

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene simeprevir sódico equivalente a 150 mg de simeprevir.

Excipiente con efecto conocido: cada cápsula contiene 78,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Cápsula de gelatina blanca de alrededor de 22 mm de longitud, marcada con “TMC435 150” en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

OLYSIO está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para consultar la actividad específica frente al genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con OLYSIO debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HCC.

Posología

La dosis recomendada de OLYSIO es una cápsula de 150 mg una vez al día durante 12 semanas, tomada con alimentos.

OLYSIO no se debe administrar en monoterapia. OLYSIO se debe utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC (ver sección 5.1). Cuando se valore iniciar un tratamiento combinado de OLYSIO con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de iniciar el tratamiento se debe hacer a los pacientes un test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 4.4).

Consulte también las fichas técnicas de los medicamentos que se utilizan en combinación con OLYSIO.

El/los medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con OLYSIO se detalla en la tabla 1.

Tabla 1: Medicamento(s) concomitante(s) recomendado(s) y duración del tratamiento para la terapia combinada de OLYSIO

| Población de pacientes | Tratamiento | Duración |
|--|---|--|
| Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>) y con recidiva previa con VHC genotipo 1 ó 4 ¹ | OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina ² | 24 semanas ³ El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 12 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina. |
| Pacientes sin respuesta previa (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) con VHC genotipo 1 ó 4 ¹ | OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina ² | 48 semanas El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina. |
| Pacientes con VHC genotipo 1 ó 4, independientemente del historial de tratamiento previo ⁴ | OLYSIO + sofosbuvir (+/- ribavirina) ⁵ | 12 semanas (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1) |

¹ Incluye a pacientes con o sin cirrosis y aquellos pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Recidiva o sin respuesta a un tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin ribavirina (ver sección 5.1).

² Cuando se valore utilizar un tratamiento combinado de OLYSIO con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de comenzar el tratamiento se debe realizar un test de identificación del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 4.4).

³ Los pacientes no tratados previamente (*naïve*) y con recidiva previa con cirrosis que están coinfectados con el VIH deben recibir 48 semanas de tratamiento. El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina. Ver sección Poblaciones especiales de pacientes - Coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1).

⁴ Incluye a pacientes no tratados previamente (*naïve*) o pacientes que fracasaron a un tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina con o sin cirrosis.

⁵ El tratamiento de OLYSIO con sofosbuvir solamente se debe utilizar en pacientes que no toleran o no son candidatos al tratamiento con interferón, y tienen una necesidad de tratamiento urgente. Se puede añadir ribavirina en base a la evaluación clínica individual de cada paciente (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). La duración del tratamiento recomendada es de 12 semanas. Se puede valorar una duración de tratamiento de OLYSIO con sofosbuvir (con o sin ribavirina) más larga (hasta 24 semanas) en base a las características individuales (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Consulte en la tabla 2 las reglas de interrupción del tratamiento basándose en los valores de ARN del VHC en las semanas 4, 12 y 24 para los pacientes que reciben tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina.

Interrupción del tratamiento en los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina

Es improbable que los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento alcancen una respuesta virológica sostenida (RVS), por lo que se recomienda la interrupción del tratamiento en estos pacientes. Los umbrales del ARN del VHC que indican la interrupción del tratamiento (es decir, reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento

| ARN del VHC | Medida |
|---|---|
| Semana 4 de tratamiento: ≥ 25 UI/ml | Interrupción de OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina |
| Semana 12 de tratamiento: detectable ¹ | Interrupción del peginterferón alfa y la ribavirina (el tratamiento con OLYSIO está completo en la semana 12) |
| Semana 24 de tratamiento: detectable ¹ | Interrupción del peginterferón alfa y la ribavirina |

¹ Para confirmar los niveles de ARN del VHC antes de interrumpir el tratamiento del VHC se recomienda la reevaluación del ARN del VHC en caso de que el ARN del VHC sea detectable después de haber sido indetectable.

No hay reglas de interrupción del tratamiento que apliquen a la combinación de OLYSIO con sofosbuvir.

Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de OLYSIO

Para evitar el fracaso del tratamiento, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de OLYSIO. Si se interrumpe el tratamiento con OLYSIO por reacciones adversas o respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento, no se deberá reanudar el tratamiento con OLYSIO.

Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC

En caso de que se produzcan reacciones adversas, posiblemente relacionadas con los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC, que requieren el ajuste de la dosis o la interrupción de cualquiera de los medicamentos, consulte las indicaciones que aparecen en las respectivas fichas técnicas de estos medicamentos.

Si por cualquier motivo se retiran los otros medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC, también se deberá interrumpir el tratamiento con OLYSIO.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de OLYSIO y el paciente lo advierte en las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida de OLYSIO con alimentos lo antes posible y tomar después la dosis siguiente de OLYSIO a la hora habitual prevista.

Si se omite una dosis de OLYSIO más de 12 horas después de la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida de OLYSIO y debe reanudar la toma de OLYSIO con alimentos a la hora habitual prevista.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

Existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de OLYSIO en pacientes de más de 65 años. No hay datos de seguridad y eficacia de OLYSIO en los pacientes mayores de 75 años. No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se han observado aumentos en la exposición de simeprevir en los pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado OLYSIO en pacientes infectados con el VHC con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal, incluidos los pacientes que precisan hemodiálisis. Como la exposición puede aumentar en los pacientes infectados con VHC con insuficiencia renal grave, se recomienda precaución cuando se prescriba OLYSIO a estos pacientes (ver sección 5.2).

Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación al uso en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). La exposición a simeprevir es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se ha establecido una recomendación de dosis para estos pacientes (ver sección 5.2). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de OLYSIO en los pacientes infectados con el VHC con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh); por tanto se recomienda especial precaución cuando se prescriba OLYSIO a pacientes infectados con el VHC con insuficiencia hepática moderada o grave. Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación al uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh).

Raza

Teniendo en cuenta los datos limitados, los riesgos y beneficios potenciales de OLYSIO 150 mg se deben considerar cuidadosamente antes de ser utilizado en pacientes del este asiático (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLYSIO en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1)

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfectados con el VHC y el VIH-1 (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Los pacientes coinfectados con el VHC y VIH-1, tengan o no antecedentes de tratamiento para el VHC, se deben tratar del mismo modo que los infectados únicamente con el VHC, a excepción de los pacientes coinfectados con cirrosis que, después de completar 12 semanas de tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina, deben recibir 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina (duración total del tratamiento de 48 semanas).

Consulte en las secciones 4.4 y 4.5 las interacciones importantes con los fármacos antirretrovirales.

Forma de administración

OLYSIO se debe tomar por vía oral una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). La cápsula se debe tragar entera.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

No se ha estudiado la eficacia de OLYSIO en pacientes con VHC genotipos 2, 3, 5 ni 6; por lo tanto OLYSIO no se debe utilizar en estos pacientes (ver sección 5.1).

OLYSIO no se debe administrar en monoterapia y OLYSIO se deberá prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Si se suspenden de forma permanente los otros medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC, OLYSIO también se debe interrumpir (ver sección 4.2). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta antes de comenzar un tratamiento con OLYSIO. Las advertencias y precauciones relativas a estos medicamentos son igualmente válidas para su uso en el tratamiento combinado con OLYSIO.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de OLYSIO para retratar a pacientes que no han respondido a un tratamiento basado en un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC (ver secciones 5.1 y 5.3).

Uso de simeprevir en pacientes infectados con VHC genotipo 1a

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina se reduce sustancialmente en los pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1a que presentan polimorfismo basal Q80K en NS3 en comparación con los pacientes con hepatitis C genotipo 1a sin polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 5.1). Es altamente recomendable realizar el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a cuando se valore iniciar un tratamiento con OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Se debe considerar una terapia alternativa en los pacientes infectados con el VHC genotipo 1a con polimorfismo Q80K o en los casos donde el test no esté accesible.

Los datos disponibles son muy limitados para evaluar si la presencia del polimorfismo Q80K en pacientes con VHC genotipo 1a reduce la eficacia de simeprevir cuando se utiliza OLYSIO en combinación con otros antivirales de acción directa contra el VHC (ver sección 5.1). Hasta que no se dispongan de datos confirmatorios, el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K debería ser considerado antes de iniciar OLYSIO en combinación con sofosbuvir en los pacientes infectados con VHC genotipo 1a.

Terapia libre de interferón

Los tratamientos con OLYSIO libres de interferón no han sido investigados en los estudios fase 3 (ver sección 5.1). El régimen y la duración óptima del tratamiento no se ha establecido. La terapia con OLYSIO libre de interferón sólo se utilizará en los pacientes que no toleran o no son candidatos al tratamiento con interferón, y tienen una necesidad de tratamiento urgente.

Administración conjunta con otros antivirales de acción directa frente al VHC

OLYSIO sólo debe ser administrado de forma conjunta con otros antivirales de acción directa si en base a los datos disponibles se considera que los beneficios superan los posibles riesgos. No existen datos que apoyen la administración conjunta de OLYSIO con telaprevir o boceprevir. Se prevé que estos inhibidores de la proteasa del VHC tengan resistencia cruzada, y por tanto, la administración concomitante no está recomendada (ver sección 4.5).

OLYSIO en combinación con peginterferón alfa-2b

En los estudios clínicos, los pacientes asignados a simeprevir en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvieron tasas RVS12 numéricamente inferiores y también experimentaron rebrote y recidiva viral más frecuentemente que aquellos tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina (ver sección 5.1).

Embarazo y anticoncepción

OLYSIO solo se debe utilizar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil, si el beneficio justifica el riesgo. Las pacientes en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.6).

Las contraindicaciones y advertencias en caso de embarazo y anticoncepción aplicables a los medicamentos administrados de forma conjunta son también válidas cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO.

La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto. Por tanto, se deberá tener un cuidado extremo para evitar embarazos en las pacientes y en las parejas femeninas de los pacientes varones (ver sección 4.6).

Fotosensibilidad

Se han observado reacciones de fotosensibilidad con el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser informados del riesgo de reacciones de fotosensibilidad y de la importancia de aplicar medidas de protección solar apropiadas durante el tratamiento con OLYSIO. Se debe evitar la exposición excesiva al sol y el uso de aparatos de bronceado durante el tratamiento con OLYSIO. Si aparecen reacciones de fotosensibilidad, se debe valorar la interrupción de OLYSIO y los pacientes deben ser controlados hasta que la reacción se resuelva.

Exantema

Se ha observado exantema en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.8). Los pacientes con exantemas leves a moderados deben ser controlados por la posible progresión del exantema, incluyendo el desarrollo de signos en las mucosas o síntomas sistémicos. En el caso de que aparezca un exantema grave, se debe interrumpir el tratamiento con OLYSIO y con los otros medicamentos administrados conjuntamente para el tratamiento de la HCC y los pacientes deben ser vigilados hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Insuficiencia hepática

La exposición a simeprevir en plasma es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de OLYSIO en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh) o en pacientes descompensados; por lo tanto, se recomienda especial precaución cuando se prescriba OLYSIO a estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2)

Análisis de laboratorio durante el tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina

Se deben controlar los valores de ARN del VHC en las semanas 4 y 12 y cuando esté indicado clínicamente (consulte además las guías de tratamiento para la duración y reglas de interrupción del tratamiento; sección 4.2). Se recomienda el uso de un análisis cuantitativo sensible del ARN del VHC para vigilar los valores de éste durante el tratamiento.

Consulte en las fichas técnicas de peginterferón alfa y ribavirina los análisis basales necesarios, durante el tratamiento y postratamiento, que incluyen pruebas hematológicas y bioquímicas (incluidas enzimas hepáticas y bilirrubina) y las pruebas de embarazo requeridas.

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de OLYSIO con sustancias que moderada o potentemente inducen o inhiben el citocromo P450 3A (CYP3A4) ya que puede originar una exposición a simeprevir notablemente inferior o superior, respectivamente.

Consulte en la sección 4.5 información sobre las interacciones con otros medicamentos.

Coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de OLYSIO en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes coinfectados por el VHB.

Receptores de trasplantes de órganos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de OLYSIO en receptores de trasplantes de órganos.

Excipiente de las cápsulas de OLYSIO

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición a simeprevir

La enzima principal que interviene en la biotransformación de simeprevir es la CYP3A4 (ver sección 5.2) y puede ocurrir que otros medicamentos induzcan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de simeprevir a través del CYP3A4. La administración concomitante de OLYSIO con inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 puede aumentar significativamente la exposición plasmática a simeprevir, mientras que la administración concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A4 puede reducir significativamente la exposición plasmática a simeprevir y originar pérdida de eficacia (consulte la tabla 3). Por tanto, no se recomienda la administración de OLYSIO junto con inhibidores o inductores moderados o potentes de CYP3A4.

La absorción hepática de simeprevir está mediada por OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 como el trombopag o gemfibrozilo pueden dar lugar a aumentos leves en las concentraciones de simeprevir en plasma.

Medicamentos afectados por el uso de simeprevir

Simeprevir inhibe levemente la actividad de CYP1A2 y la actividad intestinal de CYP3A4, pero no afecta a la actividad hepática de CYP3A4. La administración de OLYSIO junto con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4 puede generar un aumento de las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos (consulte la tabla 3). Simeprevir carece de efecto sobre CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vivo*. Simeprevir inhibe los transportadores OATP1B1 y Gp-P. La administración de OLYSIO junto con medicamentos que son sustratos de los transportadores OATP1B1 y Gp-P puede generar un aumento de las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos (consulte la tabla 3).

Tabla de interacciones

En la tabla 3 se incluyen las interacciones establecidas y teóricas entre simeprevir y medicamentos seleccionados (razones medias de mínimos cuadrados con intervalos de confianza del 90% (IC 90%; los aumentos se indican como “↑”, los descensos como “↓” y la ausencia de cambios como “↔”). Salvo que se indique lo contrario, los estudios de interacción se han realizado en adultos sanos con la dosis recomendada de 150 mg de simeprevir una vez al día.

Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapéuticas | Efecto sobre las concentraciones del fármaco Razón media de mínimos cuadrados (IC 90%) | Recomendación en caso de administración conjunta |
|--|--|--|
| ANALÉPTICOS | | |
| Cafeína 150 mg | AUC de cafeína 1,26 (1,21-1,32) ↑ C _{max} de cafeína 1,12 (1,06-1,19) ↔ C _{min} de cafeína no estudiada | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| Digoxina 0,25 mg | AUC de digoxina 1,39 (1,16-1,67) ↑ C _{max} de digoxina 1,31 (1,14-1,51) ↑ C _{min} de digoxina no estudiada (inhibición del transportador Gp-P) | Hay que monitorizar las concentraciones plasmáticas de digoxina y considerarlas para ajustar la dosis de digoxina y obtener el efecto clínico deseado. |
| Amiodarona Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona Quinidina | No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de estos antiarrítmicos cuando estos medicamentos se administran por vía oral. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) Pueden ocurrir aumentos ligeros en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición de CYP3A4 por la amiodarona. | Se requiere precaución, y se recomienda monitorización de estos fármacos antiarrítmicos y/o vigilancia clínica (ECG, etc.) cuando se administran por vía oral. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| Warfarina 10 mg | AUC de S-warfarina 1,04 (1,00-1,07) ↔ C _{max} de S-warfarina 1,00 (0,94-1,06) ↔ C _{min} de S-warfarina no estudiada | No es necesario ajustar la dosis. No obstante, se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR). |
| ANTIEPILEPTICOS | | |
| Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína | No estudiado. Se prevé un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción potente de CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con estos antiepilepticos ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO. |

| ANTIDEPRESIVOS | | |
|---|---|--|
| Escitalopram 10 mg una vez al día | AUC de escitalopram 1,00 (0,97-1,03) ↔ C _{max} de escitalopram 1,03 (0,99-1,07) ↔ C _{min} de escitalopram 1,00 (0,95-1,05) ↔ AUC de simeprevir 0,75 (0,68-0,83) ↓ C _{max} de simeprevir 0,80 (0,71-0,89) ↓ C _{min} de simeprevir 0,68 (0,59-0,79) ↓ | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTIISTAMÍNICOS | | |
| Astemizol Terfenadina | No estudiado. El astemizol y la terfenadina tienen potencial de causar arritmias cardíacas. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de estos antihistamínicos. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con astemizol o terfenadina. |
| ANTIINFECCIOSOS | | |
| Antibióticos (administración sistémica) | | |
| Azitromicina | No estudiado. Atendiendo a la vía de eliminación de azitromicina no cabe esperar interacciones medicamentosas entre azitromicina y simeprevir. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Eritromicina 500 mg tres veces al día | AUC de eritromicina 1,90 (1,53-2,36) ↑ C _{max} de eritromicina 1,59 (1,23-2,05) ↑ C _{min} de eritromicina 3,08 (2,54-3,73) ↑ AUC de simeprevir 7,47 (6,41-8,70) ↑ C _{max} de simeprevir 4,53 (3,91-5,25) ↑ C _{min} de simeprevir 12,74 (10,19-15,93) ↑ (inhibición de las enzimas CYP3A4 y del transportador Gp-P tanto por eritromicina como por simeprevir) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con eritromicina sistémica. |
| Claritromicina Telitromicina | No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con claritromicina o telitromicina. |
| Antimicóticos (administración sistémica) | | |
| Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol | No estudiado. Se prevén aumentos notables de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con itraconazol, ketoconazol o posaconazol sistémicos. |
| Fluconazol Voriconazol | No estudiado. Se prevén aumentos notables de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición leve o moderada de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con fluconazol o voriconazol sistémicos. |
| Antimicobacterianos | | |
| Bedaquilina | No estudiado. No se prevé una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |

| | | |
|---|---|---|
| Rifampicina ¹ 600 mg una vez al día | AUC de rifampicina 1,00 (0,93-1,08) ↔ C _{max} de rifampicina 0,92 (0,80-1,07) ↔ C _{min} de rifampicina no estudiada AUC de 25-desacetilrifampicina 1,24 (1,13-1,36) ↑ C _{max} de 25-desacetilrifampicina 1,08 (0,98-1,19) ↔ C _{min} de 25-desacetilrifampicina no estudiada AUC de simeprevir 0,52 (0,41-0,67) ↓ C _{max} de simeprevir 1,31 (1,03-1,66) ↑ C _{min} de simeprevir 0,08 (0,06-0,11) ↓ (inducción de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con rifampicina ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO. |
| Rifabutina Rifapentina | No estudiado. Se prevén descensos significativos de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con rifabutina o rifapentina, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO. |
| ANTITUSIVOS | | |
| Dextrometorfano (DXM) 30 mg | AUC de DXM 1,08 (0,87-1,35) ↑ C _{max} de DXM 1,21 (0,93-1,57) ↑ C _{min} de DXM no estudiada AUC de dextrorfano 1,09 (1,03-1,15) ↔ C _{max} de dextrorfano 1,03 (0,93-1,15) ↔ C _{min} de dextrorfano no estudiada | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTAGONISTAS DEL CALCIO (administración por vía oral) | | |
| Amlodipino Bepridil Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Nisoldipino Verapamilo | No estudiado. Cabe esperar aumentos de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio administrados por vía oral. (inhibición de la CYP3A4 intestinal y del transportador Gp-P) Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la leve inhibición de CYP3A4 por amlodipino e inhibición moderada del CYP3A4 por diltiazem y verapamilo. | Se requiere precaución y se recomienda seguimiento clínico del paciente cuando estos antagonistas de los canales de calcio se administran por vía oral. |
| GLUCOCORTICOIDES | | |
| Dexametasona (sistémica) | No estudiado. Se prevén descensos de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción moderada de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con dexametasona sistémica, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO. |
| Budesonida Fluticasona Metilprednisolona Prednisona | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| MEDICAMENTOS DE TERAPIA GASTROINTESTINAL | | |
| Antiácido | | |
| p. ej., Hidróxido de aluminio o magnesio, Carbonato cálcico | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Antagonistas del receptor H₂ | | |
| p. ej., Cimetidina, Nizatidina, Ranitidina | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |

| Procinéticos | | |
|---|---|--|
| Cisaprida | No estudiado. La cisaprida tiene potencial para causar arritmias cardíacas. Puede ser posible el aumento de las concentraciones de cisaprida. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) | No se recomienda la coadministración de OLYSIO con cisaprida. |
| Inhibidores de la bomba de protones | | |
| Omeprazol 40 mg | AUC de omeprazol 1,21 (1,00-1,46) ↑ C _{max} de omeprazol 1,14 (0,93-1,39) ↑ C _{min} de omeprazol no estudiada | No es necesario ajustar la dosis. |
| Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| MEDICAMENTOS CONTRA EL VHC | | |
| Antivirales | | |
| Sofosbuvir ² 400 mg una vez al día | AUC de sofosbuvir 3,16 (2,25-4,44) ↑ C _{max} de sofosbuvir 1,91 (1,26-2,90) ↑ C _{min} de sofosbuvir no estudiada AUC de GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C _{max} de GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C _{min} de GS-331007 no estudiada AUC de simeprevir 0,94 (0,67-1,33) ↔ C _{max} de simeprevir 0,96 (0,71-1,30) ↔ C _{min} de simeprevir no estudiada | El aumento de la exposición a sofosbuvir observado en el subestudio farmacocinético preliminar no presenta relevancia clínica. |
| PLANTAS MEDICINALES | | |
| Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>) | No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con cardo mariano. |
| Hierba de San Juan o hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) | No estudiado. Se prevén descensos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con productos que contengan hierba de San Juan o hipérico, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO. |
| MEDICAMENTOS CONTRA EL VIH | | |
| Antirretrovirales – antagonista del CCR5 | | |
| Maraviroc | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administra de forma conjunta OLYSIO y maraviroc. |
| Antirretrovirales – inhibidor de la integrasa | | |
| Raltegravir 400 mg dos veces al día | AUC de raltegravir 1,08 (0,85-1,38) ↑ C _{max} de raltegravir 1,03 (0,78-1,36) ↔ C _{min} de raltegravir 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC de simeprevir 0,89 (0,81-0,98) ↔ C _{max} de simeprevir 0,93 (0,85-1,02) ↔ C _{min} de simeprevir 0,86 (0,75-0,98) ↓ | No es necesario ajustar la dosis. |

| Antirretrovirales – inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) | | |
|---|--|---|
| Efavirenz 600 mg una vez al día | AUC de efavirenz 0,90 (0,85-0,95) ↔ C _{max} de efavirenz 0,97 (0,89-1,06) ↔ C _{min} de efavirenz 0,87 (0,81-0,93) ↔ AUC de simeprevir 0,29 (0,26-0,33) ↓ C _{max} de simeprevir 0,49 (0,44-0,54) ↓ C _{min} de simeprevir 0,09 (0,08-0,12) ↓ (inducción de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con efavirenz ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO. |
| Rilpivirina 25 mg una vez al día | AUC de rilpivirina 1,12 (1,05-1,19) ↔ C _{max} de rilpivirina 1,04 (0,95-1,13) ↔ C _{min} de rilpivirina 1,25 (1,16-1,35) ↑ AUC de simeprevir 1,06 (0,94-1,19) ↔ C _{max} de simeprevir 1,10 (0,97-1,26) ↑ C _{min} de simeprevir 0,96 (0,83-1,11) ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros ITINN (Delavirdina, Etravirina, Nevirapina) | No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción [etravirina o nevirapina] o inhibición [delavirdina] de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con delavirdina, etravirina o nevirapina. |
| Antirretrovirales – Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN(t)) | | |
| Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día | AUC de tenofovir 1,18 (1,13-1,24) ↔ C _{max} de tenofovir 1,19 (1,10-1,30) ↑ C _{min} de tenofovir 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC de simeprevir 0,86 (0,76-0,98) ↓ C _{max} de simeprevir 0,85 (0,73-0,99) ↓ C _{min} de simeprevir 0,93 (0,78-1,11) ↓ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros ITIAN (Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Zidovudina) | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Antirretrovirales – inhibidores de la proteasa (IP) | | |
| Darunavir/ritonavir ³ 800/100 mg una vez al día | AUC de darunavir 1,18 (1,11-1,25) ↑ C _{max} de darunavir 1,04 (0,99-1,10) ↔ C _{min} de darunavir 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC de ritonavir 1,32 (1,25-1,40) ↑ C _{max} de ritonavir 1,23 (1,14-1,32) ↑ C _{min} de ritonavir 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC de simeprevir 2,59 (2,15-3,11) ↑* C _{max} de simeprevir 1,79 (1,55-2,06) ↑* C _{min} de simeprevir 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunavir/ritonavir + 50 mg de simeprevir comparados con 150 mg de simeprevir solo. (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con darunavir/ritonavir. |
| Ritonavir ¹ 100 mg dos veces al día | AUC de simeprevir 7,18 (5,63-9,15) ↑ C _{max} de simeprevir 4,70 (3,84-5,76) ↑ C _{min} de simeprevir 14,35 (10,29-20,01) ↑ (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con ritonavir. |

| | | |
|---|--|--|
| Otros IP del VIH potenciados o no con ritonavir (p. ej., Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir) | No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción o inhibición de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con ningún IP del VIH, con o sin ritonavir. |
| Medicamentos que contienen cobicistat | No estudiado. Se prevén aumentos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | No se recomienda administrar de forma conjunta OLYSIO con medicamentos que contengan cobicistat. |
| INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA | | |
| Rosuvastatina 10 mg | AUC de rosuvastatina 2,81 (2,34-3,37) ↑ C _{max} de rosuvastatina 3,17 (2,57-3,91) ↑ C _{min} de rosuvastatina no estudiada (inhibición del transportador OATP1B1) | Ajustar cuidadosamente la dosis de rosuvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO. |
| Pitavastatina Pravastatina | No estudiado. Se prevén aumentos de las concentraciones plasmáticas de pitavastatina y pravastatina. (inhibición del transportador OATP1B1) | Ajustar cuidadosamente la dosis de pitavastatina y pravastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administren de forma conjunta con OLYSIO. |
| Atorvastatina 40 mg | AUC de atorvastatina 2,12 (1,72-2,62) ↑ C _{max} de atorvastatina 1,70 (1,42-2,04) ↑ C _{min} de atorvastatina no estudiada AUC de 2-OH-atorvastatina 2,29 (2,08-2,52) ↑ C _{max} de 2-OH-atorvastatina 1,98 (1,70-2,31) ↑ C _{min} de 2-OH-atorvastatina no estudiada (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4) Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición de OATP1B1 por atorvastatina. | Ajustar cuidadosamente la dosis de atorvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO. |
| Simvastatina 40 mg | AUC de simvastatina 1,51 (1,32-1,73) ↑ C _{max} de simvastatina 1,46 (1,17-1,82) ↑ C _{min} de simvastatina no estudiada AUC de simvastatina ácida 1,88 (1,63-2,17) ↑ C _{max} de simvastatina ácida 3,03 (2,49-3,69) ↑ C _{min} de simvastatina ácida no estudiada (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4) | Ajustar cuidadosamente la dosis de simvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO. |
| Lovastatina | No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina. (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4) | Ajustar con cuidado la dosis de lovastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO. |

