usw.) empfohlen. <b>Behandlungsschema mit Sofosbuvir:</b> Anwendung nur, wenn keine Alternative möglich ist. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, wenn dieses Arzneimittel mit OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Geringe Anstiege der Konzentrationen dieser Antiarrhythmika sind zu erwarten, wenn diese Arzneimittel oral angewendet werden. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Bei gemeinsamer Anwendung mit diesen Antiarrhythmika ist Vorsicht geboten, und bei oraler Anwendung werden ein therapeutisches Drug-Monitoring und/oder ein klinisches Monitoring (EKG usw.) empfohlen.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin 10 mg	S-Warfarin AUC 1,04 (1,00–1,07) ↔ S-Warfarin $C_{max}$ 1,00 (0,94–1,06) ↔ S-Warfarin $C_{min}$ nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wird jedoch empfohlen, den INR ( <i>international normalised ratio</i> )-Wert zu kontrollieren.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke CYP3A4-Induktion)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit diesen Antiepileptika anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Escitalopram 10 mg einmal täglich	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) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>ANTIHISTAMINIKA</b>		
Astemizol Terfenadin	Nicht untersucht. Astemizol und Terfenadin können Herzrhythmusstörungen auslösen. Geringe Konzentrationsanstiege dieser Antihistaminika sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Astemizol oder Terfenadin anzuwenden.
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antibiotika – Makrolide (systemische Anwendung)</b>		
Azithromycin	Nicht untersucht. Aufgrund des Eliminationsweges von Azithromycin sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und Simeprevir zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen <i>Least Square Mean Ratios (90 %-KI)</i>	Empfehlung für die gemeinsame Anwendung
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antibiotika – Makrolide (systemische Anwendung)</b>		
Erythromycin 500 mg dreimal täglich	Erythromycin AUC 1,90 (1,53–2,36) ↑ Erythromycin C <sub>max</sub> 1,59 (1,23–2,05) ↑ Erythromycin C <sub>min</sub> 3,08 (2,54–3,73) ↑ Simeprevir AUC 7,47 (6,41–8,70) ↑ Simeprevir C <sub>max</sub> 4,53 (3,91–5,25) ↑ Simeprevir C <sub>min</sub> 12,74 (10,19–15,93) ↑ (Hemmung des CYP3A4-Enzyms und des P-gp-Transporters sowohl durch Erythromycin als auch durch Simeprevir)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Erythromycin anzuwenden.
Clarithromycin Telithromycin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Clarithromycin oder Telithromycin anzuwenden.
<b>Antimykotika (systemische Anwendung)</b>		
Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol	Nicht untersucht. Signifikante Anstiege der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Itraconazol, Ketoconazol oder Posaconazol anzuwenden.
Fluconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Signifikante Anstiege der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (leichte bis mäßige Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Fluconazol oder Voriconazol anzuwenden.
<b>Substanzen gegen Mykobakterien</b>		
Bedaquilin	Nicht untersucht. Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Rifampicin <sup>1</sup> 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC 1,00 (0,93–1,08) ↔ Rifampicin C <sub>max</sub> 0,92 (0,80–1,07) ↔ Rifampicin C <sub>min</sub> nicht untersucht 25-Desacetyl-Rifampicin AUC 1,24 (1,13–1,36) ↑ 25-Desacetyl-Rifampicin C <sub>max</sub> 1,08 (0,98–1,19) ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin C <sub>min</sub> nicht untersucht Simeprevir AUC 0,52 (0,41–0,67) ↓ Simeprevir C <sub>max</sub> 1,31 (1,03–1,66) ↑ Simeprevir C <sub>min</sub> 0,08 (0,06–0,11) ↓ (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Rifampicin anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
Rifabutin Rifapentin	Nicht untersucht. Signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Rifabutin oder Rifapentin anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
<b>ANTITUSSIVA</b>		
Dextromethorphan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87–1,35) ↑ DXM C <sub>max</sub> 1,21 (0,93–1,57) ↑ DXM C <sub>min</sub> nicht untersucht Dextrophan AUC 1,09 (1,03–1,15) ↔ Dextrophan C <sub>max</sub> 1,03 (0,93–1,15) ↔ Dextrophan C <sub>min</sub> nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>CALCIUMKANALBLOCKER (orale Anwendung)</b>		
Amlodipin Bepridil Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von oral angewendeten Calciumkanalblockern sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms und des P-gp-Transporters)  Aufgrund der leichten Hemmung von CYP3A4 durch Amlodipin bzw. der mäßigen Hemmung von CYP3A4 durch Diltiazem und Verapamil können erhöhte Simeprevir-Konzentrationen auftreten.	Vorsicht ist geboten, und bei oraler Anwendung dieser Calciumkanalblocker wird eine klinische Überwachung der Patienten empfohlen.
<b>GLUCOCORTICOIDE</b>		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Verminderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (mäßige Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Dexamethason anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
Budesonid Fluticason Methylprednisolon Prednison	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

## OLYSIO® 150 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen <i>Least Square Mean Ratios</i> (90 %-KI)	Empfehlung für die gemeinsame Anwendung
<b>GASTROINTESTINALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>Antazida</b>		
Aluminium- oder Magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten</b>		
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Prokinetika</b>		
Cisaprid	Nicht untersucht. Cisaprid kann Herzrhythmusstörungen verursachen. Erhöhte Konzentrationen von Cisaprid sind möglich. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Cisaprid anzuwenden.
<b>Protonenpumpenhemmer</b>		
Omeprazol 40 mg	Omeprazol AUC 1,21 (1,00–1,46) ↑ Omeprazol C <sub>max</sub> 1,14 (0,93–1,39) ↑ Omeprazol C <sub>min</sub> nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>HCV-ARZNEIMITTEL</b>		
<b>Antiviral</b>		
Daclatasvir 60 mg einmal täglich	Daclatasvir AUC 1,96 (1,84–2,10) ↑ Daclatasvir C <sub>max</sub> 1,50 (1,39–1,62) ↑ Daclatasvir C <sub>min</sub> 2,68 (2,42–2,98) ↑ Simeprevir AUC 1,44 (1,32–1,56) ↑ Simeprevir C <sub>max</sub> 1,39 (1,27–1,52) ↑ Simeprevir C <sub>min</sub> 1,49 (1,33–1,67) ↑	Es ist keine Dosisanpassung von Daclatasvir oder OLYSIO erforderlich.
Ledipasvir 30 mg einmal täglich	Ledipasvir AUC 1,92 (1,77–2,07) ↑ Ledipasvir C <sub>max</sub> 1,81 (1,69–2,94) ↑ Ledipasvir C <sub>min</sub> nicht untersucht Simeprevir AUC 2,69 (2,44–2,96) ↑ Simeprevir C <sub>max</sub> 2,61 (2,34–2,86) ↑ Simeprevir C <sub>min</sub> nicht untersucht	Wenn Simeprevir zusammen mit Ledipasvir angewendet wird, sind die Ledipasvir- und Simeprevir-Konzentrationen erhöht. Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen.
Sofosbuvir <sup>2</sup> 400 mg einmal täglich	Sofosbuvir AUC 3,16 (2,25–4,44) ↑ Sofosbuvir C <sub>max</sub> 1,91 (1,26–2,90) ↑ Sofosbuvir C <sub>min</sub> nicht untersucht GS-331007 AUC 1,09 (0,87–1,37) ↔ GS-331007 C <sub>max</sub> 0,69 (0,52–0,93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> nicht untersucht Simeprevir AUC 0,94 (0,67–1,33) ↔ Simeprevir C <sub>max</sub> 0,96 (0,71–1,30) ↔ Simeprevir C <sub>min</sub> nicht untersucht	Der in der pharmakokinetischen Teilstudie beobachtete Anstieg der Sofosbuvir-Verfügbarkeit ist klinisch nicht relevant.
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>		
Mariendistel ( <i>Silybum marianum</i> )	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Mariendistelpräparaten anzuwenden.
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Arzneimitteln anzuwenden, die Johanniskraut enthalten, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
<b>HIV-ARZNEIMITTEL</b>		
<b>Antiretroviral – CCR5-Antagonist</b>		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Wenn OLYSIO zusammen mit Maraviroc angewendet wird, ist bei keinem der beiden Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen <i>Least Square Mean Ratios (90 %-KI)</i>	Empfehlung für die gemeinsame Anwendung
<b>HIV-ARZNEIMITTEL</b>		
<b>Antiretroviral – Integraseinhibitor</b>		
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	Raltegravir AUC 1,08 (0,85 – 1,38) ↑ Raltegravir C <sub>max</sub> 1,03 (0,78 – 1,36) ↔ Raltegravir C <sub>min</sub> 1,14 (0,97 – 1,36) ↑ Simeprevir AUC 0,89 (0,81 – 0,98) ↔ Simeprevir C <sub>max</sub> 0,93 (0,85 – 1,02) ↔ Simeprevir C <sub>min</sub> 0,86 (0,75 – 0,98) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Dolutegravir	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Antiretroviral – Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NNRTIs)</b>		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC 0,90 (0,85 – 0,95) ↔ Efavirenz C <sub>max</sub> 0,97 (0,89 – 1,06) ↔ Efavirenz C <sub>min</sub> 0,87 (0,81 – 0,93) ↔ Simeprevir AUC 0,29 (0,26 – 0,33) ↓ Simeprevir C <sub>max</sub> 0,49 (0,44 – 0,54) ↓ Simeprevir C <sub>min</sub> 0,09 (0,08 – 0,12) ↓ (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Efavirenz anzuwenden, da eine gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen könnte.
Rilpivirin 25 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC 1,12 (1,05 – 1,19) ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> 1,04 (0,95 – 1,13) ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> 1,25 (1,16 – 1,35) ↑ Simeprevir AUC 1,06 (0,94 – 1,19) ↔ Simeprevir C <sub>max</sub> 1,10 (0,97 – 1,26) ↑ Simeprevir C <sub>min</sub> 0,96 (0,83 – 1,11) ↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere NNRTIs (Delavirdin, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht. Veränderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (CYP3A4-Enzyminduktion [Etravirin oder Nevirapin] oder -hemmung [Delavirdin])	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Delavirdin, Etravirin oder Nevirapin anzuwenden.
<b>Antiretroviral – Nukleosidale- oder Nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (N(t)RTIs)</b>		
Tenofovir-Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich	Tenofovir AUC 1,18 (1,13 – 1,24) ↔ Tenofovir C <sub>max</sub> 1,19 (1,10 – 1,30) ↑ Tenofovir C <sub>min</sub> 1,24 (1,15 – 1,33) ↑ Simeprevir AUC 0,86 (0,76 – 0,98) ↓ Simeprevir C <sub>max</sub> 0,85 (0,73 – 0,99) ↓ Simeprevir C <sub>min</sub> 0,93 (0,78 – 1,11) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere NRTIs (Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin)	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Antiretroviral – Proteaseinhibitoren (PIs)</b>		
Darunavir/Ritonavir <sup>3</sup> 800/100 mg einmal täglich	Darunavir AUC 1,18 (1,11 – 1,25) ↑ Darunavir C <sub>max</sub> 1,04 (0,99 – 1,10) ↔ Darunavir C <sub>min</sub> 1,31 (1,13 – 1,52) ↑ Ritonavir AUC 1,32 (1,25 – 1,40) ↑ Ritonavir C <sub>max</sub> 1,23 (1,14 – 1,32) ↑ Ritonavir C <sub>min</sub> 1,44 (1,30 – 1,61) ↑ Simeprevir AUC 2,59 (2,15 – 3,11) ↑* Simeprevir C <sub>max</sub> 1,79 (1,55 – 2,06) ↑* Simeprevir C <sub>min</sub> 4,58 (3,54 – 5,92) ↑* * Darunavir/Ritonavir + 50 mg Simeprevir im Vergleich zu 150 mg Simeprevir allein. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Darunavir/Ritonavir anzuwenden.
Ritonavir <sup>1</sup> 100 mg zweimal täglich	Simeprevir AUC 7,18 (5,63 – 9,15) ↑ Simeprevir C <sub>max</sub> 4,70 (3,84 – 5,76) ↑ Simeprevir C <sub>min</sub> 14,35 (10,29 – 20,01) ↑ (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Ritonavir anzuwenden.
Andere Ritonavir-geboosterte oder nicht-geboosterte HIV-PIs (Atazanavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Nicht untersucht. Veränderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion oder Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit irgendeinem HIV-PI mit oder ohne Ritonavir anzuwenden.
Cobicistat-haltige Arzneimittel	Nicht untersucht. Signifikante Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Cobicistat-haltigen Arzneimitteln anzuwenden.