| | | |
|---|---|--|
| Fluvastatina | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTICONCEPTIVOS HORMONALES | | |
| Etinilestradiol y noretindrona 0,035 mg una vez al día/ 1 mg una vez al día | AUC de etinilestradiol 1,12 (1,05-1,20) ↔ C _{max} de etinilestradiol 1,18 (1,09-1,27) ↑ C _{min} de etinilestradiol 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC de noretindrona 1,15 (1,08-1,22) ↔ C _{max} de noretindrona 1,06 (0,99-1,14) ↔ C _{min} de noretindrona 1,24 (1,13-1,35) ↑ | No es necesario ajustar la dosis. |
| INMUNOSUPRESORES | | |
| Ciclosporina 100 mg | AUC de ciclosporina 1,19 (1,13-1,26) ↑ C _{max} de ciclosporina 1,16 (1,07-1,26) ↑ C _{min} de ciclosporina no estudiada Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simprevir debido a la inhibición de OATP1B1 por ciclosporina. | No es necesario ajustar la dosis cuando se administra de forma conjunta con OLYSIO. Se recomienda monitorizar las concentraciones de ciclosporina en sangre. |
| Tacrolimus 2 mg | AUC de tacrolimus 0,83 (0,59-1,16) ↓ C _{max} de tacrolimus 0,76 (0,65-0,90) ↓ C _{min} de tacrolimus no estudiada Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simprevir debido a la inhibición de OATP1B1 por tacrolimus. | No es necesario ajustar la dosis cuando se administra de forma conjunta con OLYSIO. Se recomienda monitorizar las concentraciones de tacrolimus en sangre. |
| Sirolimus | No estudiado. Se Pueden producir ligeros aumentos o descensos de las concentraciones plasmáticas de sirolimus. | Se recomienda monitorizar las concentraciones de sirolimus en sangre. |
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| Metadona ⁴ 30-150 mg una vez al día, dosis individualizada | AUC de R(-) metadona 0,99 (0,91-1,09) ↔ C _{max} de R(-) metadona 1,03 (0,97-1,09) ↔ C _{min} de R(-) metadona 1,02 (0,93-1,12) ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Buprenorfina Naloxona | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |

| INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 | | |
|--|---|--|
| Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo | No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de los inhibidores de la PDE-5. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) Pueden ocurrir ligeros aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición leve de OATP1B1 por sildenafil. | No es necesario ajustar la dosis cuando se administra OLYSIO de forma conjunta con dosis de sildenafil, vardenafilo o tadalafilo indicadas para el tratamiento de la disfunción eréctil. Se puede precisar ajuste de la dosis de inhibidor de la PDE-5 cuando se administre OLYSIO de forma conjunta con sildenafil o tadalafilo administrados de forma crónica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Hay que considerar el uso de la dosis inicial mínima del inhibidor de la PDE-5, con aumento según necesidades y monitorización clínica según proceda. |
| SEDANTES/ANSIOLÍTICOS | | |
| Midazolam <i>Oral:</i> 0,075 mg/kg <i>Intravenoso:</i> 0,025 mg/kg | <i>Oral:</i> AUC de midazolam 1,45 (1,35-1,57) ↑ C _{max} de midazolam 1,31 (1,19-1,45) ↑ C _{min} de midazolam no estudiada <i>Intravenoso:</i> AUC de midazolam 1,10 (0,95-1,26) ↑ C _{max} de midazolam 0,78 (0,52-1,17) ↓ C _{min} de midazolam no estudiada (inhibición ligera de la enzima CYP3A4 intestinal) | Las concentraciones plasmáticas de midazolam no se alteran cuando se administra por vía intravenosa ya que simeprevir no inhibe la CYP3A4 hepática. Se requiere precaución cuando este medicamento con un índice terapéutico estrecho se administre de forma conjunta con OLYSIO por vía oral. |
| Triazolam (oral) | No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de triazolam. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) | Se requiere precaución cuando se administre de forma conjunta este medicamento con un índice terapéutico estrecho junto con OLYSIO por vía oral. |
| ESTIMULANTES | | |
| Metilfenidato | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |

El sentido de la flecha (↑ = aumento, ↓ = descenso, ↔ = sin cambios) que aparece junto a cada parámetro farmacocinético depende de si el intervalo de confianza al 90% del cociente de medias geométricas está dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del intervalo 0,80-1,25.

¹ Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis de simeprevir superior a la recomendada, valorando el efecto máximo sobre el fármaco coadministrado. La posología recomendada es aplicable a la dosis recomendada de simeprevir de 150 mg una vez al día.

² Comparación basada en controles históricos. La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un subestudio farmacocinético preliminar dentro de un estudio fase 2 en 22 pacientes infectados por el VHC. No se han establecido la seguridad y eficacia de simeprevir en combinación con sofosbuvir en un estudio fase 3.

³ La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando se administraba de forma conjunta con darunavir/ritonavir, y de 150 mg en el grupo tratado únicamente con simeprevir.

⁴ La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un estudio farmacocinético en adultos dependientes de opioides con tratamiento de mantenimiento estable con metadona.\

* Ketoconazol: pendiente de clasificación de ATC

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con simeprevir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos en la reproducción (ver sección 5.3). OLYSIO solamente se debe utilizar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil si el beneficio justifica el riesgo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Dado que OLYSIO se debe administrar con otros medicamentos, para el tratamiento de la HCC, las contraindicaciones y advertencias válidas para esos medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3).

Se ha demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos en las pacientes y en las parejas femeninas de los pacientes varones. Las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con ribavirina y después de completar el tratamiento con ribavirina durante el plazo especificado en la ficha técnica de ribavirina.

Lactancia

Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administró a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado efectos en la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC puede afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Consulte en las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta su posible efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Uso con peginterferón alfa y ribavirina

El perfil de seguridad global de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC no tratados (*naïve*) o que no habían respondido a tratamiento previo con interferón, con o sin ribavirina, se basa en los datos agrupados de 2 estudios clínicos fase 2b (los estudios C205 y C206) y 3 estudios clínicos fase 3 (los estudios C208, C216 y HPC3007). Los datos agrupados de los estudios fases 2b y 3 incluyeron a 1.486 pacientes que recibieron simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (de los que 924 recibieron 150 mg de simeprevir una vez al día durante 12 semanas) y 540 pacientes recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina.

En los datos agrupados de seguridad de los estudios fase 3, la mayoría de las reacciones adversas notificadas durante 12 semanas de tratamiento con simeprevir fueron de intensidad grado 1 ó 2. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 ó 4 en el 3,1% de los pacientes que recibieron simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina, frente al 0,5% de los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina. Se notificaron reacciones adversas graves en el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir (2 acontecimientos de fotosensibilidad necesitaron hospitalización) y en ninguno de los que pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina.

Durante las primeras 12 semanas de tratamiento, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia $\geq 5\%$) fueron náuseas, exantema, prurito, disnea, aumento de la bilirrubina en sangre y reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

Se interrumpió la administración de simeprevir por reacciones adversas en el 0,9% de los pacientes que recibían simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina.

El perfil de seguridad de simeprevir es similar en los pacientes con infección por el genotipo 1 y 4 del VHC.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se recogen en la tabla 4. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SCO) y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 4: Reacciones adversas de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina notificadas en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC (datos agrupados de los estudios fase 3 C208, C216 y HPC3007; primeras 12 semanas de tratamiento; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Sistema de Clasificación de Órganos | Categoría de frecuencia | Simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N=781 |
|---|--------------------------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | muy frecuente | disnea* |
| Trastornos gastrointestinales | muy frecuente frecuente | náuseas estreñimiento |
| Trastornos hepato biliares | frecuente | elevación de la bilirrubina en sangre* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | muy frecuentes frecuente | exantema*, prurito* reacción de fotosensibilidad* |

* ver la sección siguiente para obtener más detalles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Exantema y prurito

Durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se observó exantema y prurito en el 21,8% y 21,9% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 16,6% y el 14,6% de los pacientes tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina, respectivamente (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). La mayoría de los episodios de exantema y prurito en pacientes tratados con simeprevir fueron de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2). El 0,5% y el 0,1% de los pacientes tratados con simeprevir sufrieron exantema o prurito de grado 3, respectivamente. El 0,8% y el 0,1% de los pacientes tratados con simeprevir, interrumpieron el tratamiento con simeprevir debido a exantema o prurito, en comparación con el 0,3% y ninguno de los pacientes tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina, respectivamente.

Elevación de la bilirrubina en sangre

Durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó “elevación de la bilirrubina en sangre” en el 7,4% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). En el 2% y el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir se notificó “elevación de la bilirrubina en sangre” de grado 3 ó 4, respectivamente (datos agrupados de los estudios fase 3). La interrupción de simeprevir debido a “elevación de la bilirrubina en sangre” fue rara (0,1%; n=1). Durante la administración de simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina, las elevaciones de la bilirrubina directa e indirecta no se asociaron generalmente con elevaciones de las transaminasas hepáticas y se normalizaron después del final del tratamiento.

Reacciones de fotosensibilidad

Durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificaron reacciones de fotosensibilidad en el 4,7% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad en pacientes tratados con simeprevir fueron de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2); el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir sufrieron reacciones graves que provocaron hospitalizaciones (ver sección 4.4).

Disnea

Durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó disnea en el 11,8% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 7,6% de los pacientes tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). Solamente se notificaron acontecimientos de grado 1 y 2 y no hubo acontecimientos que provocaran una interrupción de ninguno de los medicamentos del estudio. En los pacientes con edad > 45 años, se notificó disnea en el 16,4% en los pacientes tratados con simeprevir en comparación con el 9,1% de los pacientes tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3).

Alteraciones de laboratorio

No hubo diferencias en la hemoglobina, los neutrófilos o las plaquetas entre los dos grupos de tratamiento. Las alteraciones en los parámetros de laboratorio aparecidas con el tratamiento que se observaron con mayor incidencia en los pacientes tratados con simeprevir que en los tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Alteraciones en los parámetros de laboratorio aparecidas con el tratamiento (peores grados de toxicidad de la OMS de 1 a 4) observadas con mayor incidencia en los pacientes tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (datos agrupados de los estudios fase 3 C208, C216 y HPC3007; primeras 12 semanas de tratamiento; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Parámetro analítico | Intervalo de toxicidad de la OMS | Simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N=781 n (%) |
|---------------------|----------------------------------|--|
| Bioquímica | | |
| Fosfatasa alcalina | | |
| Grado 1 | $\geq 1,25$ a $\leq 2,50$ x LSN | 26 (3,3%) |
| Grado 2 | $> 2,50$ a $\leq 5,00$ x LSN | 1 (0,1%) |
| Hiperbilirrubinemia | | |
| Grado 1 | $\geq 1,1$ a $\leq 1,5$ x LSN | 208 (26,7%) |
| Grado 2 | $> 1,5$ a $\leq 2,5$ x LSN | 143 (18,3%) |
| Grado 3 | $> 2,5$ a $\leq 5,0$ x LSN | 32 (4,1%) |
| Grado 4 | $> 5,0$ x LSN | 3 (0,4%) |

LSN = Límite Superior Normal

Uso con sofosbuvir con o sin ribavirina

En el estudio HPC2002, que evalúa la combinación de simeprevir con sofosbuvir con o sin ribavirina, no se identificaron nuevos hallazgos sobre la seguridad más allá de los observados en el tratamiento combinado de simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina; los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia ($> 10\%$) durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir en combinación con sofosbuvir fueron fatiga (25%), cefalea (21%), náuseas (17%), insomnio (14%) y prurito (11%). Los pacientes que recibieron ribavirina en combinación con simeprevir y sofosbuvir tuvieron un aumento en la frecuencia ($> 10\%$) del exantema (15%) y de la anemia (11%) en comparación con aquellos que no recibieron ribavirina (4% y 0%, respectivamente). Otros acontecimientos adversos identificados fueron las reacciones de fotosensibilidad (7% en los pacientes que recibieron simeprevir en combinación con sofosbuvir frente a 6% en los pacientes que recibieron simeprevir en combinación con sofosbuvir y ribavirina) y aumento de bilirrubina (0% frente a 9%, respectivamente).

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con el VIH-1

El perfil de seguridad de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con y sin coinfección por el VIH-1.

Insuficiencia hepática

La exposición de simeprevir es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 5.2). Se ha observado una tendencia a una mayor incidencia de la elevación de los niveles de bilirrubina con el aumento de los niveles de simeprevir en plasma. Estos aumentos en los niveles de bilirrubina no estaban asociados con ningún hallazgo adverso de seguridad en el hígado. Se ha notificado una mayor incidencia de anemia en pacientes con fibrosis avanzada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis de simeprevir en humanos es limitada. En adultos sanos que recibieron dosis únicas de hasta 600 mg o dosis una vez al día de hasta 400 mg durante 5 días, y en los pacientes

adultos infectados con el VHC que recibieron 200 mg una vez al día durante 4 semanas, las reacciones adversas eran congruentes con las observadas en los estudios clínicos con la dosis recomendada (ver sección 4.8).

No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de OLYSIO. En caso de sobredosis de OLYSIO se recomienda recurrir a las medidas de apoyo habituales, como la observación del estado clínico del paciente.

Simeprevir se une ampliamente a las proteínas, por lo que no es probable que la diálisis cause una eliminación importante de simeprevir (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: J05AE14.

Mecanismo de acción

Simeprevir es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la replicación del virus. En un análisis bioquímico, simeprevir inhibió la actividad proteolítica de las proteasas NS3/4A del VHC recombinante de genotipo 1a y 1b, con medianas de los valores de K_i de 0,5 nM y 1,4 nM, respectivamente.

Actividad antiviral *in vitro*

Las medianas de los valores de la CE_{50} y la CE_{90} frente a un replicón del genotipo 1b del VHC fueron 9,4 nM (7,05 ng/ml) y 19 nM (14,25 ng/ml), respectivamente. Los replicones quiméricos portadores de secuencias NS3 derivadas de pacientes con genotipos 1a y 1b no tratados previamente (*naïve*) con IP mostraron un cambio en el incremento de la mediana (*fold change*, FC) de los valores de CE_{50} de simeprevir de 1,4 (N=78) y 0,4 (N=59) en comparación con el replicón del genotipo 1b de referencia, respectivamente. En muestras aisladas de genotipos 1a y 1b con polimorfismo basal Q80K se observó un cambio en el incremento de las medianas de los valores de la CE_{50} para simeprevir de 11 (N=33) y 8,4 (N=2), respectivamente. Los valores del cambio en el incremento de las medianas de simeprevir frente a genotipos basales 2, 3 y 4 aislados fueron 25 (N=4), 1,014 (N=2), y 0,3 (N=8), respectivamente. La presencia de suero humano al 50% reducía la actividad de simeprevir sobre el replicón en 2,4 veces. La combinación *in vitro* de simeprevir con interferón, ribavirina o inhibidores de NS5A o NS5B generaba efectos aditivos o sinérgicos.