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen Least Square Mean Ratios (90 %-KI)	Empfehlung für die gemeinsame Anwendung
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Rosuvastatin 10 mg	Rosuvastatin AUC 2,81 (2,34–3,37) ↑ Rosuvastatin C <sub>max</sub> 3,17 (2,57–3,91) ↑ Rosuvastatin C <sub>min</sub> nicht untersucht (Hemmung der OATP1B1/3- und BCRP-Transporter)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Rosuvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Pitavastatin Pravastatin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pitavastatin und Pravastatin sind zu erwarten. (Hemmung der OATP1B1/3-Transporter)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Pitavastatin- und Pravastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Atorvastatin 40 mg	Atorvastatin AUC 2,12 (1,72–2,62) ↑ Atorvastatin C <sub>max</sub> 1,70 (1,42–2,04) ↑ Atorvastatin C <sub>min</sub> nicht untersucht 2-OH-Atorvastatin AUC 2,29 (2,08–2,52) ↑ 2-OH-Atorvastatin C <sub>max</sub> 1,98 (1,70–2,31) ↑ 2-OH-Atorvastatin C <sub>min</sub> nicht untersucht (Hemmung der OATP1B1/3-Transporter und/oder des CYP3A4-Enzyms) Aufgrund der Hemmung von OATP1B1 durch Atorvastatin kann es zu erhöhten Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Atorvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Simvastatin 40 mg	Simvastatin AUC 1,51 (1,32–1,73) ↑ Simvastatin C <sub>max</sub> 1,46 (1,17–1,82) ↑ Simvastatin C <sub>min</sub> nicht untersucht Simvastatinsäure AUC 1,88 (1,63–2,17) ↑ Simvastatinsäure C <sub>max</sub> 3,03 (2,49–3,69) ↑ Simvastatinsäure C <sub>min</sub> nicht untersucht (Hemmung des OATP1B1-Transporters und/oder des CYP3A4-Enzyms)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Simvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Lovastatin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin sind zu erwarten. (Hemmung des OATP1B1-Transporters und/oder des CYP3A4-Enzyms)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Lovastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Fluvastatin	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>HORMONELLE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol und Norethisteron 0,035 mg einmal täglich/ 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC 1,12 (1,05–1,20) ↔ Ethinylestradiol C <sub>max</sub> 1,18 (1,09–1,27) ↑ Ethinylestradiol C <sub>min</sub> 1,00 (0,89–1,13) ↔ Norethisteron AUC 1,15 (1,08–1,22) ↔ Norethisteron C <sub>max</sub> 1,06 (0,99–1,14) ↔ Norethisteron C <sub>min</sub> 1,24 (1,13–1,35) ↑	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin 100 mg  Individuell für den Patienten festzulegende Dosis <sup>4</sup>	Ciclosporin AUC 1,19 (1,13–1,26) ↑ Ciclosporin C <sub>max</sub> 1,16 (1,07–1,26) ↑ Ciclosporin C <sub>min</sub> nicht untersucht Simeprevir AUC 5,81 (3,56–9,48) ↑ <sup>5</sup> Simeprevir C <sub>max</sub> 4,74 (3,12–7,18) ↑ <sup>5</sup> Simeprevir C <sub>min</sub> nicht untersucht <sup>5</sup> (Hemmung von OATP1B1/3, P-gp und CYP3A durch Ciclosporin)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Ciclosporin anzuwenden.
Tacrolimus 2 mg  Individuell für den Patienten festzulegende Dosis <sup>4</sup>	Tacrolimus AUC 0,83 (0,59–1,16) ↓ Tacrolimus C <sub>max</sub> 0,76 (0,65–0,90) ↓ Tacrolimus C <sub>min</sub> nicht untersucht Simeprevir AUC 1,85 (1,18–2,91) ↑ <sup>6</sup> Simeprevir C <sub>max</sub> 1,79 (1,22–2,62) ↑ <sup>6</sup> Simeprevir C <sub>min</sub> nicht untersucht <sup>6</sup> (Hemmung von OATP1B1 durch Tacrolimus)	Wenn OLYSIO zusammen mit Tacrolimus angewendet wird, ist bei keinem der beiden Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung der Blutkonzentrationen von Tacrolimus wird empfohlen.
Sirolimus	Nicht untersucht. Es kann zu leicht erhöhten oder leicht verminderten Plasmakonzentrationen von Sirolimus kommen.	Eine Überwachung der Blutkonzentrationen von Sirolimus wird empfohlen.
<b>NARKOANALGETIKA</b>		
Methadon <sup>7</sup> 30–150 mg einmal täglich, individuell festzulegende Dosis	R(–)-Methadon AUC 0,99 (0,91–1,09) ↔ R(–)-Methadon C <sub>max</sub> 1,03 (0,97–1,09) ↔ R(–)-Methadon C <sub>min</sub> 1,02 (0,93–1,12) ↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 9



Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen <i>Least Square Mean Ratios (90 %-KI)</i>	Empfehlung für die gemeinsame Anwendung
<b>NARKOANALGETIKA</b>		
Buprenorphin Naloxon	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>PHOSPHODIESTERASE-5-HEMMER</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nicht untersucht. Es kann zu leicht erhöhten Konzentrationen der PDE-5-Hemmer kommen. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms) Aufgrund der leichten Hemmung von OATP1B1 durch Sildenafil kann es zu geringen Erhöhungen der Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn OLYSIO zusammen mit Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, in Dosen die zur Behandlung der erektilen Dysfunktion indiziert sind, angewendet wird. Eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers kann erforderlich sein, wenn OLYSIO zusammen mit Sildenafil oder Tadalafil angewendet wird, die als Dauertherapie zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie angewendet werden. Es sollte erwogen werden, mit der niedrigsten Dosis des PDE-5-Hemmers zu beginnen und diesen nach Bedarf unter geeigneter klinischer Überwachung zu erhöhen.
<b>SEDATIVA/ANXIOLYTIKA</b>		
Midazolam Oral: 0,075 mg/kg Intravenös: 0,025 mg/kg	Oral: Midazolam AUC 1,45 (1,35 – 1,57) ↑ Midazolam C <sub>max</sub> 1,31 (1,19 – 1,45) ↑ Midazolam C <sub>min</sub> nicht untersucht Intravenös: Midazolam AUC 1,10 (0,95 – 1,26) ↑ Midazolam C <sub>max</sub> 0,78 (0,52 – 1,17) ↓ Midazolam C <sub>min</sub> nicht untersucht (leichte Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Die Plasmakonzentrationen von Midazolam waren bei intravenöser Verabreichung nicht verändert, da Simeprevir das hepatische CYP3A4 nicht hemmt. Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite peroral zusammen mit OLYSIO angewendet wird.
Triazolam (oral)	Nicht untersucht. Geringe Erhöhungen der Konzentrationen von Triazolam sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite peroral zusammen mit OLYSIO angewendet wird.
<b>STIMULANZIEN</b>		
Methylphenidat	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Pfeilrichtung (↑ = Anstieg, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Änderung) für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90 %-Konfidenzintervall des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte, das innerhalb (↔), unter (↓) oder über (↑) dem 0,80 – 1,25-Bereich liegt.

- <sup>1</sup> Diese Interaktionsstudie wurde mit einer höheren als der für Simeprevir empfohlenen Dosis durchgeführt, um die Maximalwirkung des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels zu bestimmen. Die Dosisempfehlung gilt für die empfohlene Dosis von 150 mg Simeprevir einmal täglich.
- <sup>2</sup> Auf historischen Kontrollen basierender Vergleich. Die Wechselwirkung zwischen Simeprevir und dem Arzneimittel wurde in einer pharmakokinetischen Teilstudie im Rahmen einer Phase-II-Studie mit 22 HCV-infizierten Patienten evaluiert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir wurde bisher noch nicht in einer Phase-III-Studie erwiesen.
- <sup>3</sup> Die Simeprevir-Dosis in dieser Interaktionsstudie betrug 50 mg bei Anwendung in Kombination mit Darunavir/Ritonavir, dagegen 150 mg in der nur mit Simeprevir behandelten Gruppe.
- <sup>4</sup> Es liegt im Ermessen des Arztes, die individuelle Dosis des Patienten entsprechend den lokalen Leitlinien festzulegen.
- <sup>5</sup> Auf historischen Kontrollen basierender Vergleich. Interimsdaten einer Phase-II-Studie mit 9 HCV-infizierten lebertransplantierten Patienten.
- <sup>6</sup> Auf historischen Kontrollen basierender Vergleich. Interimsdaten einer Phase-II-Studie mit 11 HCV-infizierten lebertransplantierten Patienten.
- <sup>7</sup> Die Wechselwirkung zwischen Simeprevir und dem Arzneimittel wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon-Substitutionstherapie evaluiert.

\* Ketoconazol: weitere ATC-Klassifikation steht noch aus.

der empfohlenen Dosis von 150 mg Simeprevir einmal täglich durchgeführt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien mit Simeprevir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da OLYSIO zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC angewendet werden muss, gelten die Gegenanzeigen und Warnhinweise für diese Arzneimittel auch bei ihrer Anwendung in Kombination mit OLYSIO (siehe Abschnitt 4.3). Bei allen gegenüber Ribavirin exponierten Tierspezies wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen nachgewiesen. Daher muss äußerst sorgfältig darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner sowie Patienten und ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung mit Ribavirin und für den in der Fachinformation für Ribavirin

angegebenen Zeitraum nach Abschluss der Behandlung mit Ribavirin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simeprevir oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Verabreichung an säugende Ratten wurde Simeprevir aufgrund der Ausscheidung von Simeprevir über die Milch im Plasma gesäugter Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit OLYSIO verzichtet werden soll/die Behandlung mit OLYSIO zu unterbrechen ist. Dabei

ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Simeprevir auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

OLYSIO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Kombination von OLYSIO mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Zu den möglichen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind auch die Fachinformationen für diese gemeinsam angewendeten Arzneimittel zu beachten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

##### Anwendung mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nicht vorbehandelt waren, oder nach Versagen einer vorhergehenden Interferon-Therapie mit oder ohne Ribavirin, basiert auf gepoolten Daten von 2 klinischen Phase-II-Studien (Studien C205 und C206) und 3 klinischen Phase-III-Studien (Studien C208, C216 und HPC3007). Die gepoolten Daten aus diesen Phase-II- und Phase-III-Studien umfassten 1.486 Patienten, die Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten (davon erhielten 924 Patienten Simeprevir 150 mg einmal täglich für 12 Wochen), und 540 Patienten, die Placebo sowie Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten.

In den gepoolten Phase-III-Sicherheitsdaten war die Mehrzahl der berichteten Nebenwirkungen mit Simeprevir während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir von Schweregrad 1 bis 2. Über Nebenwirkungen von Schweregrad 3 oder 4 wurde bei 3,1 % der Patienten berichtet, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten im Vergleich zu 0,5 % der Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 0,3 % der mit Simeprevir behandelten Patienten berichtet (hiervon 2 Ereignisse mit stationär behandlungsbedürftiger Photosensitivitätsreaktion), dagegen bei keinem der Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten.

In den ersten 12 Behandlungswochen waren die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz  $\geq 5\%$ ) Nausea, Hautausschlag, Pruritus, Dyspnoe, Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blut und Photosensitivitätsreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 4: Nebenwirkungen von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (gepoolte Phase-III-Studien C208, C216 und HPC3007; erste 12 Behandlungswochen; Intent-To-Treat-Analyse)**

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Simeprevir + Peginterferon alfa ± Ribavirin N = 781
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr häufig	Dyspnoe*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig häufig	Nausea Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	erhöhtes Serumbilirubin*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig häufig	Hautausschlag*, Pruritus* Photosensitivitätsreaktion*

\* Weitere Einzelheiten siehe im nachstehenden Abschnitt.

Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Behandlung bei 0,9 % der Patienten, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, abgebrochen.