Actividad antiviral *in vivo*

Los datos de monoterapia a corto plazo de simeprevir de los estudios C201 (genotipo 1) y C202 (genotipo 2, 3, 4, 5 y 6) en los pacientes que recibieron dosis de simeprevir de 200 mg una vez al día durante 7 días se presentan en la tabla 6.

Tabla 6: Actividad antiviral de simeprevir 200 mg en monoterapia (estudios C201 y C202)

| Genotipo | Cambio medio (DE) en el ARN de VHC en el día 7/8 (\log_{10} UI/ml) |
|------------------|--|
| Genotipo 1 (N=9) | -4,18 (0,158) |
| Genotipo 2 (N=6) | -2,73 (0,71) |
| Genotipo 3 (N=8) | -0,04 (0,23) |
| Genotipo 4 (N=8) | -3,52 (0,43) |
| Genotipo 5 (N=7) | -2,19 (0,39) |
| Genotipo 6 (N=8) | -4,35 (0,29) |

Resistencia

Resistencia en cultivo celular

La resistencia a simeprevir se caracterizó en células que contenían replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC. El noventa y seis por ciento de los replicones del genotipo 1 seleccionados de simeprevir portaron una o múltiples sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 155, 156 y/o 168 de la proteasa NS3, siendo las sustituciones en la posición D168 de NS3 las observadas con más frecuencia (78%). Se evaluó además la resistencia a simeprevir en ensayos de replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC utilizando mutantes dirigidos al sitio y replicones quiméricos portadores de secuencias NS3 procedentes de aislados clínicos. Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 122, 155, 156 y 168 de NS3 redujeron *in vitro* la actividad de simeprevir. Sustituciones como D168V o A, y R155K se asocian normalmente con grandes reducciones en la susceptibilidad a simeprevir *in vitro* (FC de la CE₅₀ > 50), mientras que otras sustituciones como Q80K o R, S122R, y D168E mostraron *in vitro* una resistencia de bajo grado (FC de la CE₅₀ de entre 2 y 50). Otras sustituciones, como Q80G o L, S122G, N o T no redujeron la actividad de simeprevir (FC de la CE₅₀ ≤ 2). Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y/o 168 de NS3, asociadas *in vitro* con resistencia de bajo grado a simeprevir cuando aparecen solas, reducían la actividad de simeprevir en más de 50 veces cuando estaban presentes simultáneamente.

Resistencia en los ensayos clínicos

En un análisis agrupado de pacientes tratados con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina que no lograron respuesta viral sostenida (RVS) en los estudios clínicos controlados de fase 2b y 3, se observó la aparición de sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y/o 168 de NS3 en 180 de 197 (91%) pacientes. Las sustituciones D168V y R155K, solas o combinadas con otras mutaciones en estas posiciones, fueron las que aparecieron con más frecuencia (tabla 7). Se ha observado como la mayoría de estas sustituciones surgidas reducen la actividad de simeprevir contra el VHC en análisis de replicones en cultivo celular.

Se observaron patrones específicos de subtipos del genotipo 1 del VHC de las sustituciones de aminoácidos aparecidos con el tratamiento de simeprevir en los pacientes que no conseguían RVS. Los pacientes con el genotipo 1a del VHC mostraban de modo predominante la aparición de R155K, sola o combinada con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122 y/o 168 de NS3, mientras que en los pacientes con el genotipo 1b del VHC aparecía con mayor frecuencia la sustitución D168V (tabla 7). En los pacientes con el genotipo 1a del VHC con una sustitución del aminoácido Q80K basal se observó la aparición más frecuentemente de una sustitución R155K en el momento del fracaso.

Tabla 7: Sustituciones de aminoácidos aparecidas con el tratamiento en estudios fase 2b y 3 agrupados: pacientes que no alcanzaron RVS con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Sustituciones de aminoácidos aparecidas en NS3 | Todos los genotipos de VHC N=197 % (n) | Genotipo 1a¹ N=116 % (n) | Genotipo 1b N=81 % (n) |
|--|---|--|---------------------------------------|
| Cualquier sustitución en la posición 43, 80, 122, 155, 156 ó 168 de NS3 ² | 91,4% (180) | 94,8% (110) | 86,4% (70) |
| D168E | 15,7% (31) | 14,7% (17) | 17,3% (14) |
| D168V | 31,0% (61) | 10,3% (12) | 60,5% (49) |
| Q80R ³ | 7,6% (15) | 4,3% (5) | 12,3% (10) |
| R155K | 45,2% (89) | 76,7% (89) | 0% (0) |
| Q80X+D168X ⁴ | 8,1% (16) | 4,3% (5) | 13,6% (11) |
| R155X+ D168X ⁴ | 9,1% (18) | 12,9% (15) | 3,7% (3) |

| | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q, D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵ | Menos del 10% | Menos del 10% | Menos del 10% |
|---|---------------|---------------|---------------|

¹ Puede incluir algunos pacientes con genotipos del VHC distintos de 1a/1b.

² Sola o combinada con otras sustituciones (incluye mezclas).

³ Sólo se observaron sustituciones en combinaciones con otras sustituciones surgidas en una o más de las posiciones 80, 122, 155 y/ó 168 de NS3.

⁴ Los pacientes con estas combinaciones se incluyen también en otras filas que describen las sustituciones individuales. "X" representa varios aminoácidos. Se observaron otras mutaciones dobles o triples con menor frecuencia.

⁵ Dos pacientes tenían una sola sustitución emergente I170T.

Nota, las sustituciones en las posiciones 43 y 156 de NS3 asociadas con reducción de la actividad de simeprevir *in vitro* no se observaron en el momento del fracaso.

En el estudio HPC3011 que analizó pacientes infectados con genotipo 4, 20 de los 22 pacientes (91%) que no alcanzaron RVS tenían sustituciones emergentes de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y/ó 168 de NS3 (principalmente D168V), semejantes a las sustituciones emergentes de aminoácidos observadas en los pacientes infectados con genotipo 1.

En el estudio HPC2002 que analizó pacientes infectados con genotipo 1 tratados con simeprevir en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, 4 de los 5 pacientes (80%) con recidiva tenían sustituciones emergentes de los aminoácidos R155K o D168E. No se observaron sustituciones emergentes de aminoácidos asociadas con resistencia a sofosbuvir.

Persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de las sustituciones de aminoácidos en NS3 resistentes a simeprevir se valoró después del fracaso del tratamiento.

En el análisis agrupado de los pacientes que recibieron 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los estudios de fase 2b y 3, las variantes de resistencia a simeprevir aparecidas con el tratamiento no fueron ya detectables al final de los estudios en 90 de los 180 pacientes (50%) tras una mediana de seguimiento de 28 semanas (intervalo: 0-70 semanas). En 32 de 48 pacientes (67%) en los que apareció únicamente D168V y en 34 de 66 pacientes (52%) en los que apareció únicamente R155K, las variantes emergentes respectivas ya no se detectaban al final de los estudios.

Los datos de un estudio en curso de seguimiento a largo plazo (estudio HPC3002) de pacientes que no consiguieron RVS con una régimen basado en simeprevir en un estudio de fase 2b previo mostraron que en el 70% (16/23) de estos pacientes las mutaciones aparecidas ya no se detectaban tras una mediana de seguimiento de 88 semanas (intervalo: 47-147 semanas).

Se desconoce la repercusión clínica a largo plazo de la aparición o la persistencia de sustituciones asociadas con resistencia a simeprevir.

Efecto de los polimorfismos basales del VHC en la respuesta al tratamiento

Se realizaron análisis para explorar la asociación entre las sustituciones basales de aminoácidos de NS3/4A aparecidas naturalmente (polimorfismos) y el resultado del tratamiento.

Los polimorfismos basales en las posiciones 43, 80, 122, 155, 156 y/ó 168 de NS3, asociados con reducción de la actividad de simeprevir *in vitro*, fueron generalmente poco frecuentes (1,3%) en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC en los estudios fase 2b y 3 (n=2.007; estudios C208, C216, HPC3007, C206), a excepción de la sustitución Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a. La prevalencia observada del polimorfismo Q80K en el momento basal en la población total de los estudios fase 2b y 3 fue del 14%, del 30% en los pacientes con genotipo 1a del VHC y del 0,5% en los pacientes con genotipo 1b del VHC. En Europa, la prevalencia observada del polimorfismo Q80K en el total del genotipo 1 fue del 6% (76/1.254), 19% (73/377) en los pacientes con genotipo 1a del VHC y 0,3% (3/877) en los de genotipo 1b.

El polimorfismo Q80K no se observó en los pacientes con genotipo 4 (estudio HPC3011).

En el análisis agrupado de los estudios fase 3 C208 y C216, y en el estudio HPC3007, la presencia basal de Q80K se asoció con tasas más bajas de RVS en los pacientes con genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina que en los pacientes con genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina sin Q80K (tabla 8).

Tabla 8: Tasas de RVS12¹ por geno/subtipo del VHC y presencia o ausencia de polimorfismo basal Q80K en pacientes con genotipo 1 del VHC tratados con simeprevir/placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (análisis ajustado por Intención De Tratar)

| | Todos los pacientes con genotipo 1a del VHC ² | Pacientes con genotipo 1a del VHC ² – presencia/ausencia basal del polimorfismo Q80K ³ | | Todos los pacientes con genotipo 1b del VHC |
|--|--|--|---------------|---|
| | | Presencia | Ausencia | |
| Pacientes con mono infección por el VHC (estudios C208, C216, HPC3007 y C206) | | | | |
| Pacientes no tratados previamente (naïve) (estudios agrupados C208 y 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) |
| Pacientes con recidiva previa (estudio HPC3007) | | | | |
| Simeprevir | 70% (78/111) | 47% (14/30) | 79% (62/79) | 86% (128/149) |
| Placebo | 28% (15/54) | 30% (6/20) | 27% (9/34) | 43% (34/79) |
| Pacientes con respuesta parcial previa (estudio C206) | | | | |
| Simeprevir ⁴ | 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) |
| Pacientes sin respuesta previa (estudio C206) | | | | |
| Simeprevir ⁴ | 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) |
| Pacientes coinfectados con VHC/VIH-1 (estudio C212) | | | | |
| Pacientes coinfectados no tratados previamente (naïve) | | | | |
| Simeprevir | 77% (33/43) | 86% (12/14) | 72% (21/29) | 90% (9/10) |
| Pacientes coinfectados con recidiva previa | | | | |
| Simeprevir | 83% (10/12) | 33% (1/3) | 100% (9/9) | 100% (3/3) |
| Pacientes coinfectados con respuesta parcial previa | | | | |
| Simeprevir | 67% (6/9) | 100% (1/1) | 62% (5/8) | 100% (1/1) |
| Pacientes coinfectados sin respuesta previa | | | | |
| Simeprevir | 54% (13/24) | 50% (6/12) | 58% (7/12) | 75% (3/4) |

¹ RVS24 en el estudio C206.

² Puede incluir algunos pacientes con genotipos del VHC distintos de 1a/1b.

³ Número de pacientes en el grupo tratado con simeprevir: sólo pacientes con datos disponibles sobre la secuencia.

⁴ Grupo tratado con 150 mg de simeprevir agrupado.

Nota: En los estudios C208, C216, HPC3007 y C206, tres pacientes infectados con el genotipo 1b del VHC tenían polimorfismo basal Q80K. Los tres pacientes tenían RVS12.

RVS12/24: respuesta virológica sostenida 12/24 semanas después del final del tratamiento previsto.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, el 69% (58/84) de los pacientes infectados con el genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y con el polimorfismo basal Q80K fueron seleccionables para una duración total del tratamiento de 24 semanas al cumplir los criterios de Terapia Guiada por Respuesta (TGR) definidos en el protocolo (ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable en la semana 4 y ARN del VHC indetectable en la semana 12); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 78%. El sesenta y tres por ciento (53/84) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y con polimorfismo Q80K tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4 (Respuesta Viroológica Rápida; RVR); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 79%. El veinte por ciento (17/84) de los pacientes infectados con el genotipo 1a del VHC tratados con

simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y con polimorfismo Q80K tenían ARN del VHC ≥ 25 UI/ml en la semana 4; la tasa de RVS12 de estos pacientes fue del 12%.

En el estudio HPC3007, el 80% (24/30) de los pacientes infectados con el genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y con el polimorfismo basal Q80K fueron seleccionables para una duración total del tratamiento de 24 semanas al cumplir los criterios de TGR definidos en el protocolo (ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable en la semana 4 y ARN del VHC indetectable en la semana 12); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 58%. El cuarenta y tres por ciento (13/30) de los pacientes infectados con el genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y con polimorfismo basal Q80K tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4 (RVR); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 77%. El trece por ciento (4/30) de los pacientes infectados con el genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y con polimorfismo Q80K tenían ARN del VHC ≥ 25 UI/ml en la semana 4; ninguno de estos pacientes alcanzó una RVS12.

Resistencia cruzada

Se ha demostrado que algunas de las sustituciones de aminoácidos en NS3 aparecidas con el tratamiento detectadas en pacientes tratados con simeprevir que no alcanzaron RVS en los estudios clínicos (p. ej., R155K) reducían la actividad anti-VHC de telaprevir, boceprevir y otros IP de NS3/4A. No se ha establecido la repercusión de la exposición previa a simeprevir de los pacientes que no alcanzaban RVS en la eficacia de los regímenes de tratamiento posteriores basados en IP de la NS3/4A del VHC. No existen datos clínicos sobre la eficacia de simeprevir en pacientes con antecedentes de exposición a los IP de la NS3/4A telaprevir o boceprevir. Las variantes resistentes a simeprevir estudiadas seguían siendo sensibles a los inhibidores de la polimerasa nucleósidos y no nucleósidos del VHC representativos y a los inhibidores de la NS5A. Las variantes portadoras de sustituciones de aminoácidos que conferían una sensibilidad reducida a los inhibidores de la NS5A (L31F/V, Y93C/H), los inhibidores de nucleósidos (S96T, S282T) y los inhibidores no nucleósidos (C316N, M414I/L, P495A) seguían siendo sensibles a simeprevir *in vitro*.