Das Sicherheitsprofil von Simeprevir ist bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4 bzw. -Genotyp-1-Infektion vergleichbar.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit geordnet aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Hautausschlag und Pruritus

Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurden Hautausschlag und Pruritus bei 21,8 % bzw. 21,9 % der mit Simeprevir behandelten Patienten beobachtet, dagegen bei 16,6 % bzw. 14,6 % der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Die meisten Ereignisse mit Hautausschlag und Pruritus bei den mit Simeprevir behandelten Patienten waren von leichtem oder mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder Grad 2). Ein Hautausschlag oder Pruritus von Grad 3 trat bei 0,5 % bzw. 0,1 % der mit Simeprevir behandelten Patienten auf. Wegen Hautausschlag oder Pruritus wurde Simeprevir bei 0,8 % bzw. 0,1 % der mit Simeprevir behandelten Patienten abgesetzt, dagegen bei 0,3 % bzw. bei keinem der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten.

##### Erhöhte Blutbilirubinwerte

Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurde ein „erhöhter Blutbilirubinwert“ bei 7,4 % der mit Simeprevir behandelten Patienten berichtet, dagegen bei 2,8 % der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Bei 2 % und 0,3 % der mit Simeprevir behandelten Patienten wurde über einen „erhöhten Blutbilirubinwert“ von Grad 3 bzw. 4 berichtet (gepoolte Phase-III-Studien). Wegen eines „erhöhten Blutbilirubinwerts“ wurde Simeprevir nur selten abgesetzt

(0,1 %; n = 1). Der Anstieg der direkten und indirekten Bilirubinwerte während der Anwendung von Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin war im Allgemeinen nicht mit Erhöhungen der Lebertransaminaseaktivitäten verbunden; die Werte normalisierten sich nach Behandlungsende.

##### Photosensitivitätsreaktionen

Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurden Photosensitivitätsreaktionen bei 4,7 % der mit Simeprevir behandelten Patienten beobachtet, dagegen bei 0,8 % der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Die meisten Photosensitivitätsreaktionen bei den mit Simeprevir behandelten Patienten waren von leichtem oder mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder Grad 2); bei 0,3 % der mit Simeprevir behandelten Patienten traten schwere Reaktionen, die eine stationäre Behandlung erforderten, auf (siehe Abschnitt 4.4).

##### Dyspnoe

Während der ersten 12 Behandlungswochen mit Simeprevir wurde eine Dyspnoe bei 11,8 % der mit Simeprevir behandelten Patienten angegeben, dagegen bei 7,6 % der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Es wurden nur Ereignisse von Schweregrad 1 und 2 beobachtet, keines dieser Ereignisse führte zum Absetzen eines der Studienarzneimittel. Bei Patienten > 45 Jahre wurde eine Dyspnoe bei 16,4 % der mit Simeprevir behandelten Patienten angegeben, im Vergleich zu 9,1 % der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien).

##### Herzrhythmusstörungen

Fälle von Bradykardie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir und Amiodaron beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

##### Laborwertveränderungen

Im Hinblick auf Hämoglobin, neutrophile Granulozyten oder Thrombozyten bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Laborwertveränderungen, die bei den mit Simeprevir behandelten Patienten mit höherer

Inzidenz als bei den mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 5 aufgeführt.

### Anwendung in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin

In Studie HPC2002, in der Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin untersucht wurde, ergaben sich keine neuen oder anderen sicherheitsrelevanten Ergebnisse als die unter Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin beobachteten. Die während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (> 10%) waren Fatigue (25%), Kopfschmerzen (21%), Nausea (21%), Insomnie (14%) und Pruritus (11%). Andere ausgewählte unerwünschte Ereignisse von Interesse (*grouped term*), die während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir gemeldet wurden, waren Hautausschlag (11% bei Patienten, die Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir ohne Ribavirin erhielten, versus 20% bei Patienten, die Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin erhielten), Anämie (0% versus 13%), Photosensitivitätsreaktionen (7% versus 6%) und erhöhtes Bilirubin (0% versus 9%).

### Andere besondere Patientengruppen

#### Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Das Sicherheitsprofil von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit oder ohne HIV-1-Koinfektion vergleichbar.

#### Asiatische Patienten

Das Sicherheitsprofil von OLYSIO 150 mg in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin war in einer Phase-III-Studie, die mit asiatischen Patienten in China und Südkorea durchgeführt wurde, mit dem einer gepoolten Phase-III-Population aus weltweit durchgeführten Studien mit nicht-asiatischen Patienten vergleichbar. Eine Ausnahme waren häufigere Ereignisse von erhöhtem Bilirubin im Blut (siehe Tabelle 6).

Während der Anwendung von Simeprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren die Erhöhungen des direkten und indirekten Bilirubins im Allgemeinen nicht mit einer erhöhten Transaminasenaktivität verbunden und normalisierten sich nach Behandlungsende.

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Simeprevir-Verfügbarkeit signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Mit steigender Plasmakonzentration von Simeprevir wurde ein Trend zu einer höheren Inzidenz erhöhter Bilirubinkonzentrationen beobachtet. Die Erhöhungen der Bilirubinkonzentrationen waren nicht mit sicherheitsrelevanten Leberbefunden assoziiert. Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose wurde eine erhöhte Anämieinzidenz berichtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

**Tabelle 5: Behandlungsbedingte Laborwertveränderungen (WHO-Toxizitätsgrade 1 bis 4), die unter Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin mit höherer Inzidenz beobachtet wurden (gepoolte Phase-III-Studien C208, C216 und HPC3007; erste 12 Behandlungswochen; Intent-To-Treat-Analyse)**

Laborparameter	WHO-Toxizitätsbereich	Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 781 N (%)
Klinische Chemie		
Alkalische Phosphatase		
Grad 1	≥ 1,25 bis ≤ 2,50 × ULN	26 (3,3 %)
Grad 2	> 2,50 bis ≤ 5,00 × ULN	1 (0,1 %)
Hyperbilirubinämie		
Grad 1	≥ 1,1 bis ≤ 1,5 × ULN	208 (26,7 %)
Grad 2	> 1,5 bis ≤ 2,5 × ULN	143 (18,3 %)
Grad 3	> 2,5 bis ≤ 5,0 × ULN	32 (4,1 %)
Grad 4	> 5,0 × ULN	3 (0,4 %)

ULN = Upper Limit of Normal = oberer Normwert

**Tabelle 6: Berichte von erhöhtem Bilirubin im Blut bei den asiatischen Patienten der Phase-III-Studie HPC3005 verglichen mit denen der gepoolten Phase-III-Studien C208, C216 und HPC3007. Die Patienten wurden mit Simeprevir oder Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt (jeweils in den ersten 12 Behandlungswochen).**

erhöhte Bilirubinwerte im Blut	Phase-III-Studie mit asiatischen Patienten		Gepoolte Phase-III-Studien	
	Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 152 n (%)	Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 152 n (%)	Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 781 n (%)	Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin N = 397 n (%)
Alle Grade	67 (44,1 %)	28 (18,4 %)	58 (7,4 %)	11 (2,8 %)
Grad 3	10 (6,6 %)	2 (1,3 %)	16 (2,0 %)	2 (0,5 %)
Grad 4	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)
Darauf bezogene Therapieabbrüche	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen beim Menschen mit einer Überdosierung von Simeprevir sind begrenzt. Bei gesunden Erwachsenen, die Einzeldosen bis zu 600 mg oder 5 Tage lang einmal tägliche Dosen bis zu 400 mg erhielten, sowie bei HCV-infizierten erwachsenen Patienten, die 4 Wochen lang 200 mg einmal täglich erhielten, entsprachen die Nebenwirkungen den Beobachtungen in klinischen Studien bei der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosis von OLYSIO. Im Falle einer Überdosierung von Simeprevir wird empfohlen, die üblichen supportiven Maßnahmen einzuleiten und den klinischen Zustand des Patienten zu überwachen.

Infolge der hohen Proteinbindung von Simeprevir ist eine effektive Entfernung mit-

tels Dialyse unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05AE14.

#### Wirkmechanismus

Simeprevir ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease, die für die virale Replikation essenziell ist. In einem biochemischen Assay hemmte Simeprevir die proteolytische Aktivität von rekombinanten HCV-Genotyp-1a- und -1b-NS3/4A-Proteasen mit medianen  $K_i$ -Werten von 0,5 nmol bzw. 1,4 nmol.

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Die medianen  $EC_{50}$ - und  $EC_{90}$ -Werte von Simeprevir gegen ein HCV-Genotyp-1b-Replikon betrugen 9,4 nmol (7,05 ng/ml) bzw. 19 nmol (14,25 ng/ml). Chimäre Replikons, die NS3-Sequenzen trugen, die von nicht mit HCV-PIs vorbehandelten Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten stammten, zeigten im Vergleich zu einem Geno-

typ-1b-Referenzreplikon einen medianen *fold change* (FC) der EC<sub>50</sub>-Werte von Simeprevir von 1,4 (N = 78) bzw. 0,4 (N = 59). Genotyp-1a- und -1b-Isolate mit Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn führten zu einem medianen FC der EC<sub>50</sub> von Simeprevir von 11 (N = 33) bzw. 8,4 (N = 2). Die medianen FC-Werte von Simeprevir gegen getestete Ausgangsisolate von Genotyp 2, Genotyp 3 und Genotyp 4 betrugen 25 (N = 4), 1,014 (N = 2) bzw. 0,3 (N = 8). Die Zugabe von 50 % Humanserum reduzierte die Replikonaktivität von Simeprevir um das 2,4-Fache. *In vitro* führte die Kombination von Simeprevir mit Interferon, Ribavirin, NS5A- oder NS5B-Inhibitoren zu additiven oder synergistischen Effekten.

#### Antivirale Aktivität *in vivo*

Die Daten zur Kurzzeit-Monotherapie mit Simeprevir aus den Studien C201 (Genotyp 1) und C202 (Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6) bei Patienten, die 7 Tage lang einmal täglich 200 mg Simeprevir erhielten, sind in Tabelle 7 dargestellt.

#### Resistenz

##### Resistenz in Zellkultur

Die Resistenz gegen Simeprevir wurde in Zellen charakterisiert, die HCV-Genotyp-1a- und -1b-Replikons enthielten. Bei 96 % der durch Simeprevir selektierten Genotyp-1-Replikons wurden eine oder mehrere Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Protease-Positionen 43, 80, 155, 156 und/oder 168 festgestellt, wobei Substitutionen an der NS3-Position D168 am häufigsten beobachtet wurden (78 %). Außerdem wurde die Resistenz gegen Simeprevir in Assays mit HCV-Genotyp-1a- und -1b-Replikons untersucht, in denen ortsspezifische Mutanten und chimäre Replikons verwendet wurden, die aus klinischen Isolaten gewonnene NS3-Sequenzen trugen. Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 43, 80, 122, 155, 156 und 168 reduzierten die *In-vitro*-Aktivität von Simeprevir. Während Substitutionen wie D168V oder A sowie R155K für gewöhnlich mit einer sehr starken Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber Simeprevir assoziiert waren (FC in EC<sub>50</sub> > 50), zeigten andere Substitutionen wie Q80K oder R, S122R und D168E *in vitro* nur eine geringgradige Reduktion der Empfindlichkeit (FC der EC<sub>50</sub> zwischen 2 und 50). Andere Substitutionen wie Q80G oder L, S122G, N oder T reduzierten die Simeprevir-Aktivität nicht (FC der EC<sub>50</sub> ≤ 2). Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 168, die *in vitro* mit einer geringgradigen Resistenz gegen Simeprevir assoziiert sind, wenn sie allein auftreten, reduzierten die Simeprevir-Aktivität um mehr als das 50-Fache, wenn sie in Kombination auftreten.

##### Resistenz in klinischen Studien

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die in den kontrollierten klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien (C205, C206, C208, C216, HPC3007) mit 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden und keine SVR erreichten, wurden bei 180 von 197 Patienten (91 %) neu aufgetretene Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122,

**Tabelle 7: Antivirale Aktivität von Simeprevir 200 mg als Monotherapie (Studien C201 und C202)**

Genotyp	Mittlere (SE) Änderung der HCV-RNA an Tag 7/8 (log <sub>10</sub> I.E./ml)
Genotyp 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)
Genotyp 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyp 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

**Tabelle 8: Unter der Behandlung aufgetretene Aminosäuresubstitutionen in gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien: Patienten, die mit 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erreichten**

Neu aufgetretene Aminosäure-substitutionen in NS3	Alle HCV-Genotypen N = 197 % (n)	Genotyp 1a <sup>1</sup> N = 116 % (n)	Genotyp 1b N = 81 % (n)
Jede Substitution an der NS3-Position 43, 80, 122, 155, 156 oder 168 <sup>2</sup>	91,4 % (180)	94,8 % (110)	86,4 % (70)
D168E	15,7 % (31)	14,7 % (17)	17,3 % (14)
D168V	31,0 % (61)	10,3 % (12)	60,5 % (49)
Q80R <sup>3</sup>	7,6 % (15)	4,3 % (5)	12,3 % (10)
R155K	45,2 % (89)	76,7 % (89)	0 % (0)
Q80X + D168X <sup>4</sup>	8,1 % (16)	4,3 % (5)	13,6 % (11)
R155X + D168X <sup>4</sup>	9,1 % (18)	12,9 % (15)	3,7 % (3)
Q80K <sup>3</sup> , S122A/G/I/T <sup>3</sup> , S122R, R155Q <sup>3</sup> , D168A, D168F <sup>3</sup> , D168H, D168T, I170T <sup>5</sup>	Weniger als 10 %	Weniger als 10 %	Weniger als 10 %

<sup>1</sup> Kann einige Patienten mit anderem Genotyp als HCV-Genotyp 1a/1b einschließen.

<sup>2</sup> Allein oder in Kombination mit anderen Substitutionen (schließt Mischungen ein).

<sup>3</sup> Substitutionen nur in Kombinationen mit anderen neu aufgetretenen Substitutionen an einer oder mehreren der NS3-Positionen 80, 122, 155 und/oder 68 beobachtet.

<sup>4</sup> Patienten mit diesen Kombinationen sind auch in anderen Reihen enthalten, die die einzelnen Substitutionen beschreiben. X steht für mehrere Aminosäuren. Andere Doppel- oder Dreifach-Mutationen wurden seltener beobachtet.

<sup>5</sup> Zwei Patienten hatten die neu aufgetretene singuläre Substitution I170T.

Hinweis: Substitutionen an den NS3-Positionen 43 und 156, die *in vitro* mit einer reduzierten Simeprevir-Aktivität assoziiert sind, wurden zum Zeitpunkt des Therapieversagens nicht beobachtet.

155 und/oder 168 beobachtet. Am häufigsten traten die Substitutionen D168V und R155K allein oder in Kombination mit anderen Mutationen an diesen Positionen auf (Tabelle 8). In Zellkultur-Replikon-Assays wurde gezeigt, dass die meisten dieser neu aufgetretenen Substitutionen die Anti-HCV-Aktivität von Simeprevir reduzieren.

Bei Patienten, die keine SVR erreichten, wurden beim HCV-Genotyp 1 Subtypus-spezifische Muster bei den Aminosäuresubstitutionen durch die Behandlung mit Simeprevir beobachtet. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a trat überwiegend R155K allein oder in Kombination mit Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122 und/oder 168 auf, während bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b meist eine D168V-Substitution auftrat (Tabelle 8). Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und einer Q80K-Aminosäuresubstitution bei Studienbeginn wurde zum Zeitpunkt des Therapieversa-

gens meist eine R155K-Substitution festgestellt.

In Studie HPC3011 traten bei mit Genotyp 4 infizierten Patienten, bei 28 von 32 (88%) Patienten, die keine SVR erreichten, neue Aminosäuresubstitutionen an den NS3-Positionen 80, 122, 155, 156 und/oder 168 (überwiegend an Position 168; 24 von 32 Patienten [75 %]) auf, ähnlich wie bei den neu aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen, die bei Genotyp-1-infizierten Patienten beobachtet wurden.

In Studie HPC2002 traten bei mit Genotyp-1-infizierten Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, bei 5 von 6 Patienten (83 %) mit Relapse die neuen Aminosäuresubstitutionen R155K oder D168E auf. Es wurden keine neu aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen beobachtet, die mit einer Resistenz gegen Sofosbuvir assoziiert waren.



## Persistenz Resistenz-assoziiierter Substitutionen

Die Persistenz Simeprevir-resistenter NS3-Aminosäuresubstitutionen wurde nach Therapieversagen ermittelt.

In der gepoolten Analyse der Patienten, die in den kontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien 150 mg Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, waren bei Studienende nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Wochen (Bereich 0–70 Wochen) bei 90 von 180 Patienten (50 %) keine unter der Behandlung aufgetretenen/behandlungsbedingten Simeprevir-Resistenzvarianten mehr nachweisbar. Bei 32 von 48 Patienten (67 %) mit neu aufgetretener singulärer D168V-Substitution und bei 34 von 66 (52 %) Patienten mit neu aufgetretener singulärer R155K-Substitution waren die jeweiligen neu aufgetretenen Varianten bei Studienende nicht mehr nachweisbar.

Daten aus einer laufenden Langzeitnachsichtungsstudie (Studie HPC3002) bei Patienten, die in einer früheren Phase-II-Studie mit einem Simeprevir-basierten Behandlungsschema keine SVR erreichten, zeigten, dass bei 70 % (16/23) dieser Patienten die neu aufgetretenen Mutationen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 88 Wochen (Bereich 47–147 Wochen) nicht mehr nachweisbar waren.

Die langfristigen klinischen Auswirkungen des Auftretens oder der Persistenz von Simeprevir-Resistenz-assoziierten Substitutionen sind nicht bekannt.

## Auswirkungen von HCV-Polymorphismen bei Studienbeginn auf das Ansprechen auf die Behandlung

Der Zusammenhang zwischen natürlich vorkommenden, bei Studienbeginn vorhandenen NS3/4A-Aminosäuresubstitutionen (Polymorphismen) und dem Behandlungserfolg wurde analysiert.

In den kontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien waren bei Studienbeginn bei den Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion (n = 2.007; Studien C208, C216, HPC3007, C206, C205) Polymorphismen an den NS3-Positionen 43, 80, 122, 155, 156 und/oder 168, die *in vitro* mit einer reduzierten Simeprevir-Aktivität assoziiert sind, im Allgemeinen ungewöhnlich (1,3 %). Eine Ausnahme bildet die Substitution Q80K bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a. Die beobachtete Prävalenz des Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn betrug im Gesamtkollektiv der HCV-Genotyp-1-Patienten der Phase-II- und Phase-III-Studien 14 %, bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a 30 % und bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b 0,5 %. In Europa betrug die Prävalenz des Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 insgesamt 6 % (76/1.254), bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a 19 % (73/377) und bei Patienten mit Genotyp 1b 0,3 % (3/877).

Bei Patienten mit Genotyp 4 wurde der Q80K-Polymorphismus nicht beobachtet (Studie HPC3011).

Die gepoolte Analyse der Phase-III-Studien C208 und C216 sowie die Auswertung von Studie HPC3007 ergab, dass die SVR-Raten bei den mit Simeprevir in Kombination

mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn niedriger waren als bei den mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a ohne Q80K (Tabelle 9).

In der gepoolten Analyse der Studien C208 und C216 kamen 69 % (58/84) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten, die mit HCV-Genotyp 1a infiziert waren und bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus aufwiesen, für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen in Frage, da sie die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten (HCV-RNA < 25 I.E./ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Woche 4 und keine nachweisbare HCV-RNA in Wo-

che 12); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 78 %. In Therapiewoche 4 war bei 65 % (53/81) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus keine HCV-RNA nachweisbar (*Rapid Virologic Response*; RVR); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 79 %. Einundzwanzig Prozent (17/81) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus hatten zur Woche 4 der Therapie eine HCV-RNA-Konzentration  $\geq 25$  I.E./ml. Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 12 %.

In Studie HPC3007 kamen 80 % (24/30) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten

**Tabelle 9: SVR12-Raten<sup>1</sup>, aufgeschlüsselt nach HCV-Geno-/Subtyp und Vorliegen oder Fehlen eines Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn, bei mit Simeprevir/Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten HCV-Genotyp-1-Patienten (Intent-To-Treat-Analyse)**

	Alle Patienten mit HCV-Genotyp 1a <sup>2</sup>	Patienten mit HCV-Genotyp 1a <sup>2</sup> Vorliegen/Fehlen eines Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn <sup>3</sup>		Alle Patienten mit HCV-Genotyp 1b
		Vorliegen	Fehlen	
Patienten mit HCV-Monoinfektion (Studien C208, C216, HPC3007 und C206)				
Therapienaive Patienten (gepoolte Studien C208 und C216)				
Simeprevir	75 % (191/254)	58 % (49/84)	84 % (138/165)	85 % (228/267)
Placebo	47 % (62/131)	52 % (23/44)	43 % (36/83)	53 % (70/133)
Patienten mit vorherigem Relapse (Studie HPC3007)				
Simeprevir	70 % (78/111)	47 % (14/30)	79 % (62/79)	86 % (128/149)
Placebo	28 % (15/54)	30 % (6/20)	26 % (9/34)	43 % (34/79)
Vorherige partielle Responder (Studie C206)				
Simeprevir <sup>4</sup>	56 % (14/25)	38 % (3/8)	65 % (11/17)	88 % (38/43)
Placebo	13 % (1/8)	0 % (0/2)	17 % (1/6)	7 % (1/15)
Vorherige Null-Responder (Studie C206)				
Simeprevir <sup>4</sup>	42 % (11/26)	75 % (3/4)	38 % (8/21)	58 % (14/24)
Placebo	0 % (0/7)	0 % (0/0)	0 % (0/7)	33 % (3/9)
HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten (Studie C212)				
Therapienaive Patienten				
Simeprevir	77 % (33/43)	86 % (12/14)	72 % (21/29)	90 % (9/10)
Patienten mit vorherigem Relapse				
Simeprevir	83 % (10/12)	33 % (1/3)	100 % (9/9)	100 % (3/3)
Vorherige partielle Responder				
Simeprevir	67 % (6/9)	100 % (1/1)	63 % (5/8)	100 % (1/1)
Vorherige Null-Responder				
Simeprevir	54 % (13/24)	50 % (6/12)	58 % (7/12)	75 % (3/4)

<sup>1</sup> SVR24 für Studie C206.

<sup>2</sup> Kann einige Patienten mit anderem Genotyp als HCV-Genotyp 1a/1b einschließen.

<sup>3</sup> Anzahl der Patienten in der Simeprevir-Behandlungsgruppe: nur Patienten mit verfügbaren Sequenzdaten.

<sup>4</sup> Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Behandlungsgruppe.

Hinweis: In den Studien C208, C216, HPC3007 und C206 hatten drei HCV-Genotyp-1b-infizierte Patienten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus. Alle drei Patienten hatten eine SVR12.

SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

# OLYSIO® 150 mg Hartkapseln

ten, die mit HCV-Genotyp 1a infiziert waren und bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus aufwiesen, für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen in Frage, da sie die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten (HCV-RNA < 25 I.E./ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Woche 4 und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12). Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 58 %. In Woche 4 war bei 43 % (13/30) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus keine HCV-RNA nachweisbar (RVR); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 77 %. In Woche 4 hatten 13 % (4/30) der mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus HCV-RNA-Konzentrationen  $\geq$  25 I.E./ml; keiner dieser Patienten erreichte SVR12.