Eficacia y seguridad clínicas

Se evaluó la eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC en dos estudios fase 3 en pacientes no tratados previamente (*naïve*) (estudios C208 y C216), un estudio fase 3 en pacientes con recidiva después de tratamiento previo basado en interferón (estudio HPC3007), un estudio fase 2b en pacientes con fracaso del tratamiento previo con peginterferón y ribavirina (incluidos los que habían tenido recidiva previa, respuesta parcial y nula previas) (estudio C206), y un estudio fase 3 en pacientes con coinfección por el genotipo 1 del VHC y por el VIH-1, tanto que no fueron tratados previamente para el VHC (*naïve*) o tuvieron un fracaso con el tratamiento previo del VHC (estudio C212). Se dispone además de datos preliminares de RVS y respuesta durante el tratamiento de un estudio fase 3 en curso en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC no tratados o con fracaso del tratamiento previo (estudio HPC3011). La eficacia de simeprevir como parte de un régimen libre de interferón con o sin ribavirina fue evaluado en un estudio fase 2a en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con respuesta nula previa y fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR, o en pacientes previamente no tratados (*naïve*) y con respuesta nula previa con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y enfermedad hepática compensada (estudio HCP2002).

Los pacientes con recidiva previa fueron considerados aquellos que habían presentado ARN del VHC indetectable al final del tratamiento previo basado en interferón pero que se hizo detectable durante el seguimiento; los pacientes con respuesta parcial previa fueron considerados aquellos que habían mostrado una reducción del ARN del VHC durante el tratamiento previo $\geq 2 \log_{10}$ desde el inicio del tratamiento a la semana 12, y presentaron ARN del VHC detectable al final del tratamiento previo con peginterferón y ribavirina; y los pacientes sin respuesta al tratamiento previo fueron aquellos pacientes que habían mostrado anteriormente una reducción del ARN del VHC $< 2 \log_{10}$ desde el inicio a la semana 12 durante el tratamiento previo con peginterferón y ribavirina. Los pacientes de estos estudios tenían enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), valores de ARN del VHC de al menos 10.000 UI/ml e histopatología hepática compatible con Hepatitis C Crónica (HCC).

En los pacientes no tratados (*naïve*) y con recidiva previa la duración total del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en los estudios fase 3 fue guiada por respuesta. En estos pacientes, la duración total planeada del tratamiento del VHC era de 24 semanas si se cumplían los criterios de terapia guiada por respuesta (TGR) definidos por el protocolo: ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable en la semana 4 Y ARN del VHC indetectable en la semana 12. Los niveles plasmáticos de ARN del VHC se midieron mediante la prueba COBAS TaqMan HCV (versión 2.0), para uso con el *High Pure System* (25 UI/ml límite de cuantificación -LLOQ- y 15 UI/ml límite de detección). Se utilizaron las reglas de interrupción del tratamiento del VHC para garantizar que los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento interrumpieran éste en el momento oportuno. En el estudio fase 3 C212, la duración total del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes no tratados previamente (*naïve*) y con recidiva previa con cirrosis no fue guiada por respuesta; Estos pacientes recibieron una duración de tratamiento fija total de 48 semanas con peginterferón alfa y ribavirina con 12 semanas de simeprevir.

La RVS (curación virológica) fue definida como ARN del VHC indetectable 24 semanas después del final del tratamiento previsto en el estudio fase 2b, y fue definida como un valor de ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable 12 semanas después del final del tratamiento previsto en el estudio HPC2002 y en los estudios fase 3.

Eficacia en adultos no tratados previamente (naïve) con infección por el genotipo 1 del VHC Estudio C208 (QUEST 1) y estudio C216 (QUEST 2)

La eficacia de simeprevir en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente se demostró en dos estudios fase 3 multicéntricos, aleatorizados de dos brazos, doble ciego, controlados con placebo (estudios C208 y C216). El diseño de los dos estudios fue similar. Los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento con 150 mg de simeprevir o placebo una vez al día, más peginterferón alfa-2a (estudios C208 y C216) o peginterferón alfa-2b (estudio C216) y ribavirina, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina de acuerdo con los criterios de TGR definidos en el protocolo durante el tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron 48 semanas de peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, los 785 pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 47 años (intervalo: de 18 a 73 años; incluyendo un 2% con más de 65 años); el 56% eran varones; el 91% eran blancos, el 7% negros o afroamericanos, el 1% asiáticos y el 17% hispanos; el 23% tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²; el 78% tenían niveles de ARN del VHC > 800.000 UI/ml; el 74% tenían fibrosis F0, F1 o F2 según la escala METAVIR, el 16% fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 10% fibrosis F4 según la escala METAVIR (cirrosis); el 48% tenían el genotipo 1a del VHC y el 51% el genotipo 1b del VHC; el 17% de la población total y el 34% de los pacientes con el genotipo 1a tenían el polimorfismo basal Q80K; el 29% tenían el genotipo CC de *IL28B*, el 56% el genotipo CT de *IL28B* y el 15% el genotipo TT de *IL28B*. En el estudio C208, todos los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a; en el estudio C216, el 69% de los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a y el 31% peginterferón alfa-2b.

La proporción de pacientes que interrumpieron totalmente el tratamiento por un acontecimiento adverso fue del 2% en el grupo tratado con simeprevir junto con peginterferón alfa y ribavirina en comparación con 1% en el grupo tratado con placebo junto con peginterferón alfa y ribavirina. La interrupción de simeprevir o de placebo solos debido a un acontecimiento adverso se produjo en el 1% de los casos en los dos grupos de tratamiento. La tabla 9 muestra las tasas de respuesta de los pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente.

Tabla 9: Resultado del tratamiento en pacientes adultos no tratados previamente (*naïve*) con infección por el genotipo 1 del VHC (datos agrupados de los estudios C208 y C216; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Resultado del Tratamiento | Simeprevir N=521 % (n/N) | Placebo N=264 % (n/N) |
|---|---|--------------------------------------|
| RVS12 global | 80% (419/521) ¹ | 50% (132/264) |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | |
| Fracaso durante el tratamiento ² | 8% (42/521) | 33% (87/264) |
| Recidiva viral ³ | 11% (51/470) | 23% (39/172) |
| Pérdida de datos de RVS12 ⁴ | 3% (13/521) | 2% (6/264) |

Simeprevir: 150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina durante 24 ó 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina durante 48 semanas. RVS12: respuesta virológica sostenida 12 semanas después de finalizar el tratamiento previsto.

¹ p < 0,001

² El fracaso durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC detectable confirmado al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo y/o sufrían rebrote viral).

³ Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real. Incluye 4 pacientes tratados con simeprevir que sufrieron recidiva después de la RVS12.

⁴ Pacientes cuyos datos faltaban en el momento de valoración de la RVS.

El ochenta y ocho por ciento (459/521) de los pacientes tratados con simeprevir fueron seleccionables para una duración total del tratamiento de 24 semanas al cumplir los criterios de TGR definidos en el protocolo (ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable en la semana 4 y ARN del VHC indetectable en la semana 12); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 88%.

El setenta y ocho por ciento (404/521) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4 (RVR); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 90%. La proporción de los pacientes tratados con simeprevir con ARN del VHC detectable < 25 UI/ml en la semana 4 fue del 13% (70/521); el 67% alcanzó RVS12.

El siete por ciento (35/521) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC ≥ 25 UI/ml en la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 20%.

En los estudios C208 y C216, la adición de simeprevir a peginterferón alfa y ribavirina no aumentó la intensidad de la fatiga, los síntomas depresivos ni las alteraciones de las actividades laborales y diarias comunicados por los pacientes más allá de lo observado en los pacientes tratados con peginterferón alfa y ribavirina solos. Además, los pacientes tratados con simeprevir mostraban reducciones importantes del tiempo con fatiga (semanas) y de las limitaciones en la actividad laboral y diaria en comparación con los tratados con peginterferón alfa y ribavirina solos.

Las tasas de RVS12 fueron significativamente mayores en el grupo tratado con simeprevir que en el tratado con placebo por sexo, edad, raza, IMC, subtipo de genotipo del VHC, ARN del VHC basal (igual o inferior a 800.000 UI/ml, superior a 800.000 UI/ml), grado de fibrosis en la escala METAVIR y genotipo de *IL28B*. La tabla 10 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de *IL28B*.

Tabla 10: Tasas de RVS12 por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de *IL28B* en pacientes adultos no tratados previamente (*naïve*) con infección por el genotipo 1 del VHC (datos agrupados de los estudios C208 y C216; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Subgrupo | Simeprevir % (n/N) | Placebo % (n/N) |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | |
| F0-2 | 84% (317/378) | 55% (106/192) |
| F3-4 | 68% (89/130) | 36% (26/72) |
| F4 | 60% (29/48) | 34% (11/32) |

| Genotipo de <i>IL28B</i> | | |
|--------------------------|---------------|--------------|
| CC | 95% (144/152) | 80% (63/79) |
| CT | 78% (228/292) | 41% (61/147) |
| TT | 61% (47/77) | 21% (8/38) |

Simeprevir: 150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina durante 24 ó 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina durante 48 semanas. RVS12: respuesta virológica sostenida 12 semanas después de finalizar el tratamiento previsto.

Las tasas de RVS12 fueron significativamente más altas en los pacientes que recibían simeprevir con peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b y ribavirina (88 y 78%, respectivamente) que en los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b y ribavirina (62 y 42%, respectivamente) (estudio C216).

Eficacia en adultos con infección por el genotipo 1 del VHC en quienes había fracasado un tratamiento previo

Estudio HPC3007 (PROMISE)

Este fue un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado de dos brazos, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC que sufrieron recidiva después de un tratamiento previo basado en interferón. Los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir o placebo una vez al día, más peginterferón alfa-2a y ribavirina, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina de acuerdo con los criterios de TGR definidos en el protocolo. Los pacientes del grupo control recibieron 48 semanas de peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Los 393 pacientes incluidos en el estudio HPC3007 tenían una mediana de edad de 52 años (intervalo: de 20 a 71 años, incluyendo un 3% con más de 65 años); el 66% eran varones; el 94% eran blancos, el 3% negros o afroamericanos, el 2% asiáticos y el 7% hispanos; el 26% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; el 84% tenían niveles de ARN del VHC > 800.000 UI/ml; el 69% tenían una fibrosis F0, F1 o F2 según la escala METAVIR, el 15% una fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 15% una fibrosis F4 según la escala METAVIR (cirrosis); el 42% tenían el genotipo 1a del VHC y el 58% el genotipo 1b del VHC; el 13% de la población total y el 31% de los pacientes con el genotipo 1a tenían el polimorfismo basal Q80K; el 24% tenían el genotipo CC de *IL28B*, el 64% el genotipo CT de *IL28B* y el 12% el genotipo TT de *IL28B*. El tratamiento previo del VHC basado en interferón era peginterferón alfa-2a/ribavirina (68%) o peginterferón alfa-2b/ribavirina (27%).

La proporción de pacientes que interrumpieron todo el tratamiento por un acontecimiento adverso fue del 0,4% en el grupo tratado con simeprevir junto con peginterferón alfa y ribavirina y ninguno en el grupo tratado con placebo junto con peginterferón alfa y ribavirina. A ninguno de los pacientes se les retiró solo simeprevir debido a un acontecimiento adverso. La tabla 11 muestra las tasas de respuesta de los grupos tratados con simeprevir y placebo en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC que habían tenido recidiva previamente tras tratamiento basado en interferón.

Tabla 11: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC que previamente habían recidivado después de tratamiento basado en interferón (estudio HPC3007; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Resultado del tratamiento | Simeprevir N=260 % (n/N) | Placebo N=133 % (n/N) |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| RVS12 global | 79% (206/260) ¹ | 37% (49/133) |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | |
| Fracaso durante el tratamiento ² | 3% (8/260) | 27% (36/133) |
| Recidiva viral ³ | 19% (46/249) | 48% (45/93) |
| Pérdida de datos de RVS12 ⁴ | 2% (5/260) | 4% (5/133) |

Simeprevir: 150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. RVS12: respuesta virológica sostenida 12 semanas después de finalizar el tratamiento previsto.

- 1 $p < 0,001$
- 2 El fracaso durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC detectable al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo y/o sufrían rebrote viral).
- 3 Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real y con al menos una valoración de seguimiento del ARN del VHC. Incluye 5 pacientes tratados con simeprevir que sufrieron recidiva después de la RVS12.
- 4 Pacientes cuyos datos faltaban en el momento de la valoración de la RVS.

El noventa y tres por ciento (241/260) de los pacientes tratados con simeprevir fueron elegibles para una duración total del tratamiento de 24 semanas al cumplir los criterios de TGR definidos en el protocolo (ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable en la semana 4 y ARN del VHC indetectable en la semana 12); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 83%.

El setenta y siete por ciento (200/260) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4 (RVR); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 87%. La proporción de pacientes tratados con simeprevir con ARN del VHC detectable < 25 UI/ml en la semana 4 fue 18% (47/260); el 60% alcanzó RVS12.

El cinco por ciento (12/260) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC ≥ 25 UI/ml en la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 42%.

En el estudio HPC3007, el incremento en intensidad de la fatiga, de los síntomas depresivos y de las alteraciones de las actividades laborales y diarias comunicados por los pacientes fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La duración de los mismos fue mayor en los pacientes tratados únicamente con peginterferón alfa y ribavirina.

Las tasas de RVS12 fueron significativamente mayores en el grupo tratado con simeprevir que en el tratado con placebo por sexo, edad, raza, IMC, subtipo de genotipo del VHC, ARN del VHC basal (igual o inferior a 800.000 UI/ml, superior a 800.000 UI/ml), tratamiento previo del VHC, grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de *IL28B*. La tabla 12 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de *IL28B*.