## Kreuzresistenz

Es wurde gezeigt, dass einige der unter der Behandlung mit Simeprevir aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen in NS3 bei Patienten, die in klinischen Studien keine SVR erreichten (z. B. R155K), die Anti-HCV-Aktivität von Telaprevir, Boceprevir und anderen NS3/4A-PIs reduzieren. Welche Auswirkungen eine frühere Exposition gegenüber Simeprevir bei Patienten ohne Erreichen einer SVR auf die Wirksamkeit späterer Behandlungsschemata auf der Basis von HCV-NS3/4A-PIs hat, wurde nicht untersucht. Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit von Simeprevir bei Patienten mit früherer Exposition gegenüber den NS3/4A-PIs Telaprevir oder Boceprevir vor. Die untersuchten Simeprevir-resistenten Varianten blieben gegenüber repräsentativen HCV-Nukleosid- und Nicht-Nukleosid-Polymeraseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren empfindlich. Varianten mit Aminosäuresubstitutionen, die die Empfindlichkeit gegenüber NS5A-Inhibitoren (L31F/V, Y93C/H), Nukleosid-Inhibitoren (S96T, S282T) und Nicht-Nukleosid-Inhibitoren (C316N, M414I/L, P495A) reduzieren, blieben *in vitro* gegenüber Simeprevir empfindlich.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion wurde in zwei Phase-III-Studien mit therapienaiven Patienten (Studien C208 und C216) evaluiert, in einer Phase-III-Studie mit Patienten mit Relapse nach einer früheren Interferon-basierten Therapie (Studie HPC3007), in einer Phase-II-Studie mit Patienten, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon und Ribavirin versagt hatte (einschließlich Relapsen, partiellen Respondern und Null-Respondern) (Studie C206) und in einer Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-1- und HIV-1-Koinfektion, die nicht vorbehandelt waren oder bei denen eine frühere HCV-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin versagt hatte (Studie C212). Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion wurde anhand einer Phase-III-Studie an therapienaiven Patienten und an Patienten mit Therapieversagen auf eine

Vorthherapie mit Peginterferon und Ribavirin (Studie HPC3011) evaluiert. Die Wirksamkeit von Simeprevir als Teil eines interferonfreien Therapieschemas mit oder ohne Ribavirin wurde in einer Phase-IIa-Studie mit vorherigen Null-Respondern mit HCV-Genotyp-1-Infektion und METAVIR-Fibrosestadien F0-F2 oder bei therapienaiven Patienten und vorherigen Null-Respondern mit METAVIR-Fibrosestadien F3-F4 und kompensierter Lebererkrankung (Studie HPC2002) untersucht.

Ein Relapse auf eine Vorthherapie war definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA am Ende einer früheren Interferon-basierten Therapie, wenn während der Nachbeobachtung HCV-RNA wieder nachweisbar war. Ein partielles Ansprechen (partielle Non-Response) auf eine Vorthherapie mit Peginterferon und Ribavirin war definiert als Reduktion der HCV-RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um  $\geq 2 \log_{10}$  und nachweisbarer HCV-RNA am Ende einer Vorbehandlung. Eine Null-Response auf eine Vorthherapie war definiert als Reduktion der HCV-RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$ . Die Patienten in diesen Studien hatten eine kompensierte Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), eine HCV-RNA von mindestens 10.000 I.E./ml und einen für eine chronische Hepatitis C (CHC) typischen histopathologischen Befund.

Bei therapienaiven Patienten und vorherigen Relapsen richtete sich die Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin in den Phase-III-Studien nach dem virologischen Ansprechen. Bei diesen Patienten betrug die geplante Gesamtdauer der HCV-Behandlung 24 Wochen, wenn die folgenden im Protokoll definierten Kriterien für eine vom Ansprechen geleitete Therapie (*response-guided therapy*, RGT) erfüllt waren: HCV-RNA < 25 I.E./ml in Woche 4 nachweisbar oder nicht nachweisbar UND HCV-RNA in Woche 12 nicht nachweisbar. Die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen wurden mit dem COBAS-TaqMan-HCV-Test (Version 2.0) gemessen, der zur Verwendung mit dem *High Pure System* (untere Quantifizierungsmenge [LLOQ-lower limit of quantification] 25 I.E./ml und Nachweisgrenze 15 I.E./ml) bestimmt ist. Anhand von Abbruchregeln für die HCV-Therapie wurde sichergestellt, dass die Behandlung bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen rechtzeitig beendet wurde. Bei Vorliegen einer Zirrhose richtete sich in der Phase-III-Studie C212 mit HCV/HIV-1-koinfizierten Patienten die Gesamtdauer der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei therapienaiven Patienten und vorherigen Relapsen nicht nach dem Ansprechen. Bei diesen Patienten war die Gesamtdauer der HCV-Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin auf 48 Wochen festgelegt. Die Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei nicht-zirrhatischen HCV/HIV-1-koinfizierten Patienten, die therapienaiv oder vorherige Relapser waren, richtete sich, unter Anwendung der gleichen Kriterien, nach dem Ansprechen.

SVR (virologische Heilung) war wie folgt definiert: HCV-RNA 24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende in Studie C206

nicht nachweisbar bzw. HCV-RNA 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende in Studie HPC2002 und in den Phase-III-Studien < 25 I.E./ml oder nicht nachweisbar.

## Wirksamkeit bei therapienaiven Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion Studie C208 (QUEST 1) und Studie C216 (QUEST 2)

Die Wirksamkeit von Simeprevir bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 2-armigen, multizentrischen Phase-III-Studien (Studie C208 und Studie C216) nachgewiesen. Das Design der beiden Studien war ähnlich. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir oder Placebo plus Peginterferon alfa-2a (Studien C208 und C216) oder Peginterferon alfa-2b (Studie C216) und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin entsprechend den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten 48 Wochen lang Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin.

In der gepoolten Analyse der Studien C208 und C216 hatten die 785 eingeschlossenen Patienten ein medianes Alter von 47 Jahren (Bereich: 18 bis 73 Jahre; davon 2 % über 65 Jahre); 56 % waren männlich; 91 % waren Weiße, 7 % Schwarze oder Afroamerikaner und 1 % Asiaten; 17 % waren Hispanier; 23 % hatten einen *Body Mass Index* (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 78 % hatten bei Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von  $> 800.000 \text{ I.E./ml}$ ; 74 % hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 16 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 10 % das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose); 48 % waren mit HCV-Genotyp 1a und 51 % mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 17 % des Gesamtkollektivs und 34 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 29 % hatten den *IL28B*-Genotyp CC, 56 % den *IL28B*-Genotyp CT und 15 % den *IL28B*-Genotyp TT. In Studie C208 erhielten alle Patienten Peginterferon alfa-2a; in Studie C216 erhielten 69 % der Patienten Peginterferon alfa-2a und 31 % Peginterferon alfa-2b.

Der Anteil der Patienten, bei denen die gesamte Studientherapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt wurde, betrug 2 % in der mit Simeprevir plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe im Vergleich zu 1 % in der mit Placebo plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe. In beiden Behandlungsgruppen wurde bei 1 % der Patienten nur Simeprevir oder Placebo aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt. Tabelle 10 auf Seite 15 zeigt die Ansprechraten bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion.

Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 88 % (459/521) der mit Simeprevir behandelten Patienten durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (in Woche 4 nachweisbare oder nicht nachweisbare HCV-RNA < 25 I.E./ml und keine nachweisbare

**Tabelle 10: Behandlungsergebnis bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (gepoolte Daten aus den Studien C208 und C216; Woche-60-Analyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Behandlungsergebnis	Simeprevir N = 521 % (n/N)	Placebo N = 264 % (n/N)
<b>Gesamt-SVR12</b>	80 % (419/521) <sup>1</sup>	50 % (132/264)
<b>Ergebnis bei Patienten ohne SVR12</b>		
Therapieversagen <sup>2</sup>	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Virologischer Relapse <sup>3</sup>	11 % (51/470)	23 % (39/172)
SVR12 fehlt <sup>4</sup>	3 % (13/521)	2 % (6/264)

Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

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

<sup>2</sup> Therapieversagen während der Behandlung war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchregeln erfüllten und/oder einen virologischen Durchbruch erlitten).

<sup>3</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende. Eingeschlossen sind 4 mit Simeprevir behandelte Patienten, bei denen es nach SVR12 zu einem Relapse kam.

<sup>4</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bewertung.

**Tabelle 11: SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp, bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (gepoolte Daten aus den Studien C208 und C216; Woche-60-Analyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Subgruppe	Simeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
<b>METAVIR-Fibrosestadium</b>		
F0–2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3–4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
<b>IL28B-Genotyp</b>		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)

Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

HCV-RNA in Woche 12); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 88 %.

Bei 78 % der mit Simeprevir behandelten Patienten (404/521) war zu Woche 4 keine HCV-RNA nachweisbar (RVR); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 90 %. Der Anteil der mit Simeprevir behandelten Patienten, bei denen in Woche 4 eine HCV-RNA  $< 25$  I.E./ml nachweisbar war, betrug 13 % (70/521); 67 % erreichten eine SVR12.

In Woche 4 hatten 7 % (35/521) der mit Simeprevir behandelten Patienten HCV-RNA-Konzentrationen  $\geq 25$  I.E./ml. Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 20 %.

Sowohl in Studie C208 als auch in Studie C216 erhöhte die Zugabe von Simeprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin den Schweregrad der von den Patienten angegebenen Fatigue, depressiven Symptome oder Beeinträchtigungen im Beruf und im Alltag nicht über den Schweregrad hinaus, der bei den nur mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten beobachtet wurde.

Außerdem war die Zeit (Wochen), in der die mit Simeprevir behandelten Patienten unter Fatigue und Beeinträchtigungen im Beruf und im Alltag litten, signifikant kürzer als bei den nur mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten.

Die SVR12-Raten waren in der Behandlungsgruppe mit Simeprevir statistisch signifikant höher als in der Placebogruppe, und zwar aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, BMI, HCV-Genotyp-Subtyp, HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen (weniger oder gleich 800.000 I.E./ml, über 800.000 I.E./ml), METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp. Tabelle 11 zeigt die SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp.

Die SVR12-Raten waren bei den Patienten, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, statistisch signifikant höher (88 % bzw. 78 %) als bei den Patienten, die

Placebo zusammen mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten (62 % bzw. 42 %) (Studie C216).

## Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion nach Versagen einer früheren Therapie

### Studie HPC3007 (PROMISE)

Dies war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-armige, multizentrische Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierten Therapie einen Relapse erlitten hatten. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir oder Placebo plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin entsprechend den im Protokoll festgelegten RGT-Kriterien. Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen.

Die 393 in Studie HPC3007 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 52 Jahren (Bereich: 20 bis 71 Jahre; davon 3 % über 65 Jahre); 66 % waren männlich; 94 % waren Weiße, 3 % Schwarze oder Afroamerikaner und 2 % Asiaten; 7 % waren Hispanier; 26 % hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 84 % hatten bei Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von  $> 800.000$  I.E./ml; 69 % hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 15 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 15 % das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose); 42 % waren mit HCV-Genotyp 1a und 58 % mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 13 % des Gesamtkollektivs und 31 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 24 % hatten den IL28B-Genotyp CC, 64 % den IL28B-Genotyp CT und 12 % den IL28B-Genotyp TT. Die frühere Interferon-basierte HCV-Therapie bestand aus Peginterferon alfa-2a/Ribavirin (68 %) oder Peginterferon alfa-2b/Ribavirin (27 %).

Der Anteil der Patienten, die die gesamte Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, betrug in der mit Simeprevir plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe 0,4 %; dies war in der mit Placebo plus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Gruppe bei keinem Patienten der Fall. Das alleinige Absetzen von Simeprevir aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte bei keinem Patienten. Tabelle 12 auf Seite 16 zeigt die Ansprechraten für die mit Simeprevir bzw. Placebo behandelten Gruppen erwachsener Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierten Therapie einen Relapse erlitten hatten.

Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 93 % (241/260) der mit Simeprevir behandelten Patienten durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (HCV-RNA  $< 25$  I.E./ml nachweisbar oder nicht nachweisbar in Woche 4 und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12); bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 83 %.

Bei 77 % der mit Simeprevir behandelten Patienten (200/260) war in Woche 4 keine HCV-RNA mehr nachweisbar (RVR). Bei



**Tabelle 12: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierten Therapie einen Relapse erlitten hatten (Studie HPC3007; Woche-60-Analyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Behandlungsergebnis	Simeprevir N = 260 % (n/N)	Placebo N = 133 % (n/N)
<b>SVR12 insgesamt</b>	79 % (206/260) <sup>1</sup>	37 % (49/133)
<b>Ergebnis bei Patienten ohne SVR12</b>		
Therapieversagen <sup>2</sup>	3 % (8/260)	27 % (36/133)
Virologischer Relapse <sup>3</sup>	19 % (46/249)	48 % (45/93)
SVR12 fehlt <sup>4</sup>	2 % (5/260)	4 % (5/133)

Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

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

<sup>2</sup> Therapieversagen war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchregeln erfüllten und/oder einen virologischen Durchbruch erlitten).

<sup>3</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung. Eingeschlossen sind 5 mit Simeprevir behandelte Patienten, bei denen es nach SVR12 zu einem Relapse kam.

<sup>4</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bestimmung.

**Tabelle 13: SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp, bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierten Therapie einen Relapse erlitten hatten (Studie HPC3007; Woche-60-Analyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Subgruppe	Simeprevir % (n/N)	Placebo % (n/N)
METAVIR-Fibrosestadium		
F0–2	82 % (137/167)	41 % (40/98)
F3–4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
IL28B-Genotyp		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (28/83)
TT	65 % (20/31)	19 % (3/16)

Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen; Placebo: Placebo für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen. SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 87 %. Der Anteil der mit Simeprevir behandelten Patienten, bei denen in Woche 4 eine HCV-RNA von < 25 I.E./ml nachweisbar war, betrug 18 % (47/260); 60 % erreichten eine SVR12.

In Woche 4 hatten 5 % (12/260) der mit Simeprevir behandelten Patienten HCV-RNA-Konzentration ≥ 25 I.E./ml; bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 42 %.

In Studie HPC3007 stieg der Schweregrad der von den Patienten angegebenen Fatigue, depressiven Symptome und Beeinträchtigungen im Beruf und im Alltag in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar an. Die Anstiege hielten bei den mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein behandelten Patienten länger an.

Die SVR12-Raten waren in der mit Simeprevir behandelten Gruppe statistisch signi-

fikant höher als in der Placebogruppe, und zwar aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, BMI, HCV-Genotyp-Subtyp, HCV-RNA-Konzentrationen bei Studienbeginn (weniger oder gleich 800.000 I.E./ml, über 800.000 I.E./ml), früherer HCV-Therapie, METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp. Tabelle 13 zeigt die SVR-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp.

#### Studie C206 (ASPIRE)

Dies war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 7-armige Phase-II-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (einschließlich vorherigen Relapsen, partiellen Respondern und Null-Respondern). Die Patienten erhielten 12, 24 oder 48 Wochen lang 100 mg oder 150 mg Simeprevir in

Kombination mit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bzw. 48 Wochen lang Placebo in Kombination mit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin.

Die 462 in Studie C206 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 50 Jahren (Bereich: 20 bis 69 Jahre; davon 3 % über 65 Jahre); 67 % waren männlich; 93 % waren Weiße, 5 % Schwarze oder Afroamerikaner und 2 % Asiaten; 25 % hatten einen BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; 86 % hatten bei Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von > 800.000 I.E./ml; 63 % hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 19 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 18 % das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose); 41 % waren mit HCV-Genotyp 1a und 58 % mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 12 % des Gesamtkollektivs und 27 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 18 % hatten den IL28B-Genotyp CC, 65 % den IL28B-Genotyp CT und 18 % den IL28B-Genotyp TT (Informationen für 328 Patienten verfügbar). Bei 40 % der Patienten war nach einer früheren Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ein Relapse eingetreten, 35 % waren vorherige partielle Responder und 25 % vorherige Null-Responder. Mit Simeprevir 150 mg einmal täglich wurden 199 Patienten behandelt (gepoolte Analyse), davon erhielten 66 Patienten 12 Wochen lang Simeprevir und 66 Patienten Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Der Anteil der Patienten, bei denen die gesamte Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt wurde, betrug sowohl in der über 12 Wochen mit 150 mg Simeprevir behandelten Gruppe als auch in der Placebogruppe 5 %; bei keinem der Patienten wurde Simeprevir oder Placebo allein abgesetzt. Tabelle 14 auf Seite 17 zeigt die Ansprechraten für die mit Simeprevir und Placebo behandelten Gruppen bei partiellen Respondern und Null-Respondern nach Vortherapie.

In Woche 4 hatten 13 % (9/69) und 26 % (13/51) der mit Simeprevir behandelten Patienten, die vorherige partielle Responder bzw. Null-Responder waren, HCV-RNA-Konzentrationen ≥ 25 I.E./ml. Bei diesen Patienten betrugen die SVR24-Raten 11 % bzw. 8 % (gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe).

In Studie C206 wurden keine behandlungsbedingten Unterschiede bezüglich des Schweregrads der von den Patienten angegebenen Fatigue beobachtet. Die Fatigue nahm in allen Behandlungsarmen in ähnlichem Maße zu und kehrte nach Woche 48 auf den Ausgangswert zurück.

Die SVR24-Raten waren bei den mit Simeprevir behandelten Patienten höher als bei den Patienten, die Placebo in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, unabhängig von dem HCV-Genotyp/Subtyp, dem METAVIR-Fibrosestadium und dem IL28B-Genotyp. Tabelle 15 auf Seite 17 zeigt die SVR-Raten, aufgeschlüsselt nach den METAVIR-Fibrosestadien.



**Tabelle 14: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (Studie C206; partielle und Null-Responder nach Vortherapie; Intent-To-Treat-Analyse)**

Behandlungsergebnis	150 mg Simeprevir für 12 Wochen % (n/N)	Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe % (n/N)	Placebo % (n/N)
<b>SVR24</b>			
Vorherige partielle Responder	65 % (15/23)	75 % (52/69) <sup>1</sup>	9 % (2/23)
Vorherige Null-Responder	53 % (9/17)	51 % (26/51) <sup>2</sup>	19 % (3/16)
<b>Ergebnis bei Patienten ohne SVR24</b>			
Virologisches Therapieversagen <sup>3</sup>			
Vorherige partielle Responder	22 % (5/23)	16 % (11/69)	78 % (18/23)
Vorherige Null-Responder	35 % (6/17)	29 % (15/51)	75 % (12/16)
Virologischer Relapse <sup>4</sup>			
Vorherige partielle Responder	6 % (1/17)	5 % (3/56)	50 % (2/4)
Vorherige Null-Responder	18 % (2/11)	28 % (10/36)	25 % (1/4)

150 mg Simeprevir: 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 48 Wochen; gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe: 150 mg Simeprevir über 12, 24 oder 48 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen; Placebo: Placebo zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

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

<sup>2</sup> p = 0,001.

<sup>3</sup> Virologisches Versagen unter der Behandlung war wie folgt definiert: Anteil der Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchregeln erfüllten (einschließlich des Abbruchkriteriums bei virologischem Durchbruch) oder bei denen am Behandlungsende HCV-RNA nachweisbar war (bei Patienten, die die Therapie abschlossen).

<sup>4</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung.

**Tabelle 15: SVR24-Raten, aufgeschlüsselt nach dem METAVIR-Fibrosestadium, bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (Studie C206; partielle und Null-Responder nach Vortherapie; Intent-To-Treat-Analyse)**

METAVIR-Fibrosestadium	Vorherige partielle Responder		Vorherige Null-Responder	
	Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe % (n/N)	Placebo % (n/N)	Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe % (n/N)	Placebo % (n/N)
F0–2	79 % (38/48)	8 % (1/12)	66 % (19/29)	23 % (3/13)
F3–4	67 % (14/21)	10 % (1/10)	33 % (7/21)	0 % (0/3)
F4	82 % (9/11)	0 % (0/2)	31 % (4/13)	0 % (0/2)

Gepoolte 150-mg-Simeprevir-Gruppe: 150 mg Simeprevir über 12, 24 oder 48 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen; Placebo: Placebo über 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

### Langzeitwirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion Studie HPC3002

Interimsdaten aus einer laufenden 3-jährigen Nachbeobachtungsstudie (Studie HPC3002) bei Patienten, die in früheren Phase-II-Studien mit einem Simeprevir-basierten Behandlungsschema eine SVR erreichten, zeigten, dass die HCV-RNA bei allen Patienten (n = 166) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten unter der Nachweisgrenze blieb.

### Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1- und HIV-1-Koinfektion Studie C212

Dies ist eine offene einarmige Phase-III-Studie mit Patienten mit HIV-1- und HCV-Ge-

notyp-1-Koinfektion, die nicht vorbehandelt sind oder bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (Relapser, partielle Responder und Null-Responder). Nichtzirrhotische Patienten ohne Vortherapie und nichtzirrhotische Patienten mit Relapse auf eine Vortherapie erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin entsprechend den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Vorherige Non-Responder (partielle Responder und Null-Responder) und alle zirrhotischen Patienten (METAVIR-Fibrosestadium F4) erhielten nach den ersten 12 Wochen mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon

alfa-2a und Ribavirin, 36 Wochen lang Peginterferon alfa-2a und Ribavirin.

Die 106 in Studie C212 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 48 Jahren (Bereich: 27 bis 67 Jahre; davon 2 % über 65 Jahre); 85 % waren männlich; 82 % waren Weiße, 14 % Schwarze oder Afroamerikaner und 1 % Asiaten; 6 % waren Hispanier; 12 % hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 86 % hatten bei Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von  $> 800.000$  I.E./ml; 68 % hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 19 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 13 % das METAVIR-Fibrosestadium F4; 82 % waren mit HCV-Genotyp 1a und 17 % mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 28 % des Gesamtkollektivs und 34 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 27 % hatten den IL28B-Genotyp CC, 56 % den IL28B-Genotyp CT und 17 % den IL28B-Genotyp TT; 50 % (n = 53) waren therapienaive HCV-Patienten, 14 % (n = 15) vorherige Relapser, 9 % (n = 10) vorherige partielle Responder und 26 % (n = 28) vorherige Null-Responder. Von diesen Patienten erhielten 88 % (n = 93) eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), bei der die am häufigsten angewendeten antiretroviralen HIV-Arzneimittel nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und der Integraseinhibitor Raltegravir waren. Die medianen HIV-1-RNA-Konzentrationen und CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen betrugen bei Studienbeginn bei den Patienten, die keine HAART erhielten, 4,18 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Bereich: 1,3–4,9 log<sub>10</sub> Kopien/ml) bzw. 677 × 10<sup>6</sup> Zellen/l (Bereich: 489–1.076 × 10<sup>6</sup> Zellen/l). Bei den Patienten, die eine HAART erhielten, betrugen die medianen CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen bei Studienbeginn 561 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml (Bereich: 275–1.407 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml).

Der Anteil der Patienten, die die gesamte Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, betrug 3 %. Der Anteil der Patienten, die nur die Behandlung mit Simeprevir aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, betrug 1 %. Tabelle 16 auf Seite 18 zeigt die Ansprechraten bei therapienaiven Patienten, vorherigen Relapsen, vorherigen partiellen Respondern und Null-Respondern.

Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 89 % (54/61) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten oder vorherigen Relapser ohne Zirrhose durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (HCV-RNA  $< 25$  I.E./ml in Woche 4 nachweisbar oder nicht nachweisbar und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12). Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 87 %.

Bei 71 % (37/52), 93 % (14/15), 80 % (8/10) und 36 % (10/28) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten, vorherigen Relapsen, vorherigen partiellen Respondern oder vorherigen Null-Respondern war in Woche 4 keine HCV-RNA (RVr) mehr nachweisbar. Bei diesen Patienten betrugen die SVR12-Raten 89 %, 93 %, 75 % bzw. 90 %.

In Woche 4 hatten 6 % (3/52), 0 % (0/15), 20 % (2/10) und 25 % (7/28) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten,

# OLYSIO® 150 mg Hartkapseln

**Tabelle 16: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und HIV-1-Koinfektion (Studie C212; therapienaive Patienten, vorherige Relapser, vorherige partielle und Null-Responder; Abschlussanalyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Behandlungsergebnis <sup>1</sup>	Therapienaive Patienten N = 53 % (n/N)	Vorherige Relapser N = 15 % (n/N)	Vorherige partielle Responder N = 10 % (n/N)	Vorherige Null-Responder N = 28 % (n/N)
<b>SVR12</b>	79 % (42/53) <sup>2</sup>	87 % (13/15)	70 % (7/10)	57 % (16/28) <sup>2</sup>
<b>Ergebnis bei Patienten ohne SVR12</b>				
Therapieversagen <sup>3</sup>	9 % (5/53)	0 % (0/15)	20 % (2/10)	39 % (11/28)
Virologischer Relapse <sup>4</sup>	10 % (5/48)	13 % (2/15)	0 % (0/7)	12 % (2/17)
SVR12 fehlt <sup>5</sup>	2 % (1/53)	0 % (0/15)	10 % (1/10)	0 % (0/28)

<sup>1</sup> 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen.

<sup>2</sup> p < 0,001 im Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

<sup>3</sup> Therapieversagen war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchregeln erfüllten und/oder einen virologischen Durchbruch erlitten).

<sup>4</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim tatsächlichen Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung, einschließlich eines vorherigen Nullresponders mit Relapse nach SVR12, von dem (auf einer phylogenetischen Analyse basierend) angenommen wurde, dass er eine HCV-Reinfektion hatte.

<sup>5</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bewertung.