Tabla 12: Tasas de RVS12 por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de *IL28B* en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC que habían recidivado después de un tratamiento previo basado en interferón (estudio HPC3007; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Subgrupo | Simeprevir % (n/N) | Placebo % (n/N) |
|---|-----------------------|--------------------|
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | |
| F0-2 | 82% (137/167) | 41% (40/98) |
| F3-4 | 73% (61/83) | 24% (8/34) |
| F4 | 74% (29/39) | 26% (5/19) |
| Genotipo de <i>IL28B</i> | | |
| CC | 89% (55/62) | 53% (18/34) |
| CT | 78% (131/167) | 34% (28/83) |
| TT | 65% (20/31) | 19% (3/16) |

Simeprevir: 150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. RVS12: respuesta virológica sostenida 12 semanas después de finalizar el tratamiento previsto.

Estudio C206 (ASPIRE)

Este fue un estudio fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con 7 brazos de estudio en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC en quienes había fracasado el tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (incluidos los pacientes con recidiva previa, respuesta parcial, y nula previas). Los pacientes recibieron 12, 24 ó 48 semanas de 100 mg o 150 mg de simeprevir en combinación con 48 semanas de peginterferón alfa-2a y ribavirina, o 48 semanas de placebo en combinación con 48 semanas de peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Los 462 pacientes incluidos en el estudio C206 tenían una mediana de edad de 50 años (intervalo: de 20 a 69 años; incluyendo un 3% con más de 65 años); el 67% eran varones; el 93% eran blancos, el 5% negros o afroamericanos y el 2% asiáticos; el 25% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; el 86% tenían niveles de ARN del VHC > 800.000 UI/ml; el 63% tenían fibrosis F0, F1 o F2 según la escala METAVIR, el 19% fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 18% fibrosis F4 según la escala METAVIR (cirrosis); el 41% tenían el genotipo 1a del VHC y el 58% el genotipo 1b del VHC; el 12% de la población total y el 27% de los pacientes con el genotipo 1a tenían el polimorfismo basal Q80K; el 18% tenían el genotipo CC de *IL28B*, el 65% el genotipo CT de *IL28B* y el 18% el genotipo TT de *IL28B* (información disponible para 328 pacientes). El cuarenta por ciento de los pacientes habían sufrido recidivas previas, el 35% habían tenido respuestas parciales previas y el 25% no habían mostrado respuesta alguna tras tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina. Ciento noventa y nueve pacientes recibieron 150 mg de simeprevir una vez al día (análisis agrupado). De ellos, 66 recibieron simeprevir durante 12 semanas y 66 recibieron placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

La proporción de pacientes que interrumpieron todo el tratamiento por un acontecimiento adverso fue del 5% en los grupos tratados tanto con 150 mg de simeprevir durante 12 semanas como con placebo; ninguno de los pacientes interrumpió solamente la toma de simeprevir o placebo. La tabla 13 muestra las tasas de respuesta de los grupos tratados con simeprevir y placebo en los pacientes con respuesta parcial y nula previas.

Tabla 13: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC en quienes fracasó el tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (estudio C206; pacientes con respuesta parcial y nula previa; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Resultado del Tratamiento | 150 mg de simeprevir 12 semanas % (n/N) | 150 mg de simeprevir agrupados % (n/N) | Placebo % (n/N) |
|--|---|--|--------------------|
| RVS24 | | | |
| Pacientes con respuesta parcial previa | 65% (15/23) | 75% (52/69) ¹ | 9% (2/23) |
| Pacientes sin respuesta previa | 53% (9/17) | 51% (26/51) ² | 19% (3/16) |
| Resultado de los pacientes sin RVS24 | | | |
| Fracaso virológico durante el tratamiento ³ | | | |
| Pacientes con respuesta parcial previa | 22% (5/23) | 16% (11/69) | 78% (18/23) |
| Pacientes sin respuesta previa | 35% (6/17) | 29% (15/51) | 75% (12/16) |
| Recidiva viral ⁴ | | | |
| Pacientes con respuesta parcial previa | 6% (1/17) | 5% (3/56) | 50% (2/4) |
| Pacientes sin respuesta previa | 18% (2/11) | 28% (10/36) | 25% (1/4) |

150 mg de simeprevir: 150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; 150 mg de simeprevir agrupado: 150 mg de simeprevir durante 12, 24 ó 48 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; Placebo: placebo con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. RVS24: respuesta virológica sostenida 24 semanas después del finalizar el tratamiento previsto.

¹ p < 0,001

² p = 0,001

³ El fracaso virológico durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo (incluida la regla de interrupción por rebrote vírico) o que tenían ARN del VHC detectable al finalizar el tratamiento (en los pacientes que completaron el tratamiento).

⁴ Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con al menos una valoración de seguimiento del ARN del VHC.

El trece por ciento (9/69) y el 26% (13/51) de los pacientes con respuesta parcial previa tratados con simeprevir y sin respuesta previa, respectivamente, presentaron ARN del VHC ≥ 25 UI/ml en la semana 4; en estos pacientes, las tasas de RVS24 fueron del 11 y el 8%, respectivamente (150 mg de simeprevir agrupados).

En el estudio C206, no se observaron diferencias relacionadas con el tratamiento en la intensidad de la fatiga comunicadas por los pacientes. La fatiga aumentaba en grado similar y volvía a los niveles basales tras la semana 48 en todos los grupos de tratamiento.

Las tasas de RVS24 fueron más altas en los pacientes tratados con simeprevir que en los que recibían placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, con independencia del geno/subtipo del VHC, la puntuación de fibrosis según la escala METAVIR y el genotipo de *IL28B*. La tabla 14 muestra las tasas de RVS por puntuación de fibrosis METAVIR.

Tabla 14: Tasas de RVS24 por grado de fibrosis según la escala METAVIR en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC en los que fracasó el tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (estudio C206; pacientes con respuesta parcial y nula previa; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | Pacientes con respuesta parcial previa | | Pacientes sin respuesta previa | |
|---|---|--------------------|---|--------------------|
| | 150 mg de simeprevir agrupados % (n/N) | Placebo % (n/N) | 150 mg de simeprevir agrupados % (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) |

150 mg de simeprevir agrupados: 150 mg de simeprevir durante 12, 24 ó 48 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; Placebo: placebo durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. RVS24: respuesta virológica sostenida 24 semanas después de finalizar el tratamiento previsto.

Eficacia a largo plazo en adultos con infección por el genotipo 1 del VHC Estudio HPC3002

Los datos intermedios de un estudio de seguimiento de 3 años en curso (estudio HPC 3002) en pacientes que lograron RVS con un régimen basado en simeprevir en estudios fase 2b previos mostraron que todos los pacientes (n=166) mantenían el ARN del VHC indetectable durante una mediana de seguimiento de 16 meses.

Eficacia en adultos con coinfección por el genotipo 1 del VHC y el VIH-1 Estudio C212

Este es un estudio fase 3, abierto, con un solo grupo en pacientes con VIH-1 coinfectados con el genotipo 1 del VHC no tratados previamente (*naïve*) o con fracaso al tratamiento previo del VHC con peginterferón alfa y ribavirina (incluidos los pacientes con recidiva previa, con respuesta parcial o con respuesta nula previa). Los pacientes no tratados previamente (*naïve*) no cirróticos o con recidiva previa recibieron 12 semanas de tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir más peginterferón alfa-2a y ribavirina, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina de acuerdo con los criterios de Terapia Guiada por Respuesta (TGR) definidos en el protocolo. Los pacientes sin respuesta previa (respuesta parcial y respuesta nula) y todos los pacientes cirróticos (grado de fibrosis F4 según la escala METAVIR) recibieron 36 semanas de peginterferón alfa-2a y ribavirina después de las 12 semanas iniciales de simeprevir en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Los 106 pacientes incluidos en el estudio C212 tenían una mediana de edad de 48 años (intervalo: de 27 a 67 años; incluyendo un 2% con más de 65 años); el 85% eran varones; el 82% eran blancos, el 14% negros o afroamericanos, el 1% asiáticos y el 6% hispanos; el 12% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; el 86% tenían niveles de ARN del VHC > 800.000 UI/ml; el 68% tenían una fibrosis F0, F1 o F2 según la escala METAVIR, el 19% fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 13% fibrosis F4 según la escala METAVIR; el 82% tenían el genotipo 1a del VHC y el 17% el genotipo 1b del VHC; el 28% de la población total y el 34% de los pacientes con el genotipo 1a tenían el polimorfismo basal Q80K; el 27% tenían el genotipo CC de *IL28B*, el 56% el genotipo CT de *IL28B* y el 17% el genotipo TT de *IL28B*; el 50% (n=53) eran pacientes no tratados previamente contra el VHC, el 14% (n=15) había tenido recidiva previa, el 9% (n=10) pacientes con respuesta parcial previa y el 26% (n=28) pacientes sin respuesta previa. El ochenta y ocho por ciento (n=93) de los pacientes estaban recibiendo terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) siendo los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y el inhibidor de la integrasa raltegravir, los antirretrovirales contra el VIH utilizados con más frecuencia. Las medianas de los niveles de ARN del VIH-1 y de los recuentos de linfocitos CD4+ basales de los pacientes sin TARGA eran de 4,18 log₁₀ copias/ml (intervalo: 1,3-4,9 log₁₀ copias/ml) y 677 x 10⁶ células/l (intervalo: 489-1.076 x 10⁶ células/l), respectivamente. La mediana del recuento de leucocitos CD4+ basal de los pacientes que recibían TARGA era de 561 x 10⁶ células/ml (intervalo: 275-1.407 x 10⁶ células/ml).

La proporción de pacientes que interrumpieron todo el tratamiento por un acontecimiento adverso fue del 5%. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento con simeprevir por un acontecimiento adverso fue del 4%. La tabla 15 muestra las tasas de respuesta de los pacientes que no habían recibido previamente tratamiento, los que habían tenido recidiva previa y los que habían mostrado respuesta parcial previa o no habían respondido a la terapia previa.

Tabla 15: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC y coinfección por el VIH-1 (estudio C212; pacientes no tratados previamente, con respuesta parcial y sin respuesta al tratamiento previo; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Resultado del tratamiento ¹ | Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>) N=53 % (n/N) | Pacientes con recidiva previa N=15 % (n/N) | Pacientes con respuesta parcial previa N=10 % (n/N) | Pacientes sin respuesta previa N=28 % (n/N) |
|---|---|--|---|---|
| RVS12 | 79% (42/53) ² | 87% (13/15) | 70% (7/10) | 57% (16/28) ² |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | | | |
| Fracaso durante el tratamiento ³ | 9% (5/53) | 0% (0/15) | 20% (2/10) | 39% (11/28) |
| Recidiva viral ⁴ | 10% (5/48) | 13% (2/15) | 0% (0/10) | 12% (2/17) |
| Pérdida de datos de RVS12 ⁵ | 2% (1/53) | 0% (0/15) | 10% (1/10) | 0% (0/28) |

¹ 150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas.

² p < 0,001 en comparación con control histórico de peginterferón alfa y ribavirina.

³ El fracaso durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC detectable confirmado al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo o sufrían rebrote viral).

⁴ Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real y con al menos una valoración de seguimiento del ARN del VHC.

⁵ Pacientes cuyos datos faltaban en el momento de la valoración de la RVS.

El ochenta y nueve por ciento (54/61) de los pacientes no tratados previamente (*naïve*) y con recidiva previa sin cirrosis tratados con simeprevir fueron seleccionables para 24 semanas de tratamiento al cumplir los criterios de TGR definidos en el protocolo (ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable en la semana 4 y ARN del VHC indetectable en la semana 12); en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 87%.

El setenta por ciento (37/53), 93% (14/15), 80% (8/10) y 36% (10/28) de los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados

con simeprevir presentaron ARN del VHC indetectable en la semana 4 (RVR). En estos pacientes, las tasas de RVS12 fueron del 89, 93, 75 y 90%, respectivamente.

El seis por ciento (3/53), 0% (0/15), 20% (2/10) y 25% (7/28) de los pacientes no tratados previamente (*naïve*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir, respectivamente, presentaron ARN del VHC ≥ 25 UI/ml en la semana 4. Las tasas de RVS12 fueron del 0% en los pacientes sin tratamiento previo, con recidiva previa y sin respuesta previa, y del 50% (1/2) en los pacientes con respuesta parcial previa.

La tabla 16 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR.

Tabla 16: Tasas de RVS12 por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de *IL28B* en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC y coinfección por el VIH-1 (estudio C212; pacientes sin tratamiento previo, con recidiva previa, con respuesta parcial y sin respuesta al tratamiento previo; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Subgrupo | Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>) % (n/N) | Pacientes con recidiva previa % (n/N) | Pacientes con respuesta parcial previa % (n/N) | Pacientes sin respuesta previa % (n/N) |
|---|---|--|---|---|
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | | | |
| F0-2 | 89% (24/27) | 78% (7/9) | 50% (1/2) | 57% (4/7) |
| F3-4 | 57% (4/7) | 100% (2/2) | 67% (2/3) | 60% (6/10) |
| F4 | 100% (2/2) | 100% (1/1) | 100% (1/1) | 60% (3/5) |
| Genotipo de <i>IL28B</i> | | | | |
| CC | 100% (15/15) | 100% (7/7) | 100% (1/1) | 80% (4/5) |
| CT | 70% (19/27) | 100% (6/6) | 71% (5/7) | 53% (10/19) |
| TT | 80% (8/10) | 0% (0/2) | 50% (1/2) | 50% (2/4) |

Dos pacientes con VIH tuvieron fracaso virológico definido como un valor confirmado de ARN del VIH-1 ≥ 200 copias/ml después de un valor previo de < 50 copias/ml; estos fracasos se produjeron 36 y 48 semanas después del final del tratamiento con simeprevir.

Eficacia en adultos con infección por el genotipo 4 del VHC Estudio HPC3011 (RESTORE)

Este es un estudio, actualmente en curso, fase 3, abierto, con un solo grupo en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC no tratados previamente o con fracaso del tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (incluidos los pacientes con recidiva previa y con respuesta parcial y nula previas). Los pacientes no tratados previamente (*naïve*) o con recidiva previa recibieron tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir más peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina de acuerdo con los criterios de TGR definidos en el protocolo. Los pacientes sin respuesta previa (respuesta parcial y nula) recibieron tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir más peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 12 semanas, seguido de 36 semanas de peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Se incluyeron 107 pacientes con genotipo 4 del VHC que tenían una mediana de edad de 49 años (intervalo: de 27 a 69 años; incluyendo un 5% con más de los 65 años); el 79% eran varones; el 72% eran blancos, el 28% negros o afroamericanos y el 7% hispanos; el 14% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; el 60% tenían niveles de ARN del VHC > 800.000 UI/ml; el 57% tenían fibrosis F0, F1 o F2 según la escala METAVIR, el 14% fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 29% fibrosis F4 según la escala METAVIR; el 8% tenían genotipo CC del *IL28B*, el 58% genotipo CT del *IL28B* y el 35% genotipo TT de *IL28B*; el 42% tenían el genotipo 4a del VHC y el 24% el genotipo 4d del VHC; ninguno de los pacientes tenía el polimorfismo basal Q80K; el 33% (n=35) eran pacientes no tratados previamente para contra el VHC, el 21% (n=22) pacientes con recidiva previa, el 9% (n=10) pacientes con respuesta parcial y el 37% (n=40) pacientes con respuesta nula previa.

En el momento del análisis de este estudio en curso, el 92% de los pacientes (n=98) habían completado el tratamiento con simeprevir y el 62% (31 sin tratamiento previo, 20 con recidiva previa, 5 con respuesta parcial previa y 10 sin respuesta previa) habían finalizado todo el tratamiento. Tres pacientes con respuesta parcial previa (30%) y 12 sin respuesta previa (30%) están todavía en tratamiento. En los pacientes evaluables para la RVS12, la tasa de RVS12 global fue del 85% (52/61); las tasas de RVS12 fueron del 88% (28/32) en los pacientes sin tratamiento previo, del 91% en los pacientes con recidiva previa (19/21), del 33% (1/3) en los pacientes con respuesta parcial y del 80% (4/5) en los pacientes sin respuesta previa. En los pacientes sin tratamiento previo o con recidiva previa que cumplían los criterios de TGR definidos por el protocolo y que recibieron 24 semanas de tratamiento total, las tasas de RVS4 y RVS12 fueron del 96% (49/51) y el 92% (47/51), respectivamente. Las tasas de rebrote viral fueron del 24% (11/45), 20% (5/25) y 11% (4/36) en los pacientes con genotipo 4a, 4d y 4/otros. No se conoce la relevancia clínica de esta diferencia en las tasas de rebrote viral.

Eficacia en adultos con genotipo 1 del VHC tratados con un régimen libre de interferón Estudio HPC2002 (COSMOS)

Este es un estudio abierto, aleatorizado, fase 2a, para investigar la eficacia y seguridad de 12 ó 24 semanas de tratamiento con simeprevir (150 mg una vez al día) en combinación con sofosbuvir (400 mg una vez al día) con o sin ribavirina en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que habían experimentado una respuesta nula previa y tenían una fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR (Cohorte 1), o pacientes no tratados previamente (*naïve*) o con respuesta nula previa, con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y enfermedad hepática compensada (Cohorte 2).

Los 80 pacientes incluidos sin fibrosis hepática avanzada en la Cohorte 1 tenían una mediana de edad de 56 años (rango de 27 a 70 años; incluyendo un 8% con más de 65 años); el 61% eran varones; el 71% eran blancos, el 29% eran negros o afroamericanos; el 30% tenía un IMC ≥ 30 kg/m²; el 98% tenía niveles de ARN del VHC > 800.000 UI/ml; el 41% tenían fibrosis F0 o F1 según la escala METAVIR y el 59% tenía fibrosis F2 según la escala METAVIR; el 78% tenía genotipo 1a del VHC y el resto de pacientes tenían genotipo 1b del VHC; el 39% de la población total y el 50% de los pacientes con genotipo 1a tenían polimorfismo basal Q80K; el 6% tenían genotipo CC de *IL28B*, el 70% tenían genotipo CT de *IL28B*, y el 24% tenían genotipo TT de *IL28B*. Todos los pacientes eran respondedores nulos previos a peginterferón alfa y ribavirina.

Los 87 pacientes incluidos con fibrosis hepática avanzada en la Cohorte 2 tenían una mediana de edad de 58 años (rango de 28 a 70 años; con un 3% por encima de los 65 años); el 67% eran varones; el 91% eran blancos, el 9% eran negros o afroamericanos; el 44% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; el 84% tenía niveles de ARN del VHC > 800.000 UI/ml; el 53% tenía fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 47% tenía una puntuación de fibrosis F4 según la escala METAVIR (cirrosis); el 78% tenía genotipo 1a del VHC, y el 22% tenía genotipo 1b del VHC; el 31% de la población total y el 40% de los pacientes con genotipo 1a tenían polimorfismo basal Q80K; el 21% tenían genotipo CC de *IL28B*, el 56% tenían genotipo CT de *IL28B*, y el 23% tenían genotipo TT de *IL28B*. El cincuenta y cuatro por ciento de los pacientes eran respondedores nulos previos a peginterferón alfa y ribavirina y el 46% eran pacientes no tratados previamente (*naïve*).

En ambas cohortes, ninguno de los pacientes de los grupos de 12 semanas de tratamiento interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso. En los grupos con 24 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso fue de 3% y 2% en la Cohorte 1 y 2, respectivamente.

La Tabla 17 muestra las tasas de respuesta de los pacientes con respuesta nula previa en la Cohorte 1 y de los pacientes previamente no tratados (*naïve*) y con respuesta nula previa en la Cohorte 2.

Tabla 17: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el VHC genotipo 1 con respuesta nula previa a peginterferón alfa y ribavirina o eran pacientes no tratados previamente (*naïve*) que recibieron 12 semanas de tratamiento combinado de simeprevir y sofosbuvir, con o sin ribavirina (estudio HPC2002; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Resultado del tratamiento | Cohorte 1 (Pacientes con respuesta nula previa; grado de fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR) | | Cohorte 2 (Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>) y con respuesta nula previa; grado de fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR) | |
|---|--|--|---|--|
| | Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas % (n/N) | Simeprevir + sofosbuvir 12 semanas % (n/N) | Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas % (n/N) | Simeprevir + sofosbuvir 12 semanas % (n/N) |
| RVS12 | 96% (26/27) | 93% (13/14) | 93% (25/27) | 93% (13/14) |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | | | |
| Fracaso durante el tratamiento ¹ | 0% (0/27) | 0% (0/14) | 0% (0/27) | 0% (0/14) |
| Recidiva viral ² | 4% (1/27) | 7% (1/14) | 7% (2/27) | 7% (1/14) |
| Pérdida de datos de RVS12 ³ | 0% (0/27) | 0% (0/14) | 0% (0/27) | 0% (0/14) |

150 mg de simeprevir una vez al día durante 12 semanas con 400 mg de sofosbuvir una vez al día con o sin ribavirina.

RVS12: respuesta virológica sostenida 12 semanas después de finalizar el tratamiento previsto.

¹ El fracaso durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC detectable al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo.

² Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con al menos un seguimiento de valoración del ARN del VHC.

³ Pacientes cuyos datos faltaban en el momento de la valoración de la RVS.

Las tasas globales de RVS12 en los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento de simeprevir en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, fueron 95% (39/41) y 93% (38/41) en la Cohorte 1 y Cohorte 2, respectivamente y 94% (77/82) entre ambas cohortes. El tipo de respuesta al tratamiento previo y uso de ribavirina no afectó al resultado del tratamiento.

En la Cohorte 1, las tasas de RVS12 en los grupos de tratamiento de 24 semanas fueron 79% (19/24) para el grupo de tratamiento de simeprevir con sofosbuvir y ribavirina y 93% (14/15) en el grupo de tratamiento con simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina. En la Cohorte 2, las tasas de RVS12 en los grupos de 24 semanas de tratamiento fueron 93% (28/30) en el grupo de simeprevir con sofosbuvir y ribavirina y 100% (16/16) en el grupo de tratamiento con simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina. Se han notificado un total de 6 pacientes con recidiva viral (6/162, 4%): 4 ocurrieron en pacientes con VHC genotipo 1a con polimorfismo basal Q80K (3 en la Cohorte 1 y 1 en la Cohorte 2) y 2 ocurrieron en pacientes con VHC genotipo 1a sin polimorfismo Q80K.

La tabla 18 muestra las tasas de RVS12 en función del geno/subtipo del VHC y el polimorfismo basal Q80K.

Tabla 18: tasas de RVS12 en pacientes adultos con infección por el VHC genotipo 1 que tuvieron una respuesta nula previa a peginterferón alfa y ribavirina o eran pacientes no tratados previamente (*naïve*) en función del geno/subtipo y el polimorfismo basal Q80K (estudio HPC2002; análisis ajustado por Intención De Tratar)

| Subgrupo | Cohorte 1 (Pacientes con respuesta nula previa; grado de fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR) | | Cohorte 2 (Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>) y con respuesta nula previa; grado de fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR) | |
|-------------|--|--|---|--|
| | Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas % (n/N) | Simeprevir + sofosbuvir 12 semanas % (n/N) | Simeprevir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas % (n/N) | Simeprevir + sofosbuvir 12 semanas % (n/N) |
| Genotipo 1a | 95% (20/21) | 90% (9/10) | 91% (20/22) | 91% (10/11) |
| Con Q80K | 89% (8/9) | 83% (5/6) | 88% (7/8) | 100% (3/3) |
| Sin Q80K | 100% (12/12) | 100% (4/4) | 93% (13/14) | 100% (7/7) |
| Genotipo 1b | 100% (6/6) | 100% (4/4) | 100% (5/5) | 100% (3/3) |

150 mg de simeprevir una vez al día durante 12 semanas con 400 mg de sofosbuvir con o sin ribavirina.
RVS12: respuesta virológica sostenida 12 semanas después de finalizar el tratamiento previsto.

Estudio clínico que ha examinado el intervalo QT

Se evaluó el efecto de 150 mg de simeprevir una vez al día y de 350 mg una vez al día durante 7 días sobre el intervalo QT en un estudio cruzado de cuatro vías, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y comparador activo (400 mg de moxifloxacino una vez al día) en 60 voluntarios sanos. No se observaron cambios significativos del intervalo QTc con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día ni con la dosis supratrapéutica de 350 mg una vez al día.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con simeprevir en uno o más grupos de la población pediátrica de 3 años a menores de 18 años de edad con hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de simeprevir se han evaluado en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos infectados por el VHC. La exposición plasmática de simeprevir (AUC) en pacientes infectados por el VHC fue alrededor de 2 a 3 veces superior a la observada en los voluntarios sanos. La C_{max} en plasma y el AUC de simeprevir fueron similares durante la administración conjunta de peginterferón alfa y ribavirina y la administración de simeprevir solo.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de simeprevir tras una sola dosis oral de 150 mg de simeprevir tras la ingesta de alimentos es del 62%. Característicamente, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se consiguen a las 4 ó 6 horas de la administración de la dosis.

Los experimentos *in vitro* con células Caco-2 humanas indicaron que simeprevir es un sustrato de la Gp-P.

Efecto de los alimentos en la absorción

En comparación con la toma sin alimentos, la administración de simeprevir con alimentos en voluntarios sanos aumentaba el AUC al 61% tras un desayuno rico en grasas y calorías (928 kcal) y al 69% tras un desayuno con un contenido normal de calorías (533 kcal), y retardaba la absorción 1 y 1,5 horas, respectivamente.

Simeprevir se debe tomar con comida (ver sección 4.2). El tipo de alimento no afecta a la exposición a simeprevir.

Distribución

Simeprevir se une ampliamente a las proteínas del plasma (> 99,9%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1 glucoproteína ácida. La unión a las proteínas del plasma no se altera significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Biotransformación

Simeprevir se metaboliza en el hígado. Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que simeprevir sufre principalmente metabolismo oxidativo por el sistema CYP3A4 hepático. No se puede descartar la participación de CYP2C8 y CYP2C19. Los inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 aumentan significativamente la exposición plasmática a simeprevir y los inductores moderados o potentes de la CYP3A4 reducen significativamente la exposición plasmática a simeprevir. Simeprevir no induce el CYP1A2 ni el CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir no es un inhibidor clínicamente relevante de la actividad de la enzima cathepsina A.

Experimentos *in vitro* muestran que simeprevir es un sustrato de los transportadores de fármacos glucoproteína P (Gp-P), MRP2, OATP1B1, OATP2B1 y OATP1B3. Simeprevir inhibe los transportadores de captación OATP1B1 y NTCP y los transportadores de eflujo Gp-P/MDR1, MRP2 y BSEP. OATP1B1 y MRP2 intervienen en el transporte de entrada y salida de la bilirrubina de los hepatocitos. No se ha estudiado *in vitro* el perfil inhibitorio de simeprevir para BCRP, OATP1B3 y OCT2 humanos.

Tras una sola administración oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir a voluntarios sanos, la mayoría de la radiactividad en el plasma (hasta el 98%) correspondía a fármaco inalterado y una pequeña parte de la radiactividad estaba relacionada con los metabolitos (de los que ninguno era un metabolito mayor). Los metabolitos identificados en las heces se formaban por oxidación en la mitad macrocíclica, la mitad aromática o ambas y por O-desmetilación seguida de oxidación.

Eliminación

Simeprevir se elimina mediante excreción biliar. El aclaramiento renal tiene un papel insignificante en su eliminación. Tras una sola administración oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir a voluntarios sanos, se recuperaba en promedio el 91% de la radiactividad total en las heces. Menos del 1% de la dosis administrada se recuperaba en la orina. En las heces, simeprevir intacto representaba en promedio el 31% de la dosis administrada.

La semivida de eliminación terminal de simeprevir fue de 10 a 13 horas en voluntarios sanos y de 41 horas en pacientes infectados por el VHC que recibieron 200 mg de simeprevir.

Linealidad/no linealidad

La C_{max} plasmática y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentaron en grado más que proporcional a la dosis después de varias dosis de entre 75 y 200 mg una vez al día, y se produjo acumulación tras la administración repetida. El estado estacionario se alcanzó después de la administración diaria durante 7 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años de edad)

Existen datos limitados sobre el uso de simeprevir en pacientes de más de 65 años. La edad (18-73 años) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional (n=21, edad superior a 65 años) de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir. No es necesario ajustar la dosis de simeprevir en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La eliminación renal de simeprevir es insignificante. Por consiguiente, no se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto de importancia clínica en la exposición a simeprevir.

En comparación con los voluntarios sanos con función renal normal (considerando el índice estimado de filtrado glomerular (eGFR) ≥ 80 ml/min de la *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]), el AUC media en estado estacionario de simeprevir era un 62% más alto, con un intervalo de confianza del 90%, del 27% inferior a 3,6-veces superior, en las personas con insuficiencia renal grave (eGFR inferior a 30 ml/min). Como la exposición puede aumentar en los pacientes infectados con VHC con insuficiencia renal grave, se recomienda precaución cuando se prescriba simeprevir a estos pacientes (ver sección 4.2).

Como simeprevir se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine significativamente mediante diálisis.

Para el uso en pacientes con insuficiencia renal, consulte las respectivas fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con simeprevir.

Insuficiencia hepática

Simeprevir se metaboliza principalmente en el hígado.

La exposición plasmática a simeprevir en los pacientes infectados por el VHC fue alrededor de 2- a 3-veces superior en comparación con la observada en los voluntarios sanos.

En comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal, el AUC media en estado estacionario de simeprevir fue 2,4 veces mayor en pacientes no infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y 5,2 veces mayor en los pacientes no infectados por el VHC con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

No es necesario ajustar la dosis de simeprevir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha establecido una recomendación de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de simeprevir en los pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh), por lo tanto se recomienda especial precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

Para el uso en pacientes con insuficiencia hepática, consulte las respectivas fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con simeprevir.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. No se ha observado un efecto clínicamente relevante del sexo en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Peso corporal

No es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal o del índice de masa corporal. Estas características no presentaron efectos de importancia clínica en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Raza

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza.

Las estimaciones de la exposición a simeprevir obtenidas de la farmacocinética poblacional eran similares en los pacientes caucásicos y negros/afroamericanos infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

En los estudios de fase 3 con pacientes infectados por el VHC tratados con 150 mg de simeprevir una vez al día en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, el rango de exposición plasmática a simeprevir en pacientes asiáticos estaba dentro del rango observado en los pacientes no asiáticos. Sin embargo, la exposición plasmática media a simeprevir de estos pacientes (n=14) era 3,4 veces mayor que en la población agrupada de los estudios fase 3. Teniendo en cuenta los limitados datos de

seguridad, los posibles riesgos y beneficios de simeprevir se deben considerar cuidadosamente antes de utilizarlo en los pacientes del este asiático.

Pacientes coinfectados con el VIH-1

Los parámetros farmacocinéticos de simeprevir fueron similares en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con o sin coinfección por el VIH-1.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de simeprevir en niños menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En roedores, simeprevir provocó efectos tóxicos en el hígado, páncreas y sistema gastrointestinal. La dosificación de los animales dio lugar a exposiciones similares (perros) o inferiores (ratas) que las observadas en humanos a la dosis recomendada de 150 mg una vez al día. En perros, simeprevir se asoció con necrosis hepatocelular multifocal reversible con aumentos asociados de ALT, AST, fosfatasa alcalina y/o bilirrubina. Este efecto se observaba con exposiciones sistémicas más altas (11 veces) que en los seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día.

In vitro, simeprevir resultó levemente irritante para los ojos. *In vitro*, simeprevir indujo una respuesta fototóxica en fibroblastos BALB/c 3T3 tras la exposición a radiación UVA, en ausencia o presencia de suplementos de proteínas. Simeprevir no fue irritante para la piel de conejos, y no es probable que cause sensibilización cutánea.

En los estudios realizados en animales no aparecieron efectos adversos de simeprevir en las funciones vitales (sistemas cardíaco, respiratorio y nervioso central).

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Simeprevir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con simeprevir.

Toxicología para la reproducción

Estudios realizados en ratas no revelaron hallazgos importantes en la fertilidad, el desarrollo embrionario o el desarrollo pre y posnatal con ninguna de las dosis ensayadas (correspondientes a una exposición sistémica en ratas similar o inferior a la observada en los seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día). Se notificaron costillas supernumerarias y retraso en la osificación en los ratones con exposiciones 4 veces superiores a las observadas en los seres humanos a la dosis recomendada de 150 mg una vez al día.

En ratas preñadas, las concentraciones de simeprevir en la placenta, el hígado fetal y el feto fueron menores que las observadas en la sangre. Cuando se administraba a ratas lactantes, simeprevir se detectaba en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Simeprevir está clasificado como una sustancia PBT (persistente, bioacumulativa y tóxica) (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lauril sulfato sódico
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica

Lactosa monohidrato

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión negra

Goma laca (E904)

Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tiras blíster perforables de cloruro de polivinilo/polietileno/cloruro de polivinilideno (PVC/PE/PVDC) y aluminio opacas con 7 cápsulas.

Tamaños de envase de 7 y 28 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/924/001 (7 cápsulas)

EU/1/14/924/002 (28 cápsulas)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas duras
simeprevir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene simeprevir sódico equivalente a 150 mg de simeprevir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
28 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminación: Leer el prospecto.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

olysio 150 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OLYSIO 150 mg cápsulas
simeprevir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

OLYSIO 150 mg cápsulas duras simeprevir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es OLYSIO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar OLYSIO
3. Cómo tomar OLYSIO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de OLYSIO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es OLYSIO y para qué se utiliza

Qué es OLYSIO

- OLYSIO contiene el principio activo “simeprevir”. Actúa contra el virus que causa la infección de la hepatitis C, llamado “virus de la hepatitis C” (VHC).
- OLYSIO no se debe utilizar solo. OLYSIO siempre se debe utilizar como parte de un tratamiento con otros medicamentos para tratar la infección de la hepatitis C. Por consiguiente es importante que también lea los prospectos que se facilitan con estos otros medicamentos antes de que empiece a tomar OLYSIO. Si tiene cualquier otra duda sobre cualquiera de estos medicamentos, pregunte a su médico o farmacéutico.

Para qué se utiliza OLYSIO

OLYSIO se utiliza con otros medicamentos para tratar la infección crónica (a largo plazo) de la hepatitis C en adultos.

Cómo actúa OLYSIO

OLYSIO ayuda a combatir la infección de la hepatitis C al impedir la multiplicación del VHC. Cuando se utiliza junto con otros medicamentos para tratar la infección crónica de la hepatitis C, OLYSIO ayuda a eliminar el VHC de su cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar OLYSIO

No tome OLYSIO si es alérgico a simeprevir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). No tome OLYSIO si se encuentra en las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar OLYSIO.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico sobre todas sus características médicas antes de empezar a tomar OLYSIO, en particular si:

- tiene hepatitis C que no es “genotipo 1” o “genotipo 4”
- le han estado dando o actualmente está bajo tratamiento con medicamentos para la hepatitis C llamados ‘telaprevir’ o ‘boceprevir’
- tiene cualquier otra enfermedad en el hígado además de la hepatitis C
- sufre infección por hepatitis B
- se le ha realizado o se le va a realizar un trasplante de órgano
- es descendiente del este asiático.

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar OLYSIO.

Sensibilidad a la luz solar

Puede ser más sensible a la luz solar (fotosensibilidad) cuando tome OLYSIO (para información sobre los efectos adversos, ver sección 4).

Durante el tratamiento con OLYSIO, utilice protección adecuada contra el sol (como un gorro, gafas de sol y filtro solar). Evite especialmente la exposición intensa o prolongada a la luz solar (incluidos los aparatos de bronceado).

Si presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, contacte con su médico inmediatamente.

Erupción (exantema)

Puede experimentar una erupción en la piel (exantema) durante el tratamiento con OLYSIO. Esta erupción puede llegar a ser grave. Si desarrolla una erupción durante el tratamiento, contacte con su médico inmediatamente.

Análisis de sangre

El médico le realizará un análisis de sangre antes de que empiece el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Estos análisis de sangre ayudan a su médico a:

- comprobar si el tratamiento es eficaz en usted
- decidir cuánto tiempo necesita tomar OLYSIO y los otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por hepatitis C.

Niños y adolescentes

OLYSIO no se debe utilizar en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Toma de OLYSIO con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. La razón es la posible interacción entre OLYSIO y otros medicamentos.

En particular informe a su médico o farmacéutico si toma cualquiera de los medicamentos siguientes:

| Medicamento (principio activo) | Objetivo del medicamento |
|--|---|
| amiodarona, digoxina, disopiramida, flecainida, mexiletina, propafenona o quinidina (cuando se toma por la boca) | para tratar los latidos cardiacos irregulares |
| claritromicina, eritromicina (por vía oral o administrado en inyección) o telitromicina | para tratar las infecciones bacterianas |
| warfarina | para prevenir los coágulos de sangre |
| carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína | para prevenir las convulsiones |
| astemizol o terfenadina | para tratar las alergias |
| itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (por vía oral o administrado en inyección) | para tratar las infecciones por hongos |
| rifabutina, rifampicina o rifapentina | para tratar infecciones como la tuberculosis |

| | |
|--|---|
| amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino o verapamilo (por vía oral) | para reducir la presión arterial |
| dexametasona (administrado en inyección o por vía oral) | para tratar el asma o la inflamación y enfermedades autoinmunes |
| cisaprida | para tratar problemas digestivos |
| cardo mariano (un medicamento a base de hierbas) | para los problemas de hígado |
| hierba de San Juan o hipérico (<i>Hypericum perforatum</i> , un medicamento a base de plantas) | para la ansiedad o depresión |
| cobicistat | Para incrementar los niveles de algunos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH |
| atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir o tipranavir | para tratar la infección por el VIH |
| atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina | para reducir los niveles de colesterol |
| ciclosporina, sirolimus o tacrolimus | para reducir la respuesta inmunológica o prevenir los fracasos de los trasplantes de órganos |
| sildenafil o tadalafilo | para tratar la “hipertensión arterial pulmonar” |
| midazolam o triazolam (por vía oral) | para ayudarle a dormir o para la ansiedad |

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar OLYSIO.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Las mujeres embarazadas no deben tomar OLYSIO a menos que sea indicado explícitamente por su médico.

Cuando OLYSIO se utilice con ribavirina, por favor, lea el prospecto de ribavirina para obtener información de su uso en el embarazo. La ribavirina puede afectar al feto.

- Si es mujer, **no se deberá quedar embarazada mientras dure el tratamiento y durante varios meses después.**
- Si es varón, su pareja femenina **no se deberá quedar embarazada mientras dure su tratamiento y durante varios meses después.**

Si se produce embarazo durante este período, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente.

Anticoncepción

Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con OLYSIO.

Cuando OLYSIO se utilice con ribavirina, lea el prospecto de ribavirina para obtener información relativa a los métodos anticonceptivos. Usted y su pareja deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante varios meses después.

Lactancia

Si está dando el pecho a su hijo, hable con su médico antes de tomar OLYSIO. Esto es importante porque se desconoce si simeprevir puede pasar a la leche materna. El médico le aconsejará que interrumpa la lactancia materna o deje de tomar OLYSIO durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento combinado de OLYSIO con otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por hepatitis C puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca

ni utilice máquinas si siente mareo o tiene problemas de visión. Lea los prospectos de los otros medicamentos para información relativa a la conducción y el uso de máquinas.

OLYSIO contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar OLYSIO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Debe tomar OLYSIO como parte de un curso de tratamiento con otros medicamentos para el tratamiento de la infección de hepatitis C. La duración de un tratamiento de OLYSIO es de 12 semanas, pero puede que necesite tomar otros medicamentos más tiempo, según las instrucciones de su médico. Lea en los prospectos de estos medicamentos sus dosis y las indicaciones sobre “cómo tiene que tomarlos”.

Cómo se tiene que tomar

- La dosis recomendada de OLYSIO es una cápsula (150 miligramos) una vez al día.
- En la tira blíster están impresos los días de la semana, esto le ayudará a acordarse de tomar la cápsula.
- Intente tomar OLYSIO siempre a la misma hora del día.
- Tome siempre OLYSIO con alimentos. El tipo de alimento no es importante.
- Tome este medicamento por vía oral.
- Trague la cápsula entera.

Si toma más OLYSIO del que debe

Si toma más OLYSIO del que debe, consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó tomar OLYSIO

- Si quedan más de 12 horas hasta la dosis siguiente, tome la dosis olvidada lo antes posible con alimentos. Después continúe tomando OLYSIO a la hora programada habitual.
- Si quedan menos de 12 horas hasta la dosis siguiente, omita la dosis olvidada. Después tome la dosis siguiente de OLYSIO a la hora programada habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si no está seguro de qué hacer, hable con su médico o farmacéutico.

No deje de tomar OLYSIO

No deje de tomar OLYSIO salvo por indicación de su médico. Si lo hace, el medicamento puede no tener el efecto adecuado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Con este medicamento pueden aparecer los efectos adversos siguientes cuando se utiliza en combinación con peginterferón alfa y ribavirina:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- sensación de mareo (náuseas)
- picor en la piel
- erupción cutánea (exantema)

- sensación de falta de aliento.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- aumento de los niveles de “bilirrubina” en la sangre (la bilirrubina es un pigmento fabricado por el hígado)
- sensibilidad a la luz solar (fotosensibilidad)
- estreñimiento.

Lea en los prospectos de los otros medicamentos utilizados para el tratamiento de su infección por hepatitis C los efectos adversos conocidos con estos medicamentos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de OLYSIO

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de OLYSIO

- El principio activo es simeprevir. Cada cápsula contiene simeprevir sódico equivalente a 150 miligramos de simeprevir.
- Los demás componentes son lauril sulfato sódico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172) y goma laca (E904).

Aspecto de OLYSIO y contenido del envase

Las cápsulas duras son blancas, con ‘TMC435 150’ impreso en tinta negra.

OLYSIO se suministra en tiras blíster perforables con 7 cápsulas. En la tira blíster aparecen impresos los días de la semana.

OLYSIO se comercializa en envases con 7 cápsulas (1 blíster) o 28 cápsulas (4 blísters).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.