**Tabelle 17: SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp, bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und HIV-1-Koinfektion (Studie C212; therapienaive Patienten, vorherige Relapser, vorherige partielle und Null-Responder; Abschlussanalyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Subgruppe	Therapienaive Patienten % (n/N)	Vorherige Relapser % (n/N)	Vorherige partielle Responder % (n/N)	Vorherige Null-Responder % (n/N)
<b>METAVIR-Fibrosestadium</b>				
F0–2	89 % (24/27)	78 % (7/9)	50 % (1/2)	57 % (4/7)
F3–4	57 % (4/7)	100 % (2/2)	67 % (2/3)	60 % (6/10)
F4	100 % (2/2)	100 % (1/1)	100 % (1/1)	60 % (3/5)
<b>IL28B-Genotyp</b>				
CC	100 % (15/15)	100 % (7/7)	100 % (1/1)	80 % (4/5)
CT	70 % (19/27)	100 % (6/6)	71 % (5/7)	53 % (10/19)
TT	80 % (8/10)	0 % (0/2)	50 % (1/2)	50 % (2/4)

**Tabelle 18: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Studie HPC3011; Abschlussanalyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Behandlungsergebnis <sup>1</sup>	Therapienaive Patienten N = 35 % (n/N)	Vorherige Relapser N = 22 % (n/N)	Vorherige partielle Responder N = 10 % (n/N)	Vorherige Null-Responder N = 40 % (n/N)
<b>SVR12</b>	83 % (29/35)	86 % (19/22)	60 % (6/10)	40 % (16/40)
<b>Ergebnis bei Patienten ohne SVR12</b>				
Therapieversagen <sup>2</sup>	9 % (3/35)	9 % (2/22)	20 % (2/10)	45 % (18/40)
Virologischer Relapse <sup>3</sup>	9 % (3/35)	5 % (1/22)	20 % (2/10)	15 % (6/40)
SVR12 fehlt <sup>4</sup>	0 % (0/35)	0 % (0/22)	0 % (0/10)	0 % (0/40)

<sup>1</sup> 150 mg Simeprevir über 12 Wochen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 24 oder 48 Wochen.

<sup>2</sup> Therapieversagen war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchregeln erfüllten und/oder einen virologischen Durchbruch erlitten).

<sup>3</sup> Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer (oder nicht bestätigt nachweisbarer) HCV-RNA bei tatsächlichem Behandlungsende.

<sup>4</sup> Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bewertung.

Relapser, vorherigen partiellen Responder oder der vorherigen Null-Responder HCV-RNA-Konzentrationen  $\geq 25$  I.E./ml. Die SVR12-Raten betrugen bei therapienaiven Patienten, vorherigen Relapsen und vorherigen Null-Respondern 0 % und bei vorherigen partiellen Respondern 50 % (1/2).

Tabelle 17 zeigt die SVR-Raten, aufgeschlüsselt nach dem METAVIR-Fibrosestadium und dem IL28B-Genotyp.

Zwei Patienten hatten ein virologisches HIV-Versagen, definiert als bestätigte HIV-1-RNA  $\geq 200$  Kopien/ml nach vorherigen  $< 50$  Kopien/ml. Diese Versagen traten 36 bzw. 48 Wochen nach Ende der Behandlung mit Simeprevir ein.

## Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-4-Infektion Studie HPC3011 (RESTORE)

Dies ist eine unverblindete, einarmige Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion, die therapienaiv sind oder bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hat (einschließlich vorherigen Relapsen, partiellen Respondern oder Null-Respondern). Therapienaive Patienten oder Patienten mit Relapse erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin nach den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Non-Responder (partielle Responder und Null-Responder) auf eine Vortherapie erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin.

Die 107 in Studie HPC3011 eingeschlossenen Patienten mit HCV-Genotyp 4 hatten ein medianes Alter von 49 Jahren (Bereich: 27 bis 69 Jahre; 5 % über 65 Jahre); 79 % waren männlich; 72 % waren Weiße, 28 % Schwarze oder Afroamerikaner; 7 % waren Hispanier; 14 % hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 60 % hatten bei Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von  $> 800.000$  I.E./ml; 57 % hatten das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 14 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 29 % das METAVIR-Fibrosestadium F4; 8 % hatten einen IL28B-Genotyp CC, 58 % einen IL28B-Genotyp CT und 35 % einen IL28B-Genotyp TT; 42 % waren mit HCV-Genotyp 4a und 24 % mit HCV-Genotyp 4d infiziert; keiner der Patienten hatte bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 33 % (n = 35) waren therapienaive HCV-Patienten, 21 % (n = 22) vorherige Relapser, 9 % (n = 10) vorherige partielle Responder und 37 % (n = 40) vorherige Null-Responder.

Der Anteil der Patienten, die Simeprevir aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, betrug 1 %. Tabelle 18 zeigt die Response-Raten bei therapienaiven Patienten, vorherigen Relapsen, vorherigen partiellen Respondern und vorherigen Null-Respondern.

Neunundachtzig Prozent (51/57) der mit Simeprevir behandelten, therapienaiven Patienten und vorherigen Relapser erhielten

eine gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen, weil sie die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten. Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 94 %.

Achtzig Prozent (28/35), 82 % (18/22), 40 % (4/10) bzw. 48 % (19/40) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten, vorherigen Relapser, vorherigen partiellen Responder bzw. vorherigen Null-Responder hatten zur Woche-4-Untersuchung keine nachweisbare HCV-RNA (RVR). Bei diesen Patienten betrugen die SVR12-Raten 96 %, 94 %, 100 % bzw. 68 %.

Bei 11 % (4/35), 5 % (1/22), 10 % (1/10) bzw. 23 % (9/40) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten, vorherigen Relapser, vorherigen partiellen Responder bzw. vorherigen Null-Responder betrug die HCV-RNA zu Woche 4  $\geq 25$  I.E./ml, keiner erreichte eine SVR12.

Die viralen Durchbruchraten betrugen 24 % (11/45), 20 % (5/25) bzw. 11 % (4/36) bei Patienten mit Genotyp 4a, 4d bzw. 4/andere. Die klinische Relevanz dieser nach Subgenotypen unterschiedlichen viralen Durchbruchraten ist nicht bekannt.

Tabelle 19 zeigt die SVR-Raten aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp.

### Wirksamkeit bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp 1, die mit einem interferonfreien Therapieschema behandelt werden (Studie HPC2002 (COSMOS))

In dieser unverbündeten randomisierten Phase-IIa-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Simeprevir (150 mg einmal täglich) in Kombination mit Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) mit oder ohne Ribavirin bei mit HCV-Genotyp 1 infizierten vorherigen Null-Respondern mit dem METAVIR-Fibrosestadium F0–F2 (Kohorte 1) und bei therapienaiven Patienten und vorherigen Null-Respondern mit dem METAVIR-Fibrosestadium F3–F4 und kompensierter Lebererkrankung (Kohorte 2) untersucht.

Die 80 in Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose hatten ein medianes Alter von 56 Jahren (Bereich 27 bis 70 Jahre; 8 % über 65 Jahre); 61 % waren männlich, 71 % Weiße, 29 % Schwarze oder Afroamerikaner; 25 % waren Hispanier; 30 % hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 98 % bei Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von  $> 800.000$  I.E./ml, 41 % das METAVIR-Fibrosestadium F0 oder F1 und 59 % das METAVIR-Fibrosestadium F2; bei 78 % lag HCV-Genotyp 1a und bei den übrigen Patienten HCV-Genotyp 1b vor; 39 % des Gesamtkollektivs und 50 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 6 % hatten den IL28B-Genotyp CC, 70 % den IL28B-Genotyp CT und 24 % den IL28B-Genotyp TT. Alle Patienten waren Null-Responder auf eine Vortherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Die 87 in Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose hatten ein medianes Alter von 58 Jahren (Bereich 28 bis 70 Jahre; 3 % über 65 Jahre); 67 % waren männlich, 91 % Weiße, 9 % Schwarze oder Afroamerikaner; 17 % waren

**Tabelle 19: SVR12-Raten, aufgeschlüsselt nach METAVIR-Fibrosestadium und IL28B-Genotyp, bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Studie HPC3011; Abschlussanalyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Subgruppe	Therapienaive Patienten % (n/N)	Vorherige Relapser % (n/N)	Vorherige partielle Responder % (n/N)	Vorherige Null-Responder % (n/N)
METAVIR-Fibrosestadium				
F0–2	85 % (22/26)	91 % (10/11)	100 % (5/5)	47 % (8/17)
F3–4	78 % (7/9)	82 % (9/11)	20 % (1/5)	35 % (7/20)
F4	50 % (1/2)	78 % (7/9)	20 % (1/5)	36 % (5/14)
IL28B-Genotyp				
CC	100 % (7/7)	100 % (1/1)	–	–
CT	82 % (14/17)	82 % (14/17)	60 % (3/5)	41 % (9/22)
TT	80 % (8/10)	100 % (4/4)	60 % (3/5)	39 % (7/18)

**Tabelle 20: Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die Null-Responder auf eine vorherige Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder die therapienaiv waren und die eine 12-wöchige Simeprevir-Kombinationstherapie mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten (Studie HPC2002; Abschlussanalyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Behandlungsergebnis	Kohorte 1 (vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F0–F2)		Kohorte 2 (therapienaive Patienten und vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F3–F4)	
	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)
SVR12	96 % (26/27)	93 % (13/14)	93 % (25/27)	93 % (13/14)
<b>Ergebnisse bei Patienten ohne SVR12</b>				
Therapieversagen <sup>1</sup>	0 % (0/27)	0 % (0/14)	0 % (0/27)	0 % (0/14)
Viraler Relapse <sup>2</sup>	4 % (1/27)	7 % (1/14)	7 % (2/27)	7 % (1/14)
SVR12 fehlt <sup>3</sup>	0 % (0/27)	0 % (0/14)	0 % (0/27)	0 % (0/14)

150 mg Simeprevir einmal täglich für 12 Wochen zusammen mit 400 mg Sofosbuvir einmal täglich mit oder ohne Ribavirin. SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

- Therapieversagen war wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit bestätigter nachweisbarer HCV-RNA am Behandlungsende (einschließlich von, aber nicht beschränkt auf Patienten, die die im Protokoll definierten Abbruchregeln erfüllten).
- Bei der Berechnung der virologischen Relapse-Raten repräsentierte der Nenner die Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende und mindestens einer HCV-RNA-Bestimmung während der Nachbeobachtung.
- Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der SVR-Bewertung.

Hispanier; 44 % hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 84 % hatten bei Studienbeginn HCV-RNA-Konzentrationen von  $> 800.000$  I.E./ml, 53 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 47 % das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose). Bei 78 % lag HCV-Genotyp 1a und bei 22 % HCV-Genotyp 1b vor; 31 % des Gesamtkollektivs und 40 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 21 % hatten den IL28B-Genotyp CC, 56 % den IL28B-Genotyp CT und 23 % den IL28B-Genotyp TT. 54 % der Patienten waren Null-Responder auf eine Vortherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin und 46 % waren therapienaiv.

In beiden Kohorten brach keiner der Patienten aus den 12 Wochen lang behandelten Gruppen die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. In den 24 Wochen lang behandelten Gruppen betrug der Anteil der Patienten, die die Behandlung

wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, 3 % und 2 % in Kohorte 1 bzw. 2.

Tabelle 20 zeigt die Ansprechraten für Null-Responder nach Vortherapie in Kohorte 1 und für therapienaive und vorherige Null-Responder in Kohorte 2.

Bei den Patienten, die 12 Wochen lang Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir ohne Ribavirin erhielten, betrug die SVR12-Gesamtrate in der gepoolten Analyse beider Kohorten 93 % (26/28).

Die SVR12-Gesamtraten betrugen bei den Patienten, die 12 Wochen lang Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten, 95 % (39/41) und 93 % (38/41) in Kohorte 1 bzw. Kohorte 2 und 94 % (77/82) in beiden Kohorten zusammen. Weder der Einsatz von Ribavirin noch der Vorbehandlungsstatus (therapienaiv oder vorherige Null-Response) hatten einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis.



In Kohorte 1 betrugen die SVR12-Raten in den 24 Wochen lang behandelten Gruppen 79 % (19/24) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir und Ribavirin behandelte Gruppe und 93 % (14/15) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir ohne Ribavirin behandelte Gruppe. In Kohorte 2 betrugen die SVR12-Raten in den 24 Wochen lang behandelten Gruppen 93 % (28/30) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir und Ribavirin behandelte Gruppe und 100 % (16/16) für die mit Simeprevir plus Sofosbuvir ohne Ribavirin behandelte Gruppe. Ein viraler Relapse wurde bei insgesamt 6 Patienten (6/162, 4 %) berichtet: bei 4 Patienten mit Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn (3 in Kohorte 1 und 1 in Kohorte 2) und 2 bei HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Q80K-Polymorphismus.

Tabelle 21 zeigt die nach HCV-Genotyp/-Subtyp und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn aufgeschlüsselten SVR12-Raten.

#### Klinische Studie mit Untersuchung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Simeprevir 150 mg einmal täglich und 350 mg einmal täglich über 7 Tage auf das QT-Intervall wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo- und positiv kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) 4-Wege-Crossover-Studie mit 60 gesunden Probanden untersucht. Weder mit der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich noch mit der supratherapeutischen Dosis von 350 mg einmal täglich wurden bedeutsame Änderungen des QTc-Intervalls beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Simeprevir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 3 Jahren bis unter 18 Jahren bei der Behandlung der chronischen Virushepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Simeprevir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei erwachsenen mit HCV-infizierten Patienten untersucht. Die Plasmaverfügbarkeit (AUC) von Simeprevir war bei HCV-infizierten Patienten etwa 2- bis 3-fach höher als bei gesunden Probanden. Die Plasma- $C_{max}$  und AUC von Simeprevir waren bei gemeinsamer Anwendung von Simeprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin ähnlich wie bei alleiniger Anwendung von Simeprevir.

#### Resorption

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Simeprevir nach einer oralen Einzelgabe von 150 mg Simeprevir nach Nahrungsaufnahme beträgt 62 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden gewöhnlich 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme erreicht.

*In-vitro*-Experimente mit humanen Caco-2-Zellen zeigten, dass Simeprevir ein Substrat von P-gp ist.

**Tabelle 21: SVR12-Raten bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die Null-Responder auf eine Vorbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder nicht vorbehandelt waren, aufgeschlüsselt nach Genotyp/Subtyp und Q80K-Polymorphismus bei Studienbeginn (Studie HPC2002; Abschlussanalyse; Intent-To-Treat-Analyse)**

Subgruppe	Kohorte 1 (vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F0-F2)		Kohorte 2 (therapienaive Patienten und vorherige Null-Responder; METAVIR-Fibrosestadium F3-F4)	
	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen % (n/N)	Simeprevir + Sofosbuvir 12 Wochen % (n/N)
Genotyp 1a	95 % (20/21)	90 % (9/10)	91 % (20/22)	91 % (10/11)
Q80K	89 % (8/9)	83 % (5/6)	88 % (7/8)	100 % (3/3)
Kein Q80K	100 % (12/12)	100 % (4/4)	93 % (13/14)	88 % (7/8)
Genotyp 1b	100 % (6/6)	100 % (4/4)	100 % (5/5)	100 % (3/3)

150 mg Simeprevir einmal täglich über 12 Wochen in Kombination mit 400 mg Sofosbuvir einmal täglich mit oder ohne Ribavirin. SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem geplanten Behandlungsende.

#### Auswirkung von Nahrung auf die Resorption

Im Vergleich zur Einnahme ohne Nahrung erhöhte die Einnahme von Simeprevir zusammen mit Nahrung bei gesunden Probanden die AUC um 61 % nach einem fettreichen, hochkalorischen Frühstück (928 kcal) und um 69 % nach einem normokalorischen Frühstück (533 kcal) und verzögerte die Resorption um 1 Stunde bzw. 1,5 Stunden.

Simeprevir muss zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Art der Nahrung hat keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Simeprevir.

#### Verteilung

Simeprevir ist extensiv an Plasmaproteine gebunden (> 99,9 %), hauptsächlich an Albumin und in geringerem Maße an Alpha-1-saures-Glykoprotein. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert.

#### Biotransformation

Simeprevir wird in der Leber verstoffwechselt. *In-vitro*-Experimente mit humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Simeprevir vor allem oxidativ über das hepatische CYP3A4-System metabolisiert wird. Eine Beteiligung von CYP2C8 und CYP2C19 kann nicht ausgeschlossen werden. Mäßige oder starke CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöhen, während mäßige oder starke CYP3A4-Induktoren die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant reduzieren. Simeprevir induziert *in vitro* weder CYP1A2 noch CYP3A4. Simeprevir ist kein klinisch relevanter Inhibitor der Enzymaktivität von Cathepsin A.

*In-vitro*-Experimente zeigten, dass Simeprevir ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-Glykoprotein (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 und OATP2B1 ist. Simeprevir hemmt die Aufnahmetransporter OATP1B1/3 und NTCP sowie die Effluxtransporter P-gp/MDR1, MRP2, BCRP und BSEP. OATP1B1/3 und MRP2 sind am Transport von Bilirubin in die und aus den Hepatozyten beteiligt. Simeprevir hemmt OCT2 *in vitro* nicht.

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 200 mg  $^{14}$ C-Simeprevir an gesunde Probanden war der größte Teil der Radioaktivität im Plasma (bis zu 98 %) der unveränderten Substanz zuzurechnen und nur ein kleiner Teil der Radioaktivität im Plasma stammte aus Metaboliten (von denen keine zu den Hauptmetaboliten gehörten). Die in den Fäzes gefundenen Metaboliten wurden durch Oxidation am makrozyklischen Rest oder dem aromatischen Rest oder an beiden sowie durch O-Demethylierung gebildet, gefolgt von Oxidation.

#### Elimination

Die Elimination von Simeprevir erfolgt durch biliäre Ausscheidung. Die renale Clearance spielt für die Elimination nur eine unbedeutende Rolle. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 200 mg  $^{14}$ C-Simeprevir an gesunde Probanden wurden im Durchschnitt 91 % der Gesamtradioaktivität in den Fäzes wiedergefunden. Weniger als 1 % der eingenommenen Dosis wurde im Urin wiedergefunden. Unverändertes Simeprevir in den Fäzes machte im Durchschnitt 31 % der eingenommenen Dosis aus.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Simeprevir betrug nach einer Dosis von 200 mg Simeprevir bei gesunden Probanden 10 bis 13 Stunden und bei HCV-infizierten Patienten 41 Stunden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Plasma- $C_{max}$  und die Fläche unter Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) erhöhten sich nach mehreren Dosen zwischen 75 mg und 200 mg einmal täglich mehr als dosisproportional, wobei es nach wiederholter Gabe zu einer Akkumulation kam. Der *Steady state* wurde nach einmal täglicher Einnahme nach 7 Tagen erreicht.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Simeprevir bei Patienten über 65 Jahre vor. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (n = 21, Alter über 65 Jahre) bei mit Simeprevir behandelten HCV-infizierten Patienten hatte das Alter (18–73 Jahre) keine klinisch



bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Simeprevir. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Simeprevir erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

## Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination von Simeprevir ist vernachlässigbar. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung eine klinisch relevante Auswirkung auf die Exposition gegenüber Simeprevir hat.

Im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion (klassifiziert anhand der eGFR-Formel der [Modification of Diet in Renal Disease, MDRD-Studie]; eGFR  $\geq 80$  ml/min) war die mittlere Steady-state-AUC von Simeprevir bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR unter 30 ml/min) 62 % höher, wobei das 90 %-Konfidenzintervall 27 % niedriger bis 3,6-fach höher war. Da die Exposition bei HCV-infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung erhöht sein kann, ist bei Verordnung von Simeprevir bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Da Simeprevir eine hohe Proteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse effektiv entfernt wird.

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind die Fachinformationen für die in Kombination mit Simeprevir angewendeten Arzneimittel zu beachten.

## Leberfunktionsstörung

Simeprevir wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt.

Die Simeprevir-Plasmaexposition war bei HCV-infizierten Patienten etwa 2- bis 3-fach höher als bei gesunden Probanden.

Im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion war die mittlere Steady-state-AUC von Simeprevir bei Probanden mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ohne HCV-Infektion 2,4-fach höher und bei Probanden ohne HCV-Infektion mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) 5,2-fach höher.

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Simeprevir erforderlich; für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosisempfehlung gegeben werden. Da die Sicherheit und Wirksamkeit von Simeprevir bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind die Fachinformationen für die in Kombination mit Simeprevir angewendeten Arzneimittel zu beachten.

## Geschlecht

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandel-

ten HCV-infizierten Patienten hatte das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Simeprevir.

## Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Körpergewichts oder des Body Mass Index erforderlich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten HCV-infizierten Patienten hatte dieser Parameter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Simeprevir.

## Ethnische Zugehörigkeit

Die populationspharmakokinetischen Schätzungen der Simeprevir-Exposition zwischen weißen und schwarzen/afroamerikanischen HCV-infizierten Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden, waren vergleichbar.

In einer in China und Südkorea durchgeführten Phase-III-Studie war die mittlere Simeprevir-Exposition im Plasma bei asiatischen HCV-infizierten Patienten 2,1-fach höher im Vergleich zu den Daten einer gepoolten Phase-III-Population aus weltweit durchgeführten Studien mit nicht-asiatischen HCV-infizierten Patienten.

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich.

## Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Die pharmakokinetischen Parameter von Simeprevir waren bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion denen mit oder ohne Koinfektion mit HIV-1 vergleichbar.

## Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Simeprevir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Nagern rief Simeprevir in der Leber, im Pankreas und im Gastrointestinaltrakt toxische Wirkungen hervor. Die Verabreichung an Tieren führte bei Hunden zu ähnlichen und bei Ratten zu niedrigeren Expositionen im Vergleich zu denjenigen, die beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich beobachtet wurden. Bei Hunden führte Simeprevir zu einer reversiblen multifokalen hepatozellulären Nekrose, die von einem Anstieg von ALT, AST, alkalischer Phosphatase und/oder Bilirubin begleitet war. Dieser Effekt wurde bei höheren systemischen Expositionen (11-fach) beobachtet, als beim Menschen mit der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich erreicht werden.

Simeprevir hatte *in vitro* eine leichte Reizwirkung an den Augen. *In vitro* induzierte Simeprevir nach UVA-Exposition eine phototoxische Reaktion an BALB/c-3T3-Fibroblasten, die mit und ohne Proteinsupplemente beobachtet wurde. Simeprevir zeigte an der Haut von Kaninchen keine Reizwirkung, und es ist unwahrscheinlich, dass es eine Hautsensibilisierung verursacht.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden keine unerwünschten Wirkungen von Simeprevir auf die Vitalfunktionen (Herz, At-

mung und zentrales Nervensystem) festgestellt.

## Karzinogenität und Mutagenität

Simeprevir war in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests nicht genotoxisch. Karzinogenitätsstudien wurden mit Simeprevir nicht durchgeführt.

## Reproduktionstoxizität

Bei Ratten durchgeführte Studien ergaben keine Hinweise auf signifikante Auswirkungen auf die Fertilität, embryofetale Entwicklung oder die prä- und postnatale Entwicklung bei einer der getesteten Dosen (die einer systemischen Exposition bei Ratten entsprachen, die ähnlich oder niedriger ist, als beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich beobachtet wird). Bei Mäusen wurden bei 4-fach erhöhter Exposition, verglichen mit der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich beim Menschen, überzählige Rippen und eine verzögerte Ossifikation beobachtet.

Bei trächtigen Ratten wurden in der Plazenta, in der fetalen Leber und im Fetus niedrigere Simeprevir-Konzentrationen als im Blut beobachtet. Bei Verabreichung an säugende Ratten wurde Simeprevir aufgrund der Ausscheidung von Simeprevir über die Milch, im Plasma gesäugter Ratten nachgewiesen.

## Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Simeprevir ist als PBT (persistierende, bioakkumulierbare und toxische) Substanz klassifiziert (siehe Abschnitt 6.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Croscarmellose-Natrium  
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle  
Gelatine  
Titandioxid (E171)

Schwarze Drucktinte  
Schellack (E904)  
Eisen(II, III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polyvinylidenchlorid(PVC/PE/PVDC)-Aluminium-Durchdruck-Blisterpackungen mit 7 Kapseln.

# OLYSIO® 150 mg Hartkapseln



Packungsgrößen: 7 oder 28 Kapseln.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
14. Mai 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt