

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg filmovertukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertukket tablet indeholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertukket tablet indeholder 45 mg laktose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertukket tablet (tablet).

Beige, ovale filmovertukne tabletter på 14,0 mm x 8,0 mm præget med "AV2" på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Exviera er indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Se beskrivelsen af genotypespecifik aktivitet af hepatitis C-virus (HCV) i pkt. 4.4 og 5.1.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med dasabuvir skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 250 mg dasabuvir (én tablet) to gange dagligt (morgen og aften).

Dasabuvir må ikke gives som enkeltstofbehandling. Dasabuvir skal anvendes i kombination med andre lægemidler til behandling af HCV (se pkt. 5.1). Se produktresuméerne for de lægemidler, der anvendes i kombination med dasabuvir.

De anbefalede samtidige administreret lægemidler og den anbefalede behandlingsvarighed ved administration sammen med dasabuvir er angivet i tabel 1.

**Tabel 1. Anbefalede samtidige administreret lægemidler og anbefalet behandlingsvarighed ved administration sammen med dasabuvir for hver patientpopulation**

| Patientpopulation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Behandling*                                                | Varighed                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genotype 1b, uden cirrose eller med kompenseret cirrose</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir              | 12 uger<br><br>8 uger kan overvejes hos tidligere ubehandlede genotype 1b-patienter med minimal til moderat fibrose (se pkt. 5.1, GARNET-studie) |
| <b>Genotype 1a, uden cirrose</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* | 12 uger                                                                                                                                          |
| <b>Genotype 1a, med kompenseret cirrose</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* | 24 uger (se pkt. 5.1.)                                                                                                                           |
| <p>*Bemærk: Følg dosisanbefalingerne for genotype 1a hos patienter med en ukendt genotype 1-undertype eller med en blandet genotype 1-infektion.</p> <p>** Nøjagtigheden i vurdering af graden af leversygdom med non-invasive metoder kan forbedres ved en kombination af biomarkører i blodet eller ved at kombinere leverstivhedsmåling med en blodprøve. Sværhedsgraden bør vurderes inden opstart af 8-ugers behandling.</p> |                                                            |                                                                                                                                                  |

#### *Glemte doser*

Hvis en patient glemmer at tage en dosis dasabuvir, kan den ordinerede dosis tages op til 6 timer senere. Hvis der er gået mere end 6 timer siden det tidspunkt, hvor patienten normalt tager sin dosis dasabuvir, må den manglende dosis IKKE tages, idet patienten skal vente til den efterfølgende dosis i henhold til doseringsplanen. Patienterne skal have at vide, at de ikke må tage en dobbeltdosis.

#### Særlige populationer

##### *Samtidig hiv-1-infektion*

Doseringsanbefalingerne i tabel 1 skal følges. Hvad angår doseringsanbefalinger for antivirale lægemidler mod hiv, henvises til pkt. 4.4 og pkt. 4.5. Se pkt. 4.8 og 5.1 for yderligere oplysninger.

##### *Patienter med levertransplantat*

Hos patienter med levertransplantat anbefales det at give dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 24 uger. En lavere dosis ribavirin kan være relevant ved opstart. I post-levertransplantationsstudiet blev ribavirin-dosen justeret individuelt, og de fleste forsøgspersoner fik 600-800 mg pr. dag (se pkt. 5.1). I pkt. 4.5 er der doseringsanbefalinger for calcineurin-hæmmere.

##### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af dasabuvir hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af dasabuvir hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller hos patienter i dialyse med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2). For patienter, som skal have ribavirin, se information vedrørende nedsat nyrefunktion i produktresuméet for ribavirin.

##### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af dasabuvir hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Dasabuvir må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Dasabuvirs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

De filmovertrukne tabletter er til oral anvendelse. Patienterne skal have at vide, at de skal sluge tabletterne hele (dvs. at de ikke må tygge, dele eller opløse dem). For at maksimere absorptionen skal dasabuvir-tabletterne tages sammen med mad; fedt- og kalorieindholdet er ligegyldigt (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med moderat til alvorlig nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C), (se pkt. 5.2).

Brug af lægemidler med ethinyløstradiol som f.eks. de fleste kombinerede p-piller eller p-ringe (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration af dasabuvir og lægemidler, der er stærke eller moderate enzym-inducere, forventes at nedbringe plasmakonzentrationen af dasabuvir og nedsætte dasabuvirs terapeutiske virkning (se pkt. 4.5). Eksempler på kontraindicerede inducere er angivet nedenfor.

Enzym-inducere:

- carbamazepin, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- apalutamid, enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- prikbladet perikon (*hypericum perforatum*)

Lægemidler, der er stærke CYP2C8-hæmmere, kan øge plasmakonzentrationen af dasabuvir og må ikke administreres samtidig med dasabuvir (se pkt. 4.5). Eksempler på kontraindicerede CYP2C8-hæmmere er angivet nedenfor.

CYP2C8-hæmmere:

- gemfibrozil

Dasabuvir skal bruges sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. For kontraindikationer med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se produktresuméerne.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Det anbefales ikke at bruge dasabuvir som monoterapi; dasabuvir skal bruges i kombination med andre lægemidler til behandling af hepatitis C-infektion (se pkt. 4.2 og 5.1).

Risiko for dekompenaseret leversygdom og leversvigt hos patienter med cirrose

Der er efter markedsføring rapporteret om dekompenaseret leversygdom og leversvigt, inklusive levertransplantation og dødeligt udfald, hos patienter, som har været behandlet med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin. De fleste patienter med disse alvorlige udfald havde tegn på fremskreden eller dekompenaseret cirrose inden behandlingsstart. Det er vanskeligt at afgøre kausalitet på grund af den bagvedliggende fremskredne leversygdom, men en risiko for sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes.

Dasabuvir bør ikke anvendes hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

For patienter med cirrose:

- Overvågning skal udføres for kliniske tegn og symptomer på dekompenaseret leversygdom (såsom ascites, hepatisk encefalopati og varice-blødning).
- Laboratorietest for leverfunktion, inklusive niveau af konjugeret bilirubin skal udføres ved *baseline*, i løbet af de første 4 ugers behandling og herefter, når det er klinisk indiceret.
- Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som udvikler tegn på dekompenaseret leversygdom.

#### Forhøjet ALAT

I de kliniske studier af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin sås forbigående forhøjet ALAT på over 5 gange den øvre normalgrænse hos ca. 1 % af forsøgspersonerne (35 ud af 3.039). De forhøjede ALAT-niveauer var asymptomatiske og optrådte som regel i løbet af de første 4 uger af behandlingen uden samtidig forhøjelse af bilirubin-niveauet, og de faldt igen inden for ca. 2 uger ved fortsat dosering af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin.

Forhøjet ALAT sås signifikant hyppigere i den undergruppe, der brugte ethinyløstradiol-holdige lægemidler som f.eks. kombinerede p-piller eller p-ringe (6 ud af 25 forsøgspersoner) (se pkt. 4.3). Til gengæld var forekomsten af forhøjet ALAT hos de forsøgspersoner, som anvendte andre typer østrogener, herunder dem, der typisk anvendes i hormonerstatningsbehandling (dvs. østradiol til oral og topikal anvendelse samt konjugerede østrogener), den samme som hos de forsøgspersoner, der ikke brugte østrogenholdige lægemidler (ca. 1 % i hver gruppe).

Patienter, der tager ethinyløstradiol-holdige lægemidler (dvs. de fleste kombinerede p-piller og p-ringe), skal skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. prævention med progestin alene eller ikke-hormonelle metoder), inden de starter behandling med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Selvom de forhøjede ALAT-niveauer i forbindelse med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir har været asymptomatiske, skal patienterne have at vide, at de skal være opmærksomme på tidlige tegn på leverbetændelse, f.eks. træthed, kraftsløshed, nedsat appetit, kvalme og opkastning, samt senere tegn som f.eks. gulsot og misfarvet afføring. De skal have at vide, at de straks skal kontakte lægen, hvis de får disse symptomer. Rutinemæssig monitorering af leverenzymen er ikke nødvendig hos patienter, der ikke har cirrose (vedrørende cirrose, se ovenfor). Tidlig seponering kan medføre lægemiddelresistens, men betydningen for fremtidig behandling er ikke kendt.

#### Graviditet og samtidig brug af ribavirin

Se også pkt. 4.6

Der skal træffes skærpede forholdsregler for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og hos mandlige patienters kvindelige partnere, når dasabuvir administreres i kombination med ribavirin (se pkt. 4.6 og produktresuméet for ribavirin for yderligere oplysninger).

### Brug med tacrolimus, sirolimus og everolimus

Samtidig administration af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med systemisk tacrolimus, sirolimus eller everolimus øger koncentrationen af immunsuppressiva på grund af CYP3A hæmning af ritonavir (se pkt. 4.5). Ved samtidig administration af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med systemisk tacrolimus er alvorlige og/eller livstruende hændelser observeret, og en lignende risiko kan forventes med sirolimus og everolimus.

Undgå samtidig brug af tacrolimus eller sirolimus med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir medmindre fordelene opvejer risiciene. Der tilrådes forsigtighed, hvis tacrolimus eller sirolimus anvendes sammen med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og anbefalede doser og overvågningsstrategier findes i pkt. 4.5. På grund af mangel på egnede styrker til dosisjusteringer kan everolimus ikke anvendes.

Koncentrationen af tacrolimus eller sirolimus i helblod bør overvåges ved initiering og under samtidig administration med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dosis og/eller doseringshyppighed bør justeres efter behov. Patienterne skal overvåges hyppigt for eventuelle ændringer i nyrefunktionen eller bivirkninger associeret med tacrolimus eller sirolimus. Se produktresuméerne for tacrolimus eller sirolimus for yderligere instruktioner vedrørende dosering og overvågning.

### Depression eller psykisk sygdom

Tilfælde af depression og mere sjældent selvmordstanker og selvmordsforsøg er rapporteret ved dasabuvir-behandling med eller uden ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, i de fleste tilfælde i kombination med ribavirin. Selvom nogle tilfælde havde anamnese med depression, psykisk sygdom og/eller stofmisbrug, kan en årsagssammenhæng med dasabuvir-behandling med eller uden ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ikke udelukkes. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse til patienter med en allerede eksisterende anamnese med depression eller psykisk sygdom. Patienter, pårørende og sundhedshjælpere bør instrueres i at underrette lægen om eventuelle ændringer i adfærd eller humør og enhver form for selvmordstanker.

### Genotypespecifik aktivitet

Se pkt. 4.2 for anbefalede regimer til forskellige HCV-genotyper. Se pkt. 5.1 for genotypespecifik virologisk og klinisk aktivitet.

Dasabuvirs virkning hos patienter med andre HCV-genotyper end genotype 1 er ikke klarlagt, og dasabuvir må derfor ikke bruges til behandling af patienter med andre genotyper end genotype 1.

### Samtidig administration af andre direkte virkende antivirale midler mod HCV

Sikkerheden ved og virkningen af dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (sammen med eller uden ribavirin) er blevet klarlagt. Samtidig administration af dasabuvir og andre antivirale midler er ikke undersøgt og anbefales derfor ikke.

### Gentaget behandling

Virkningen af dasabuvir hos patienter, der tidligere har været eksponeret for dasabuvir eller for lægemidler, der antages at indebære krydsresistens, er ikke undersøgt.

## Samtidig brug af statiner

### *Rosuvastatin*

Dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir forventes at øge eksponeringen for rosuvastatin med mere end 3 gange. Hvis det er nødvendigt at give patienten rosuvastatin i behandlingsperioden, må den daglige rosuvastatin-dosis højst være 5 mg (se pkt. 4.5, tabel 2).

### *Pitavastatin og fluvastatin*

Der er ikke foretaget undersøgelser af interaktionen med pitavastatin og fluvastatin. Teoretisk set forventes dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir at øge eksponeringen for pitavastatin og fluvastatin. Det anbefales at afbryde behandlingen med pitavastatin/fluvasatin midlertidigt, så længe behandlingen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pågår. Hvis det er nødvendigt at give patienten statiner i behandlingsperioden, er det muligt at skifte til en reduceret dosis af pravastatin/rosuvastatin (se pkt. 4.5, tabel 2).

## Behandling af patienter med samtidig hiv-infektion

Dasabuvir anbefales i kombination med paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, og ritonavir kan medføre PI-resistens hos patienter med samtidig hiv-infektion uden samtidig administration af et antiretroviralt middel. Patienter, der samtidig er hiv-smittede, og som ikke får suppresserende antiretroviral behandling, må ikke behandles med dasabuvir. Hos patienter med samtidig hiv-infektion skal der tages nøje højde for lægemiddelinteraktioner (se nærmere i pkt. 4.5, tabel 2).

Atazanavir kan bruges i kombination med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, hvis administration er på samme tid. Bemærk, at atazanavir skal tages uden ritonavir, da ritonavir 100 mg én gang dagligt indgår i den faste ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-dosis. Kombinationen giver øget risiko for hyperbilirubinæmi (herunder okulær ikterus), især når ribavirin indgår i hepatitis C-regimet.

Darunavir i en dosis på 800 mg én gang dagligt kan bruges med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, hvis administration er på samme tid, og der ikke er udtalt PI-resistens (reduceret eksponering for darunavir). Bemærk, at darunavir skal tages uden ritonavir, da ritonavir 100 mg én gang dagligt indgår i den faste ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-dosis.

For anvendelse af andre hiv-proteasehæmmere end atazanavir og darunavir, se produktresuméerne for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Raltegravir-eksponeringen øges markant (med 2 gange). Kombinationen blev ikke forbundet med nævneværdige problemer hos en begrænset gruppe patienter, der blev behandlet i 12-24 uger.

Rilpivirin-eksponeringen øges markant (med 3 gange), når rilpivirin administreres i kombination med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og risikoen for QT-forlængelse øges som følge deraf. Hvis en hiv-proteasehæmmer tilføjes (atazanavir, darunavir), kan rilpivirin-eksponeringen øges endnu mere, derfor anbefales dette ikke. Rilpivirin skal anvendes med forsigtighed og under løbende EKG-monitorering.

Bortset fra rilpivirin (efavirenz, etravirin og nevirapin) er non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere kontraindicerede (se pkt. 4.3).

## Reaktivering af hepatitis B-virus

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

## Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler/DAA'er, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler/DAA'er, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetes lægemidler bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler/DAA'er påbegyndes.

## Laktose

Exviera indeholder laktose. Patienter med sjælden arvelig galaktoseintolerans, total laktase-mangel eller glukose-galaktose-malabsorption bør ikke behandles med dette lægemiddel.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Dasabuvir skal altid administreres sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Når disse stoffer administreres samtidig, har de en gensidig indvirkning på hinanden (se pkt. 5.2). Stoffernes interaktionsprofil skal derfor ses i sammenhæng.

### Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig administration af enzym-inducere kan medføre øget risiko for bivirkninger og forhøjet ALAT (se tabel 2).

Samtidig administration af ethinyløstradiol kan medføre øget risiko for forhøjet ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4). De enzym-inducere, der er kontraindicerede, er angivet i pkt. 4.3.

### Farmakokinetiske interaktioner

#### *Dasabuvirs potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik*

Nettovirkningen af kombinationsbehandlingen, inklusive ritonavir, er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier *in vivo*. I det følgende afsnit beskrives de specifikke transportere og metaboliserende enzymer, der påvirkes af dasabuvir ved kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Se tabel 2 for vejledning vedrørende mulige lægemiddelinteraktioner og doseringsanbefalinger for dasabuvir sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4*

Se produktresuméerne for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (se også tabel 2).

#### *Lægemidler, der transporteres af OATP-familien*

Se produktresuméerne for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir vedrørende OATP1B1-, OATP1B3- og OATP2B1-substrater (se også tabel 2).

#### *Lægemidler, der transporteres af BCRP*

Dasabuvir er en BCRP-hæmmer *in vivo*. Samtidig administration af dasabuvir sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og lægemidler, der er substrater af BCRP, kan øge plasmakoncentrationen af disse transportersubstrater og nødvendiggøre dosisjustering/klinisk overvågning. Det gælder f.eks. sulfasalazin, imatinib og visse statiner (se tabel 2). Se også tabel 2, der indeholder specifik vejledning vedrørende rosuvastatin, der er blevet undersøgt i et lægemiddelinteraktionsstudie.

#### *Lægemidler, der transporteres af P-gp i tarmen*



Skønt dasabuvir er en P-gp-hæmmer *in vitro*, blev der ikke observeret nogen signifikant ændring i eksponeringen for P-gp-substratet digoxin, når det blev administreret sammen med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Det kan ikke udelukkes, at den systemiske eksponering for dabigatranetexilat øges af dasabuvir på grund af P-gp-hæmningen i tarmen.

#### *Lægemidler, der metaboliseres ved glukoronidering*

Dasabuvir er en UGT1A1-hæmmer *in vivo*. Samtidig administration af dasabuvir og andre lægemidler, der primært metaboliseres af UGT1A1, medfører forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler; rutinemæssig klinisk monitorering anbefales for lægemidler med snævert terapeutisk indeks (f.eks. levothyroxin). Se også tabel 2, der indeholder specifik vejledning vedrørende raltegravir og buprenorphin, der er blevet undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier. Dasabuvir har også vist sig at hæmme UGT1A4, 1A6 og intestinal-UGT2B7 *in vitro* i *in vivo* relevante koncentrationer.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19*

Samtidig administration af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan reducere eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. lansoprazol, esomeprazol, s-mephenytoin), hvilket kan nødvendiggøre dosisjustering/klinisk monitorering. De CYP2C19-substrater, der er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier, omfatter omeprazol og escitalopram (se tabel 2).

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2C9*

Dasabuvir administreret sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir havde ingen indvirkning på eksponeringen for CYP2C9-substratet warfarin. Andre CYP2C9-substrater (NSAID-præparater (f.eks. ibuprofen), antidiabetika (f.eks. glimepirid, glipizid)) forventes ikke at nødvendiggøre dosisjustering.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6 eller CYP1A2*

Dasabuvir administreret sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir havde ingen indvirkning på eksponeringen for CYP2D6/CYP1A2-substratet duloxetin. Eksponering for cyclobenzaprin, et CYP1A2-substrat blev reduceret. Klinisk overvågning og dosisjustering kan være nødvendigt for andre CYP1A2-substrater (f.eks. ciprofloxacin, cyclobenzaprin, theophyllin og koffein). CYP2D6-substrater (f.eks. desipramin, metoprolol og dextromethorphan) forventes ikke at nødvendiggøre dosisjustering.

#### *Lægemidler, der udskilles renalt via transportproteiner*

Dasabuvir hæmmer ikke den organiske aniontransporter (OAT1) *in vivo*, idet der ikke ses nogen interaktion med tenofovir (OAT1-substrat). *In vitro*-studier har vist, at dasabuvir ikke hæmmer den organiske kationtransporter (OCT2), den organiske aniontransporter (OAT3) eller multilægemiddel- og toksinekstrusionsproteinerne (MATE1 og MATE2K) ved klinisk relevante koncentrationer.

Dasabuvir forventes derfor ikke at påvirke lægemidler, der primært udskilles gennem nyrerne via disse transportere (se pkt. 5.2).

#### Andre lægemidlers mulighed for at påvirke dasabuvirs farmakokinetik

##### *Lægemidler, der hæmmer CYP2C8*

Samtidig administration af dasabuvir og lægemidler, der hæmmer CYP2C8 (f.eks. teriflunomid, deferasirox), kan øge plasmakoncentrationen af dasabuvir. Stærke CYP2C8-hæmmere er kontraindicerede sammen med dasabuvir (se pkt. 4.3 og tabel 2).

##### *Enzym-inducere*

Samtidig administration af dasabuvir og lægemidler, der er moderate eller stærke enzym-inducere, forventes at nedbringe plasmakoncentrationen af dasabuvir og nedsætte dasabuvirs terapeutiske virkning. De enzym-inducere, der er kontraindicerede, er angivet i pkt. 4.3 og tabel 2.

Dasabuvir er et substrat af P-gp og BCRP, og dets største metabolit M1 er et substrat af OCT1 *in vitro*. Hæmning af P-gp og BCRP forventes ikke at medføre en klinisk relevant stigning i eksponeringen for dasabuvir (se tabel 2).

Dasabuvirs M1-metabolit blev kvantificeret i alle lægemiddelinteraktionsstudierne. Ændringen i metaboliteksponeringen svarede generelt til ændringen i dasabuvir-eksponeringen, bortset fra i studier med CYP2C8-hæmmeren gemfibrozil, hvor metaboliteksponeringen faldt med op til 95 %, og CYP3A-induceren carbamazepin, hvor metaboliteksponeringen kun faldt med op til 39 %.

#### Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Tæt monitorering af International Normalised Ratio (INR) værdier anbefales, da leverfunktionen kan ændres under behandling med dasabuvir administreret med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

#### Undersøgelse af lægemiddelinteraktioner

Anbefalinger for samtidig administration af dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i forhold til en række lægemidler, der ofte ordineres samtidigt, er beskrevet i tabel 2.

Hvis en patient under sin behandling med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir allerede tager eller begynder at tage et eller flere lægemidler, hvor der forventes potentiel lægemiddelinteraktion, skal dosisjustering af disse lægemidler eller klinisk overvågning overvejes (se tabel 2).

Hvis dosisjustering af samtidigt administrerede lægemidler skyldes behandlingen med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, skal der ske fornyet dosisjustering, når behandlingen med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir er afsluttet.

Tabel 2 viser indvirkningen på koncentrationen af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og samtidigt administrerede lægemidler baseret på mindste kvadraters gennemsnit (90 %-konfidensinterval).

Pilens retning angiver ændringen i eksponering ( $C_{\max}$  og AUC) for paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir og det samtidigt administrerede lægemiddel ( $\uparrow$  = stigning på over 20 %,  $\downarrow$  = fald på over 20 %,  $\leftrightarrow$  = ingen ændring eller ændring på under 20 %).

Listen er ikke udtømmende. Dasabuvir administreres med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. For interaktioner med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se produktresuméerne.

**Tabel 2. Interaktioner mellem dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og andre lægemidler**

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                                    | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                         | C <sub>max</sub>           | AUC                        | C <sub>min</sub>           | Klinisk kommentar                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMINOSALICYLATER                                                                                                                                                                                      |                                                             |                                                  |                            |                            |                            |                                                                                                                                       |
| Sulfasalazin<br><br>Mekanisme:<br>Paritaprevir,<br>ritonavir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>BCRP                                                                                                   | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir<br>/paritaprevir/<br>ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↑ sulfasalazin |                            |                            |                            | Der bør udvises<br>forsigtighed, når<br>sulfasalazin<br>administreres sammen<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir. |
| ANTIARYTMIKA                                                                                                                                                                                          |                                                             |                                                  |                            |                            |                            |                                                                                                                                       |
| Digoxin<br><br>0,5 mg<br>enkeltdosis<br><br>Mekanisme:<br>Dasabuvirs,<br>paritaprevir<br>og ritonavirs<br>hæmning af<br>P-gp.                                                                         | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↔ digoxin                                        | 1,15<br>(1,04-1,27)        | 1,16<br>(1,09-1,23)        | 1,01<br>(0,97-1,05)        | Selvom dosisjustering af<br>digoxin ikke er<br>nødvendig, anbefales det<br>at overvåge digoxin-<br>niveauet i serum.                  |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                             | ↔ dasabuvir                                      | 0,99<br>(0,92-1,07)        | 0,97<br>(0,91-1,02)        | 0,99<br>(0,92-1,07)        |                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                             | ↔<br>ombitasvir                                  | 1,03<br>(0,97-1,10)        | 1,00<br>(0,98-1,03)        | 0,99<br>(0,96-1,02)        |                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                             | ↔<br>paritaprevir                                | 0,92<br>(0,80-1,06)        | 0,94<br>(0,81-1,08)        | 0,92<br>(0,82-1,02)        |                                                                                                                                       |
| ANTIBIOTIKA (SYSTEMISK ADMINISTRATION)                                                                                                                                                                |                                                             |                                                  |                            |                            |                            |                                                                                                                                       |
| sulfameth-<br>oxazol,<br>trimethoprim<br><br>800/160 mg<br>to gange<br>dagligt<br><br>Mekanisme:<br>Øget<br>dasabuvir-<br>eksponering<br>skyldes<br>muligvis<br>CYP2C8-<br>hæmning af<br>trimethoprim | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↑ Sulfameth-<br>oxazol,                          | 1, 21<br>(1, 15–<br>1, 28) | 1, 17<br>(1, 14–<br>1, 20) | 1, 15<br>(1, 10–<br>1, 20) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med<br>ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir.                                    |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                             | ↑ trimetho-<br>prim                              | 1, 17<br>(1, 12–<br>1, 22) | 1, 22<br>(1, 18–<br>1, 26) | 1, 25<br>(1, 19–<br>1, 31) |                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                             | ↑ dasabuvir                                      | 1, 15<br>(1, 02–<br>1, 31) | 1, 33<br>(1, 23–<br>1, 44) | Ikke<br>relevant           |                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                             | ↔<br>ombitasvir                                  | 0, 88<br>(0, 83–<br>0, 94) | 0, 85<br>(0, 80–<br>0, 90) | Ikke relevant              |                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                             | ↓<br>paritaprevir                                | 0, 78<br>(0, 61–<br>1, 01) | 0, 87<br>(0, 72–<br>1, 06) | Ikke relevant              |                                                                                                                                       |
| CYTOSTATIKA                                                                                                                                                                                           |                                                             |                                                  |                            |                            |                            |                                                                                                                                       |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                     | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                                                        | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apalutamid<br><br>Enzalutamid<br><br>Mitotan<br><br>Mekanisme:<br>apalutamid,<br>enzalutamid<br>eller mitotans<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP3A4 | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevir<br>/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir |                     |                     |                     | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                                                                                                                                                                                                                       |
| Imatinib<br><br>Mekanisme:<br>Paritaprevir,<br>ritonavir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>BCRP.                                                       | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevir<br>/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↑ imatinib                                    |                     |                     |                     | Klinisk monitorering og<br>lavere doser af imatinib<br>anbefales.                                                                                                                                                                                                                           |
| ANTIKOAGULANTIA                                                                                                                                        |                                                             |                                                                                 |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Warfarin<br><br>5 mg<br>enkeltdosis<br><br>og andre<br>vitamin K-<br>antagonister                                                                      | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↔<br>R-warfarin                                                                 | 1,05<br>(0,95-1,17) | 0,88<br>(0,81-0,95) | 0,94<br>(0,84-1,05) | Selvom der ikke<br>forventes ændringer af<br>warfarins<br>farmakokinetik,<br>anbefales tæt<br>monitorering af INR<br>sammen med alle vitamin<br>K-antagonister. Det<br>skyldes at<br>leverfunktionen ændres<br>under behandling med<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir |
|                                                                                                                                                        |                                                             | ↔<br>S-warfarin                                                                 | 0,96<br>(0,85-1,08) | 0,88<br>(0,81-0,96) | 0,95<br>(0,88-1,02) |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                        |                                                             | ↔<br>dasabuvir                                                                  | 0,97<br>(0,89-1,06) | 0,98<br>(0,91-1,06) | 1,03<br>(0,94-1,13) |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                        |                                                             | ↔<br>ombitasvir                                                                 | 0,94<br>(0,89-1,00) | 0,96<br>(0,93-1,00) | 0,98<br>(0,95-1,02) |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                        |                                                             | ↔<br>paritaprevir                                                               | 0,98<br>(0,82-1,18) | 1,07<br>(0,89-1,27) | 0,96<br>(0,85-1,09) |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Dabigatran<br>etexilat<br><br>Mekanisme:<br>Paritaprevir<br>og ritonavirs<br>hæmning af<br>P-gp i tarmen                                               | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir<br>/paritaprevir/<br>ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↑ dabigatran etexilat                         |                     |                     |                     | Dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir kan øge<br>plasmaconcentrationen af<br>dabigatraetexilat.<br>Anvendes med<br>forsigtighed.                                                                                                                                             |
| ANTIKONVULSIVEMIDLER                                                                                                                                   |                                                             |                                                                                 |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Carbamazepin<br><br>200 mg én<br>gang dagligt                                                                                                          | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↔<br>carbamazepin                                                               | 1,10<br>(1,07-1,14) | 1,17<br>(1,13-1,22) | 1,35<br>(1,27-1,45) | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                        |                                                             | ↓ carbama-<br>ze-pin-10,<br>11-epoxid                                           | 0,84<br>(0,82-0,87) | 0,75<br>(0,73-0,77) | 0,57<br>(0,54-0,61) |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                          | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                                                        | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| efterfulgt af<br>200 mg to<br>gange dagligt<br><br>Mekanisme:<br>Carbama-<br>zepins<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP3A4 |                                                             | ↓<br>dasabuvir                                                                  | 0,45<br>(0,41-0,50) | 0,30<br>(0,27-0,33) | Ikke relevant       |                                                                                                    |
|                                                                                                                             |                                                             | ↓<br>ombitasvir                                                                 | 0,69<br>(0,61-0,78) | 0,69<br>(0,64-0,74) | Ikke relevant       |                                                                                                    |
|                                                                                                                             |                                                             | ↓<br>paritaprevir                                                               | 0,34<br>(0,25-0,48) | 0,30<br>(0,23-0,38) | Ikke relevant       |                                                                                                    |
| Phenobarbital<br><br>Mekanisme:<br>Phenobarbital<br>s inducerende<br>virkning på<br>CYP3A4.                                 | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevi<br>r/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↓ dasabuvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ ombitasvir |                     |                     |                     | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                              |
| Phenytoin<br><br>Mekanisme:<br>Phenytoins<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP3A4                                           | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevi<br>r/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↓ dasabuvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ ombitasvir |                     |                     |                     | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                              |
| S-<br>mephenytoin<br><br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP2C19 .                                | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevi<br>r/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↓ S-mephenytoin                               |                     |                     |                     | Klinisk monitorering og<br>dosisjustering kan være<br>nødvendig for s-<br>mephenytoin.             |
| ANTIDEPRESSIVA                                                                                                              |                                                             |                                                                                 |                     |                     |                     |                                                                                                    |
| Escitalopram<br>10 mg<br>enkeldosis                                                                                         | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↔ es-<br>citalopram                                                             | 1,00<br>(0,96-1,05) | 0,87<br>(0,80-0,95) | Ikke relevant       | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for<br>escitalopram.                                           |
|                                                                                                                             |                                                             | ↑ S-<br>desmethyl-<br>citalopram                                                | 1,15<br>(1,10-1,21) | 1,36<br>(1,03-1,80) | Ikke relevant       |                                                                                                    |
|                                                                                                                             |                                                             | ↔<br>dasabuvir                                                                  | 1,10<br>(0,95-1,27) | 1,01<br>(0,93-1,10) | 0,89<br>(0,79-1,00) |                                                                                                    |
|                                                                                                                             |                                                             | ↔<br>ombitasvir                                                                 | 1,09<br>(1,01-1,18) | 1,02<br>(1,00-1,05) | 0,97<br>(0,92-1,02) |                                                                                                    |
|                                                                                                                             |                                                             | ↔<br>paritaprevir                                                               | 1,12<br>(0,88-1,43) | 0,98<br>(0,85-1,14) | 0,71<br>(0,56-0,89) |                                                                                                    |
| Duloxetin<br>60 mg<br>enkeldosis                                                                                            | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↓<br>duloxetin                                                                  | 0,79<br>(0,67-0,94) | 0,75<br>(0,67-0,83) | Ikke relevant       | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for duloxetin.                                                 |
|                                                                                                                             |                                                             | ↔<br>dasabuvir                                                                  | 0,94<br>(0,81-1,09) | 0,92<br>(0,81-1,04) | 0,88<br>(0,76-1,01) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med<br>ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir. |
|                                                                                                                             |                                                             | ↔<br>ombitasvir                                                                 | 0,98<br>(0,88-1,08) | 1,00<br>(0,95-1,06) | 1,01<br>(0,96-1,06) |                                                                                                    |
|                                                                                                                             |                                                             | ↓<br>paritaprevir                                                               | 0,79<br>(0,53-1,16) | 0,83<br>(0,62-1,10) | 0,77<br>(0,65-0,91) |                                                                                                    |
| ANTIMYKOTIKA                                                                                                                |                                                             |                                                                                 |                     |                     |                     |                                                                                                    |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                                          | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                      | C <sub>max</sub>    | AUC                   | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ketoconazol<br>400 mg én<br>gang dagligt                                                                                                                                                                    | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↑<br>ketoconazol                              | 1,15<br>(1,09-1,21) | 2,17<br>(2,05-2,29)   | Ikke relevant       | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se<br>produktresumerne for<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                                        |
| Mekanisme:<br>Ketoconazols,<br>og<br>paritaprevir/<br>ritonavir/<br>ombitasvirs<br>hæmning af<br>CYP3A4/P-gp.                                                                                               |                                                             | ↑<br>dasabuvir                                | 1,16<br>(1,03-1,32) | 1,42<br>(1,26-1,59)   | Ikke relevant       |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                             |                                                             | ↔<br>ombitasvir                               | 0,98<br>(0,90-1,06) | 1,17<br>(1,11-1,24)   | Ikke relevant       |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                             |                                                             | ↑<br>paritaprevir                             | 1,37<br>(1,11-1,69) | 1,98<br>(1,63-2,42)   | Ikke relevant       |                                                                                                                                                  |
| LIPIDSÆNKENDE MIDLER                                                                                                                                                                                        |                                                             |                                               |                     |                       |                     |                                                                                                                                                  |
| Gemfibrozil<br>600 mg to<br>gange dagligt                                                                                                                                                                   | Dasabuvir +<br>paritaprevir/<br>ritonavir                   | ↑ dasabuvir                                   | 2,01<br>(1,71-2,38) | 11,25<br>(9,05-13,99) | Ikke relevant       | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                                                                            |
| Mekanisme:<br>Øget<br>dasabuvir-<br>eksponering<br>skyldes<br>gemfibrozils<br>CYP2C8-<br>hæmning, og<br>øget<br>paritaprevir-<br>eksponering<br>skyldes<br>muligvis<br>gemfibrozils<br>OATP1B1-<br>hæmning. |                                                             | ↑<br>paritaprevir                             | 1,21<br>(0,94-1,57) | 1,38<br>(1,18-1,61)   | Ikke relevant       |                                                                                                                                                  |
| ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER                                                                                                                                                                   |                                                             |                                               |                     |                       |                     |                                                                                                                                                  |
| Rifampicin                                                                                                                                                                                                  | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir<br>/paritaprevir<br>/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:                    |                     |                       |                     | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                                                                            |
| Mekanisme:<br>Rifampicins<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP3A4/CYP2C8.                                                                                                                                   |                                                             | ↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir |                     |                       |                     |                                                                                                                                                  |
| ORALE ANTIDIABETIKA, BIGUANIDER                                                                                                                                                                             |                                                             |                                               |                     |                       |                     |                                                                                                                                                  |
| Metformin<br>500 mg enkelt<br>dosis                                                                                                                                                                         | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↓ metformin                                   | 0,77<br>(0,71-0,83) | 0,90<br>(0,84-0,97)   | Ikke relevant       | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for metformin<br>ved samtidig<br>administration med<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir. |
|                                                                                                                                                                                                             |                                                             | ↔ dasabuvir                                   | 0,83<br>(0,74-0,93) | 0,86<br>(0,78-0,94)   | 0,95<br>(0,84-1,07) |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                             |                                                             | ↔<br>ombitasvir                               | 0,92<br>(0,87-0,98) | 1,01<br>(0,97-1,05)   | 1,01<br>(0,98-1,04) |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                             |                                                             | ↓<br>paritaprevir                             | 0,63<br>(0,44-0,91) | 0,80<br>(0,61-1,03)   | 1,22<br>(1,13-1,31) |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                             |                                                             | ↓ metformin                                   | 0,77<br>(0,71-0,83) | 0,90<br>(0,84-0,97)   | Ikke relevant       |                                                                                                                                                  |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                              | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                   | VIRKNING                  | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                                            |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| CALCIUMANTAGONISTER                                                                                                                                                                             |                                                          |                           |                     |                     |                     |                                                                                                                              |  |
| Amlodipin<br><br>5 mg<br>enkeltdosis<br><br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4.                                                                                                   | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ amlodipin               | 1,26<br>(1,11-1,44) | 2,57<br>(2,31-2,86) | Ikke relevant       | Reducér amlodipin-dosen<br>med 50 %, og overvåg<br>patienten for kliniske<br>virkninger.                                     |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔ dasabuvir               | 1,05<br>(0,97-1,14) | 1,01<br>(0,96-1,06) | 0,95<br>(0,89-1,01) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔<br>ombitasvir           | 1,00<br>(0,95-1,06) | 1,00<br>(0,97-1,04) | 1,00<br>(0,97-1,04) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↓<br>paritaprevir         | 0,77<br>(0,64-0,94) | 0,78<br>(0,68-0,88) | 0,88<br>(0,80-0,95) |                                                                                                                              |  |
| PRÆVENTIONSMIDLER                                                                                                                                                                               |                                                          |                           |                     |                     |                     |                                                                                                                              |  |
| Ethinyl-<br>østradiol/<br>norgestimat<br><br>0,035/0,25 m<br>g én gang<br>dagligt<br><br>Mekanisme:<br>Skyldes<br>muligvis<br>paritaprevir,<br>ombitasvir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>UGT | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔ ethinyl-<br>østradiol   | 1,16<br>(0,90-1,50) | 1,06<br>(0,96-1,17) | 1,12<br>(0,94-1,33) | Ethinyløstradiol-holdige<br>præventionsmidler er<br>kontraindicerede<br>(se pkt. 4.3).                                       |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | Norgestimat-metabolitter: |                     |                     |                     |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↑ norgestrel              | 2,26<br>(1,91-2,67) | 2,54<br>(2,09-3,09) | 2,93<br>(2,39-3,57) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↑ nor-<br>elgestromin     | 2,01<br>(1,77-2,29) | 2,60<br>(2,30-2,95) | 3,11<br>(2,51-3,85) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↓ dasabuvir               | 0,51<br>(0,22-1,18) | 0,48<br>(0,23-1,02) | 0,53<br>(0,30-0,95) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔<br>ombitasvir           | 1,05<br>(0,81-1,35) | 0,97<br>(0,81-1,15) | 1,00<br>(0,88-1,12) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↓<br>paritaprevir         | 0,70<br>(0,40-1,21) | 0,66<br>(0,42-1,04) | 0,87<br>(0,67-1,14) |                                                                                                                              |  |
| Norethindron<br>(p-piller med<br>progestin<br>alene)<br><br>0,35 mg én<br>gang dagligt                                                                                                          | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>norethindron         | 0,83<br>(0,69-1,01) | 0,91<br>(0,76-1,09) | 0,85<br>(0,64-1,13) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for<br>norethindron eller<br>dasabuvir med<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.     |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔ dasabuvir               | 1,01<br>(0,90-1,14) | 0,96<br>(0,85-1,09) | 0,95<br>(0,80-1,13) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔<br>ombitasvir           | 1,00<br>(0,93-1,08) | 0,99<br>(0,94-1,04) | 0,97<br>(0,90-1,03) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↑<br>paritaprevir         | 1,24<br>(0,95-1,62) | 1,23<br>(0,96-1,57) | 1,43<br>(1,13-1,80) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          |                           |                     |                     |                     |                                                                                                                              |  |
| DIURETIKA                                                                                                                                                                                       |                                                          |                           |                     |                     |                     |                                                                                                                              |  |
| Furosemid<br><br>20 mg<br>enkeltdosis<br><br>Mekanisme:<br>Skyldes<br>muligvis<br>paritaprevir,<br>ombitasvir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>UGT1A1.                                         | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ furosemid               | 1,42<br>(1,17-1,72) | 1,08<br>(1,00-1,17) | Ikke relevant       | Overvåg patienten for<br>kliniske virkninger; det<br>kan være nødvendigt at<br>reducere furosemid-<br>dosen med op til 50 %. |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔ dasabuvir               | 1,12<br>(0,96-1,31) | 1,09<br>(0,96-1,23) | 1,06<br>(0,98-1,14) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔<br>ombitasvir           | 1,14<br>(1,03-1,26) | 1,07<br>(1,01-1,12) | 1,12<br>(1,08-1,16) |                                                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↔<br>paritaprevir         | 0,93<br>(0,63-1,36) | 0,92<br>(0,70-1,21) | 1,26<br>(1,16-1,38) |                                                                                                                              |  |
| ANTIVIRALT MIDDEL MOD HEPATITIS C-VIRUS                                                                                                                                                         |                                                          |                           |                     |                     |                     |                                                                                                                              |  |
| Sofosbuvir                                                                                                                                                                                      | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/p                           | ↑ sofosbuvir              | 1,61<br>(1,38-1,88) | 2,12<br>(1,91-2,37) | Ikke relevant       | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for sofosbuvir<br>ved samtidig                                                           |  |
|                                                                                                                                                                                                 |                                                          | ↑ GS-<br>331007           | 1,02<br>(0,90-1,16) | 1,27<br>(1,14-1,42) | Ikke relevant       |                                                                                                                              |  |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                                                                                                                             | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                   | VIRKNING                                                                        | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 400 mg en<br>gang dagligt<br><br>Mekanisme:<br>Paritaprevir,<br>ritonavir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>BCRP og P-<br>gp.                                                                                                                                                                  | aritaprevir/ri<br>tonavir                                | ↔ dasabuvir                                                                     | 1,09<br>(0,98-1,22) | 1,02<br>(0,95-1,10) | 0,85<br>(0,76-0,95) | administration med<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir.                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          | ↔<br>ombitasvir                                                                 | 0,93<br>(0,84-1,03) | 0,93<br>(0,87-0,99) | 0,92<br>(0,88-0,96) |                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          | ↔<br>paritaprevir                                                               | 0,81<br>(0,65-1,01) | 0,85<br>(0,71-1,01) | 0,82<br>(0,67-1,01) |                                                                                                          |
| NATURLÆGEMIDLER                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          |                                                                                 |                     |                     |                     |                                                                                                          |
| Prikbladet<br>perikon<br>( <i>hypericum<br/>perforatum</i> )<br><br>Mekanisme:<br>Prikbladet<br>perikons<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP3A4                                                                                                                                               | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir<br>/paritaprevir/ritonavir  | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir |                     |                     |                     | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                                    |
| HIV-ANTIVIRALE MIDLER: PROTEASEHÆMMERE                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          |                                                                                 |                     |                     |                     |                                                                                                          |
| For generelle kommentarer til behandling af patienter med samtidig hiv-infektion, inklusive diskussion af forskellige antiretrovirale regimer, som kan anvendes, se pkt.4.4 (behandling af patienter med samtidig hiv-infektion) og produktresuméerne for ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir. |                                                          |                                                                                 |                     |                     |                     |                                                                                                          |
| Atazanavir<br><br>300 mg én<br>gang dagligt                                                                                                                                                                                                                                                    | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>atazanavir                                                                 | 0,91<br>(0,84-0,99) | 1,01<br>(0,93-1,10) | 0,90<br>(0,81-1,01) | Den anbefalede dosis<br>atazanavir er 300 mg,<br>uden ritonavir, i kombi-<br>nation med dasabuvir<br>med |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          | ↔ dasabuvir                                                                     | 0,83<br>(0,71-0,96) | 0,82<br>(0,71-0,94) | 0,79<br>(0,66-0,94) |                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          | ↓ ombitasvir                                                                    | 0,77<br>(0,70-0,85) | 0,83<br>(0,74-0,94) | 0,89<br>(0,78-1,02) |                                                                                                          |



| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                                                                                                                      | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                   | VIRKNING          | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>      | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (administreret<br>på samme tid)<br><br>Mekanisme:<br>Øget<br>paritaprevir-<br>eksponering<br>kan skyldes<br>atazanavirs<br>hæmning af<br>OATP.                                                                                                                                          |                                                          | ↑<br>paritaprevir | 1,46<br>(1,06-1,99) | 1,94<br>(1,34-2,81) | 3,26<br>(2,06-5,16)   | ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir. Atazanavir skal<br>administreres samtidig<br>med dasabuvir<br>+ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir. Ritonavir-<br>dosen i ombitasvir/<br>paritaprevir/ ritonavir<br>forstærker atazanavirs<br>farmakokinetik.<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.<br><br>Kombinationen af<br>atazanavir og ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir<br>med dasabuvir øger<br>bilirubinniveauet, især<br>når ribavirin indgår i<br>hepatitis C-regimet (se<br>pkt. 4.4 og 4.8). |
| Atazanavir/<br>ritonavir<br><br>300/100 mg én<br>gang dagligt<br>(taget om<br>aftenen)<br><br>Mekanisme:<br>Øget<br>paritaprevir-<br>eksponering<br>kan skyldes<br>atazanavirs<br>hæmning af<br>OATP1B1/B3<br>og CYP3A og<br>den yderligere<br>ritonavir-dosis'<br>hæmning af<br>CYP3A. | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>atazanavir   | 1,02<br>(0,92-1,13) | 1,19<br>(1,11-1,28) | 1,68<br>(1,44-1,95)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          | ↔ dasabuvir       | 0,81<br>(0,73-0,91) | 0,81<br>(0,71-0,92) | 0,80<br>(0,65-0,98)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          | ↔<br>ombitasvir   | 0,83<br>(0,72-0,96) | 0,90<br>(0,78-1,02) | 1,00<br>(0,89-1,13)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          | ↑<br>paritaprevir | 2,19<br>(1,61-2,98) | 3,16<br>(2,40-4,17) | 11,95<br>(8,94-15,98) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Darunavir<br><br>800 mg én<br>gang dagligt                                                                                                                                                                                                                                              | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↓ darunavir       | 0,92<br>(0,87-0,98) | 0,76<br>(0,71-0,82) | 0,52<br>(0,47-0,58)   | Den anbefalede dosis<br>darunavir er 800 mg én<br>gang dagligt, uden<br>ritonavir ved samtidig<br>administration med                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          | ↔ dasabuvir       | 1,10<br>(0,88-1,37) | 0,94<br>(0,78-1,14) | 0,90<br>(0,76-1,06)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          | ↔<br>ombitasvir   | 0,86<br>(0,77-0,95) | 0,86<br>(0,79-0,94) | 0,87<br>(0,82-0,92)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                    | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                   | VIRKNING          | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (administreret<br>på samme tid)<br><br>Mekanisme:<br>Ikke kendt                                                       |                                                          | ↑<br>paritaprevir | 1,54<br>(1,14-2,09) | 1,29<br>(1,04-1,61) | 1,30<br>(1,09-1,54) | ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir<br>med dasabuvir (ritonavir-<br>dosen i ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir<br>forstærker darunavirs<br>farmakokinetik). Dette<br>regime kan anvendes,<br>hvis der ikke er udtalt PI-<br>resistens (dvs. hvis der<br>ikke er nogen darunavir-<br>relaterede RAM'er); se<br>også pkt. 4.4.<br><br>Darunavir sammen med<br>ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir og dasabuvir<br>frarådes hos patienter<br>med udtalt PI-resistens.<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir. |
| Darunavir/<br>ritonavir<br><br>600/100 mg<br>to gange<br>dagligt<br><br>Mekanisme:<br>Ikke kendt                      | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔ darunavir       | 0,87<br>(0,79-0,96) | 0,80<br>(0,74-0,86) | 0,57<br>(0,48-0,67) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↓ dasabuvir       | 0,84<br>(0,67-1,05) | 0,73<br>(0,62-0,86) | 0,54<br>(0,49-0,61) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↓ ombitasvir      | 0,76<br>(0,65-0,88) | 0,73<br>(0,66-0,80) | 0,73<br>(0,64-0,83) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↓ paritaprevir    | 0,70<br>(0,43-1,12) | 0,59<br>(0,44-0,79) | 0,83<br>(0,69-1,01) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Darunavir/<br>ritonavir<br><br>800/100 mg én<br>gang dagligt<br>(taget om<br>aftenen)<br><br>Mekanisme:<br>Ikke kendt | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ darunavir       | 0,79<br>(0,70-0,90) | 1,34<br>(1,25-1,43) | 0,54<br>(0,48-0,62) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↓ dasabuvir       | 0,75<br>(0,64-0,88) | 0,72<br>(0,64-0,82) | 0,65<br>(0,58-0,72) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↔<br>ombitasvir   | 0,87<br>(0,82-0,93) | 0,87<br>(0,81-0,93) | 0,87<br>(0,80-0,95) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↓<br>paritaprevir | 0,70<br>(0,50-0,99) | 0,81<br>(0,60-1,09) | 1,59<br>(1,23-2,05) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔ lopinavir       | 0,87<br>(0,76-0,99) | 0,94<br>(0,81-1,10) | 1,15<br>(0,93-1,42) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↔ dasabuvir       | 0,99<br>(0,75-1,31) | 0,93<br>(0,75-1,15) | 0,68<br>(0,57-0,80) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                       |                                                          | ↔<br>ombitasvir   | 1,14<br>(1,01-1,28) | 1,17<br>(1,07-1,28) | 1,24<br>(1,14-1,34) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                                                                                     | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                   | VIRKNING                                                                                                                                                                                  | C <sub>max</sub>                                                                                     | AUC                                                                                                  | C <sub>min</sub>                                                                                     | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lopina-<br>vir/ritonavir<br><br>400/100 mg<br>to gange<br>dagligt<br><br>Mekanisme:<br>Øget<br>paritaprevir-<br>eksponering<br>kan skyldes<br>lopinavirs og<br>den højere<br>ritonavir-<br>dosis'<br>hæmning af<br>CYP3A/<br>effluks-<br>transportere. |                                                          | ↑<br>paritaprevir                                                                                                                                                                         | 2,04<br>(1,30-3,20)                                                                                  | 2,17<br>(1,63-2,89)                                                                                  | 2,36<br>(1,00-5,55)                                                                                  | Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg to gange<br>dagligt eller 800/200 mg<br>én gang dagligt er<br>kontraindiceret på grund<br>af øget paritaprevir-<br>eksponering ( se<br>produktresuméerne for<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir).                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>HIV-ANTIVIRALE MIDLER: NON-NUKLEOSID REVERS TRANSKRIPTASE-HÆMMERE</b>                                                                                                                                                                               |                                                          |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rilpivirin <sup>2</sup><br><br>25 mg én<br>gang dagligt<br>taget om<br>morgen<br>med mad<br><br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A.                                                                                                       | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ rilpivirin<br><br>↔<br>dasabuvir<br><br>↔<br>ombitasvir<br><br>↑<br>paritaprevir                                                                                                        | 2,55<br>(2,08-3,12)<br><br>1,18<br>(1,02-1,37)<br><br>1,11<br>(1,02-1,20)<br><br>1,30<br>(0,94-1,81) | 3,25<br>(2,80-3,77)<br><br>1,17<br>(0,99-1,38)<br><br>1,09<br>(1,04-1,14)<br><br>1,23<br>(0,93-1,64) | 3,62<br>(3,12-4,21)<br><br>1,10<br>(0,89-1,37)<br><br>1,05<br>(1,01-1,08)<br><br>0,95<br>(0,84-1,07) | Samtidig administration<br>af dasabuvir og<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir<br>med rilpivirin én gang<br>dagligt bør kun overvejes<br>hos patienter uden kendt<br>QT-forlængelse, og som<br>ikke får samtidig behand-<br>ling med andre QT-<br>forlængende lægemidler.<br>Hvis kombinationen<br>anvendes, skal der<br>foretages løbende EKG-<br>monitorering (se pkt.<br>4.4).<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir. |
| Efavirenz/<br>emtricitabin/<br>tenofovir-<br>disoproxil-<br>fumarat<br>600/300/200<br>mg én gang<br>dagligt                                                                                                                                            | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Regimer baseret på efavirenz (CYP3A4-inducer)<br>administreret samtidig med paritaprevir/ritonavir +<br>dasabuvir resulterede i forhøjet ALAT og dermed afslutning<br>af studiet før tid. |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                      | Samtidig brug af regimer<br>med efavirenz er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                 | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                                                                                                                                                                                          | C <sub>max</sub>                                                                                     | AUC                                                                                                  | C <sub>min</sub>                                                                               | Klinisk kommentar                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mekanisme:<br>Muligvis<br>efavirenz'<br>enzym-<br>inducerende<br>virkning.                                                                         |                                                             |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                |                                                                                                                                                                 |
| Nevirapin<br>etravirin                                                                                                                             | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevi<br>r/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir                                                                                                                                   |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                | Samtidig brug er<br>kontraindiceret (se pkt.<br>4.3).                                                                                                           |
| <b>HIV-ANTIVIRALE MIDLER: HIV-INTEGRASE TRANSFER-HÆMMER</b>                                                                                        |                                                             |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                |                                                                                                                                                                 |
| Dolutegravir<br><br>50 mg en<br>gang dagligt                                                                                                       | Dasabuvir +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir    | ↑<br>dolutegravir<br>↔ dasabuvir<br><br>↔<br>ombitasvir                                                                                                                                                           | 1,22<br>(1,15-1,29)<br><br>1,01<br>(0,92-1,11)<br><br>0,96<br>(0,89-1,03)                            | 1,38<br>(1,30-1,47)<br><br>0,98<br>(0,92-1,05)<br><br>0,95<br>(0,90-1,00)                            | 1,36<br>(1,19-1,55)<br><br>0,92<br>(0,85-0,99)<br><br>0,92<br>(0,87-0,98)                      | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for<br>dolutegravir ved samtidig<br>administration med<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir.             |
| Mekanisme:<br>Skyldes<br>muligvis<br>paritaprevir,<br>dasabuvir og<br>ombitasvirs<br>hæmning af<br>UGT1A1 og<br>ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4 |                                                             | ↔<br>paritaprevir                                                                                                                                                                                                 | 0,89<br>(0,69-1,14)                                                                                  | 0,84<br>(0,67-1,04)                                                                                  | 0,66<br>(0,59-0,75)                                                                            |                                                                                                                                                                 |
| Raltegravir<br><br>400 mg to<br>gange dagligt<br><br>Mekanisme:<br>Paritaprevir,<br>ombitasvir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>UGT1A1            | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↑<br>raltegravir<br><br>Der sås ingen klinisk relevante ændringer i dasabuvir-,<br>paritaprevir- og ombitasvir-eksponeringen (baseret på en<br>sammenligning med historiske data) ved samtidig<br>administration. | 2,33<br>(1,66-3,27)                                                                                  | 2,34<br>(1,70-3,24)                                                                                  | 2,00<br>(1,17-3,42)                                                                            | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for raltegravir<br>eller dasabuvir med<br>ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir.                                            |
| <b>HIV-ANTIVIRALE MIDLER: NUKLEOSID-HÆMMERE</b>                                                                                                    |                                                             |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                |                                                                                                                                                                 |
| Abacavir/<br>lamivudin<br><br>600/300 mg<br>en gang<br>dagligt                                                                                     | Dasabuvir +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir    | ↔ abacavir<br><br>↓ lamivudine<br><br>↔ dasabuvir<br><br>↔<br>ombitasvir                                                                                                                                          | 0,87<br>(0,78-0,98)<br><br>0,78<br>(0,72-0,84)<br><br>0,94<br>(0,86-1,03)<br><br>0,82<br>(0,76-0,89) | 0,94<br>(0,90-0,99)<br><br>0,88<br>(0,82-0,93)<br><br>0,91<br>(0,86-0,96)<br><br>0,91<br>(0,87-0,95) | Ikke relevant<br><br>1,29<br>(1,05-1,58)<br><br>0,95<br>(0,88-1,02)<br><br>0,92<br>(0,88-0,96) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for abacavir<br>eller lamivudin ved<br>samtidig administration<br>med dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir. |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                             | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                   | VIRKNING                                                                                           | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                |                                                          | ↔<br>paritaprevir                                                                                  | 0,84<br>(0,69-1,02) | 0,82<br>(0,70-0,97) | 0,73<br>(0,63-0,85) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Emtricitabin/<br>tenofovir                                                                                                     | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>emtricitabin                                                                                  | 1,05<br>(1,00-1,12) | 1,07<br>(1,00-1,14) | 1,09<br>(1,01-1,17) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for<br>emtricitabin/tenofovir og<br>dasabuvir med<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                                                                                                                                           |
| 200 mg én<br>gange dagligt/<br>300 mg én<br>gang dagligt                                                                       |                                                          | ↔ tenofovir                                                                                        | 1,07<br>(0,93-1,24) | 1,13<br>(1,07-1,20) | 1,24<br>(1,13-1,36) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          | ↔ dasabuvir                                                                                        | 0,85<br>(0,74-0,98) | 0,85<br>(0,75-0,96) | 0,85<br>(0,73-0,98) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          | ↔<br>ombitasvir                                                                                    | 0,89<br>(0,81-0,97) | 0,99<br>(0,93-1,05) | 0,97<br>(0,90-1,04) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          | ↓<br>paritaprevir                                                                                  | 0,68<br>(0,42-1,11) | 0,84<br>(0,59-1,17) | 1,06<br>(0,83-1,35) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          | <b>HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMER</b>                                                                     |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rosuvastatin                                                                                                                   | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>rosuvastatin                                                                                  | 7,13<br>(5,11-9,96) | 2,59<br>(2,09-3,21) | 0,59<br>(0,51-0,69) | Den daglige rosuvastatin-<br>dosis må højst være 5 mg<br>(se pkt. 4.4).                                                                                                                                                                                                   |
| 5 mg én gang<br>dagligt                                                                                                        |                                                          | ↔ dasabuvir                                                                                        | 1,07<br>(0,92-1,24) | 1,08<br>(0,92-1,26) | 1,15<br>(1,05-1,25) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          | ↔<br>ombitasvir                                                                                    | 0,92<br>(0,82-1,04) | 0,89<br>(0,83-0,95) | 0,88<br>(0,83-0,94) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          |                                                                                                    | ↑<br>paritaprevir   | 1,59<br>(1,13-2,23) | 1,52<br>(1,23-1,90) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Mekanisme:<br>Paritaprevirs<br>hæmning af<br>OATP1B samt<br>dasabuvir,<br>paritaprevir og<br>ritonavirs<br>hæmning af<br>BCRP. |                                                          |                                                                                                    |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pravastatin                                                                                                                    | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ pravastatin                                                                                      | 1,37<br>(1,11-1,69) | 1,82<br>(1,60-2,08) | Ikke relevant       | Reducér pravastatin-<br>dosen med 50 %.                                                                                                                                                                                                                                   |
| 10 mg én<br>gang dagligt                                                                                                       |                                                          | ↔ dasabuvir                                                                                        | 1,00<br>(0,87-1,14) | 0,96<br>(0,85-1,09) | 1,03<br>(0,91-1,15) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          | ↔<br>ombitasvir                                                                                    | 0,95<br>(0,89-1,02) | 0,94<br>(0,89-0,99) | 0,94<br>(0,89-0,99) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                |                                                          |                                                                                                    | ↔<br>paritaprevir   | 0,96<br>(0,69-1,32) | 1,13<br>(0,92-1,38) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Mekanisme:<br>Paritaprevirs<br>hæmning af<br>OATP1B1.                                                                          |                                                          |                                                                                                    |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fluvastatin                                                                                                                    | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:                                                                         |                     |                     |                     | Samtidig brug af<br>fluvastatin og<br>pitavastatin anbefales<br>ikke (se pkt. 4.4).                                                                                                                                                                                       |
| Mekanisme:<br>Paritaprevirs<br>hæmning af<br>OATP1B/BCRP.                                                                      |                                                          | ↑ fluvastatin<br>↑ pitavastatin<br>↑ atorvastatin<br>↔ dasabuvir<br>↔ ombitasvir<br>↔ paritaprevir |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pitavastatin<br>Mekanisme:<br>Paritaprevirs<br>hæmning af<br>OATP1B.                                                           |                                                          |                                                                                                    |                     |                     |                     | Det anbefales at afbryde<br>behandlingen med<br>fluvastatin og<br>pitavastatin midlertidigt,<br>så længe behandlingen<br>pågår. Hvis det er<br>nødvendigt at give<br>patienten statiner i<br>behandlingsperioden, er<br>det muligt at skifte til en<br>reduceret dosis af |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                                                                                                                            | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                   | VIRKNING          | C <sub>max</sub>    | AUC                  | C <sub>min</sub>                 | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          |                   |                     |                      |                                  | pravastatin eller<br>rosuvastatin<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |                   |                     |                      |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ciclosporin<br><br>30 mg<br>enkeltdosis én<br>gang dagligt <sup>3</sup><br><br>Mekanisme:<br>Indvirkningen<br>på ciclosporin<br>skyldes<br>ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4, og<br>øget<br>paritaprevir-<br>eksponering<br>kan skyldes<br>ciclosporins<br>hæmning af<br>OATP/BCRP/<br>P-gp. | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ ciclosporin     | 1,01<br>(0,85-1,20) | 5,82<br>(4,73-7,14)  | 15,8<br>(13,8-18,09)             | Ved administration<br>samtidig med dasabuvir<br>og<br>ombitasvir/paritaprevir/<br>ritonavir skal man i<br>starten administrere en<br>femtedel af den samlede<br>daglige dosis ciclosporin<br>én gang dagligt sammen<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.<br>Overvåg ciclosporin-<br>niveauet, og justér dosis<br>og/eller doserings-<br>hyppighed efter behov.<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          | ↓ dasabuvir       | 0,66<br>(0,58-0,75) | 0,70<br>(0,65-0,76)  | 0,76<br>(0,71-0,82)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          | ↔<br>ombitasvir   | 0,99<br>(0,92-1,07) | 1,08<br>(1,05-1,11)  | 1,15<br>(1,08-1,23)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          | ↑<br>paritaprevir | 1,44<br>(1,16-1,78) | 1,72<br>(1,49-1,99)  | 1,85<br>(1,58-2,18)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Everolimus<br><br>0,75 mg<br>enkeltdosis<br><br>Mekanisme:<br>Indvirkningen<br>på everolimus<br>skyldes<br>ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4.                                                                                                                                                | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ everolimus      | 4,74<br>(4,29-5,25) | 27,1<br>(24,5- 30,1) | 16,1<br>(14,5-17,9) <sup>4</sup> | Samtidig administration<br>af dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir med everolimus<br>anbefales ikke, på grund<br>af signifikant stigning i<br>eksponering af<br>everolimus, som ikke kan<br>justeres tilstrækkeligt<br>med de tilgængelige<br>dosis-styrker.                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          | ↔<br>dasabuvir    | 1,03<br>(0,90-1,18) | 1,08<br>(0,98-1,20)  | 1,14<br>(1,05-1,23)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          | ↔<br>ombitasvir   | 0,99<br>(0,95-1,03) | 1,02<br>(0,99-1,05)  | 1,02<br>(0,99-1,06)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          | ↔<br>paritaprevir | 1,22<br>(1,03-1,43) | 1,26<br>(1,07-1,49)  | 1,06<br>(0,97-1,16)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                    | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                               | C <sub>max</sub>                                                          | AUC                                                                       | C <sub>min</sub>                                                          | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sirolimus<br><br>0,5<br>enkeltdosis <sup>5</sup><br><br>Mekanisme:<br>Indvirkningen<br>på sirolimus<br>skyldes<br>ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4. | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ Sirolimus                                            | 6,40<br>(5,34-7,68)                                                       | 38,0<br>(31,5-45,8)                                                       | 19,6<br>(16,7-22,9) <sup>6</sup>                                          | Samtidig brug af<br>sirolimus med dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir anbefales ikke<br>medmindre fordelene<br>opvejer risiciene (se pkt.<br>4.4). Hvis sirolimus<br>anvendes sammen med<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir, administreres<br>sirolimus 0,2 mg to<br>gange om ugen (hver 3.<br>eller 4. dag på de samme<br>to dage hver uge).<br>Koncentrationen af<br>sirolimus i blodet skal<br>overvåges hver 4. til 7.<br>dag, indtil 3 på hinanden<br>følgende niveauer har<br>vist stabil koncentration<br>af sirolimus. Sirolimus<br>dosis og/eller<br>doseringshyppighed bør<br>justeres efter behov.<br><br>Sirolimus-dosis og<br>doseringshyppighed, som<br>før brug af dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir, kan sammen<br>med rutinemæssig<br>monitorering af sirolimus<br>i blodet genoptages 5<br>dage efter afslutning af<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir behandling |
| Tacrolimus<br><br>2 mg<br>enkeltdosis <sup>7</sup>                                                                                                    | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↑ tacrolimus<br><br>↔ dasabuvir<br><br>↔<br>ombitasvir | 3,99<br>(3,21-4,97)<br><br>0,85<br>(0,73-0,98)<br><br>0,93<br>(0,88-0,99) | 57,1<br>(45,5-71,7)<br><br>0,90<br>(0,80-1,02)<br><br>0,94<br>(0,89-0,98) | 16,6<br>(13,0-21,2)<br><br>1,01<br>(0,91-1,11)<br><br>0,94<br>(0,91-0,96) | Samtidig brug af<br>tacrolimus med<br>dasabuvir og<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir anbefales ikke,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                             | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                  | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mekanisme:<br>Indvirkningen<br>på tacrolimus<br>skyldes<br>ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4. |                                                             | ↓<br>paritaprevir                         | 0,57<br>(0,42-0,78) | 0,66<br>(0,54-0,81) | 0,73<br>(0,66-0,80) | <p>medmindre fordelene opvejer risiciene (se pkt 4.4). Hvis tacrolimus med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bruges samtidig, bør tacrolimus ikke administreres på dagen, hvor dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir behandling indledes. Start dagen efter dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir behandling er indledt; genstart tacrolimus med reduceret dosis baseret på tacrolimus blodkoncentration. Den anbefalede tacrolimus dosering er 0,5 mg hver 7. dag.</p> <p>Koncentrationen af tacrolimus i helblod bør overvåges ved start og under samtidig administration med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og dosis og/eller doseringshyppighed bør justeres efter behov. Efter afslutning af behandling med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, bør passende tacrolimus-dosis og doseringshyppighed baseres på vurderingen af koncentrationen af tacrolimus i blodet.</p> |
| <b>JERNCHELERENDE MIDLER</b>                                                                   |                                                             |                                           |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Deferasirox                                                                                    | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br>↑ dasabuvir |                     |                     |                     | Deferasirox kan øge dasabuvirs eksponering og skal anvendes med forsigtighed.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                                                                                                                                       | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                                                                                                                                              | C <sub>max</sub>                                                                                     | AUC                                                                                                  | C <sub>min</sub>                                                                               | Klinisk kommentar                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MIDLER MOD MULTIPLE (DISSEMINERET) SKLEROSE                                                                                                                                                                              |                                                             |                                                                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                |                                                                                                                              |
| Teriflunomid                                                                                                                                                                                                             | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevir<br>/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↑ dasabuvir                                                                                                                         |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                | Teriflunomide kan øge<br>dasabuvir s eksponering<br>og skal anvendes med<br>forsigtighed.                                    |
| OPIOIDER                                                                                                                                                                                                                 |                                                             |                                                                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                |                                                                                                                              |
| Metadon<br><br>20-120 mg én<br>gang dagligt <sup>8</sup>                                                                                                                                                                 | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↔ R-<br>metadon<br><br>↔ S-<br>metadon<br><br>↔ ombitasvir/paritaprevir og dasabuvir (baseret på en<br>sammenligning på tværs af studier)                             | 1,04<br>(0,98-1,11)<br><br>0,99<br>(0,91-1,08)                                                       | 1,05<br>(0,98-1,11)<br><br>0,99<br>(0,89-1,09)                                                       | 0,94<br>(0,87-1,01)<br><br>0,86<br>(0,76-0,96)                                                 | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for metadon og<br>dasabuvir med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                   |
| Buprenorphin<br>/naloxon<br><br>4-24 mg/1-<br>6 mg én gang<br>dagligt <sup>8</sup><br><br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4<br>samt<br>paritaprevir,<br>ombitasvir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>UGT. | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↑ buprenor-<br>phin<br><br>↑ norbupre-<br>norphin<br><br>↑ naloxon<br><br>↔ ombitasvir/paritaprevir og dasabuvir (baseret på en<br>sammenligning på tværs af studier) | 2,18<br>(1,78-2,68)<br><br>2,07<br>(1,42-3,01)<br><br>1,18<br>(0,81-1,73)                            | 2,07<br>(1,78-2,40)<br><br>1,84<br>(1,30-2,60)<br><br>1,28<br>(0,92-1,79)                            | 3,12<br>(2,29-4,27)<br><br>2,10<br>(1,49-2,97)<br><br>Ikke relevant                            | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for<br>buprenorphin/naloxon og<br>dasabuvir med<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir |
| MUSKEL RELAKSANTIA                                                                                                                                                                                                       |                                                             |                                                                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                |                                                                                                                              |
| Carisoprodol<br>250 mg enkelt<br>dosis<br><br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP2C19                                                                                                          | Dasabuvir +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir    | ↓<br>Carisoprodol<br><br>↔ dasabuvir<br><br>↔<br>ombitasvir<br><br>↔<br>paritaprevir                                                                                  | 0,54<br>(0,47-0,63)<br><br>0,96<br>(0,91-1,01)<br><br>0,98<br>(0,92-1,04)<br><br>0,88<br>(0,75-1,03) | 0,62<br>(0,55-0,70)<br><br>1,02<br>(0,97-1,07)<br><br>0,95<br>(0,92-0,97)<br><br>0,96<br>(0,85-1,08) | Ikke relevant<br><br>1,00<br>(0,92-1,10)<br><br>0,96<br>(0,92-0,99)<br><br>1,14<br>(1,02-1,27) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for for<br>carisoprodol; øgning af<br>dosis, hvis klinisk<br>indiceret                   |
| Cyclobenzapri<br>in 5 mg enkelt<br>dosis<br><br>Mekanisme:<br>Reduceret<br>cyclobenzapri<br>n-eksponering<br>skyldes<br>muligvis                                                                                         | Dasabuvir +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir    | ↓<br>cyclobenzap<br>rin<br><br>↔ dasabuvir<br><br>↔<br>ombitasvir<br><br>↔<br>paritaprevir                                                                            | 0,68<br>(0,61-0,75)<br><br>0,98<br>(0,90-1,07)<br><br>0,98<br>(0,92-1,04)<br><br>1,14<br>(0,99-1,32) | 0,60<br>(0,53-0,68)<br><br>1,01<br>(0,96-1,06)<br><br>1,00<br>(0,97-1,03)<br><br>1,13<br>(1,00-1,28) | NA<br><br>1,13<br>(1,07-1,18)<br><br>1,01<br>(0,98-1,04)<br><br>1,13<br>(1,01-1,25)            | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for<br>cyclobenzaprin; øgning<br>af dosis, hvis klinisk<br>indiceret                     |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                               | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                      | VIRKNING                                                                                                                 | C <sub>max</sub>                                                                         | AUC                                                                                      | C <sub>min</sub>                                                                   | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ritonavirs<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP1A2                                               |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| <b>OPIOIDER ANALGETIKA</b>                                                                       |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| Paracetamol<br>(givet som<br>fast doseret<br>hydrokodon/p<br>aracetamol)                         | Dasabuvir +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir    | ↔ Paracetamol<br>↔ dasabuvir<br>↔ ombitasvir<br>↔ paritaprevir                                                           | 1,02<br>(0,89-1,18)<br>1,13<br>(1,01-1,26)<br>1,01<br>(0,93-1,10)<br>1,01<br>(0,80-1,27) | 1,17<br>(1,09-1,26)<br>1,12<br>(1,05-1,19)<br>0,97<br>(0,93-1,02)<br>1,03<br>(0,89-1,18) | Ikke relevant<br>1,16<br>(1,08-1,25)<br>0,93<br>(0,90-0,97)<br>1,10<br>(0,97-1,26) | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for<br>paracetamol ved samtidig<br>administration med<br>dasabuvir med<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                                       |
| 300 mg enkelt<br>dosis                                                                           |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| Hydrokodon(<br>givet som fast<br>doseret<br>hydrokodon/p<br>aracetamol)                          | Dasabuvir +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir    | ↑ hydrokod<br>on<br>Ændringerne for dasabuvir og ombitasvir, paritaprevir er de<br>same som vist ovenfor for paracetamol | 1,27<br>(1,14-1,40)                                                                      | 1,90<br>(1,72-2,10)                                                                      | Ikke relevant                                                                      | Reducering af<br>hydrokodon-dosis med<br>50% og/eller klinisk<br>monitorering bør<br>overvejes ved samtidig<br>administration med<br>dasabuvir +<br>ombitasvir/paritaprevir/ri<br>tonavir. |
| 5 mg enkelt<br>dosis                                                                             |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4                                                 |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| <b>PROTONPUMPEHÆMMERE</b>                                                                        |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| Omeprazol                                                                                        | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↓ omeprazol<br>↔ dasabuvir<br>↔ ombitasvir<br>↔ paritaprevir                                                             | 0,62<br>(0,48-0,80)<br>1,13<br>(1,03-1,25)<br>1,02<br>(0,95-1,09)<br>1,19<br>(1,04-1,36) | 0,62<br>(0,51-0,75)<br>1,08<br>(0,98-1,20)<br>1,05<br>(0,98-1,12)<br>1,18<br>(1,03-1,37) | Ikke relevant<br>1,05<br>(0,93-1,19)<br>1,04<br>(0,98-1,11)<br>0,92<br>(0,76-1,12) | Brug højere doser<br>omeprazol, hvis det er<br>klinisk indiceret.<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                   |
| 40 mg én<br>gang dagligt                                                                         |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP2C19.                               |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| Esomeprazol<br>Lansoprazol<br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP2C19. | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevir<br>/ritonavir | Ikke undersøgt. Forventet:<br>↓ esomeprazol, lansoprazol                                                                 |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    | Brug højere doser<br>esomeprazol/lansoprazol,<br>hvis det er klinisk<br>indiceret.                                                                                                         |
| <b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>                                                                        |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| Zolpidem                                                                                         | Dasabuvir +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir    | ↔ zolpidem<br>↔ dasabuvir<br>↔ ombitasvir                                                                                | 0,94<br>(0,76-1,16)<br>0,93<br>(0,84-1,03)<br>1,07<br>(1,00-1,15)                        | 0,95<br>(0,74-1,23)<br>0,95<br>(0,84-1,08)<br>1,03<br>(1,00-1,07)                        | Ikke relevant<br>0,92<br>(0,83-1,01)<br>1,04<br>(1,00-1,08)                        | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for zolpidem.<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir                                                                                 |
| 5 mg<br>enkeltdosis                                                                              |                                                             |                                                                                                                          |                                                                                          |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |

| Lægemiddel/<br>mulig<br>interaktions-<br>mekanisme                                                             | GIVET<br>SAMMEN<br>MED                                            | VIRKNING                                          | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>min</sub>    | Klinisk kommentar                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                |                                                                   | ↓<br>paritaprevir                                 | 0,63<br>(0,46-0,86) | 0,68<br>(0,55-0,85) | 1,23<br>(1,10-1,38) | med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir.                                                                                                                                                                                                 |
| Diazepam<br><br>2 mg enkelt<br>dosis<br><br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>inducerende<br>virkning på<br>CYP2C19. | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir       | ↓diazepam                                         | 1,18<br>(1,07-1,30) | 0,78<br>(0,73-0,82) | Ikke relevant       | Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for diazepam;<br>øgning af dosis, hvis<br>klinisk indiceret.                                                                                                                                           |
|                                                                                                                |                                                                   | ↓<br>nordiazepam                                  | 1,10<br>(1,03-1,19) | 0,56<br>(0,45-0,70) | Ikke relevant       |                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                |                                                                   | ↔ dasabuvir                                       | 1,05<br>(0,98-1,13) | 1,01<br>(0,94-1,08) | 1,05<br>(0,98-1,12) |                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                |                                                                   | ↔<br>ombitasvir                                   |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Alprazolam<br><br>0,5 mg<br>enkeltdosis<br><br>Mekanisme:<br>Ritonavirs<br>hæmning af<br>CYP3A4                | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritapre-<br>vir/ritona-<br>vir | ↑ alprazolam                                      | 1,09<br>(1,03-1,15) | 1,34<br>(1,15-1,55) | Ikke relevant       | Klinisk overvågning af<br>patienten anbefales.<br>Nedsættelse af<br>alprazolam-dosen kan<br>overvejes alt efter klinisk<br>respons.<br><br>Dosisjustering er ikke<br>nødvendig for dasabuvir<br>med ombitasvir/<br>paritaprevir/ritonavir. |
|                                                                                                                |                                                                   | ↔ dasabuvir                                       | 0,93<br>(0,83-1,04) | 0,98<br>(0,87-1,11) | 1,00<br>(0,87-1,15) |                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                |                                                                   | ↔<br>ombitasvir                                   | 0,98<br>(0,93-1,04) | 1,00<br>(0,96-1,04) | 0,98<br>(0,93-1,04) |                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                |                                                                   | ↔<br>paritaprevir                                 | 0,91<br>(0,64-1,31) | 0,96<br>(0,73-1,27) | 1,12<br>(1,02-1,23) |                                                                                                                                                                                                                                            |
| THYROIDEAHORMONER                                                                                              |                                                                   |                                                   |                     |                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Levothyroxin<br><br>Mekanisme:<br>Paritaprevir,<br>ombitasvir og<br>dasabuvirs<br>hæmning af<br>UGT1A1.        | Dasabuvir<br>+<br>ombitasvir/<br>paritaprevi<br>r/ritonavir       | Ikke undersøgt. Forventet:<br><br>↑ levothyroxine |                     |                     |                     | Klinisk overvågning og<br>dosisjustering kan være<br>nødvendig for<br>levothyroxin                                                                                                                                                         |

1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang dagligt (om aftenen) blev også administreret sammen med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Indvirkningen på  $C_{max}$  og AUC af direkte virkende antivirale midler og lopinavir var af samme størrelsesorden som ved samtidig administration af lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt og dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
2. I studiet blev rilpivirin også administreret til aftensmaden og 4 timer efter aftensmaden sammen med dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Indvirkningen på rilpivirin-eksponeringen var af samme størrelsesorden, som når rilpivirin blev administreret til et måltid om morgenen sammen med dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
3. Ciclosporin 100 mg administreret alene og ciclosporin 30 mg administreret sammen med dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosisnormaliserede ciclosporin-ratioer er vist for interaktionen med dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
4.  $C_{12}$ : = koncentration ved 12 timer efter en enkelt dosis af everolimus
5. Sirolimus 2 mg blev doseret alene, 0,5 mg administreret med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosisnormaliserede sirolimus -ratioer er vist for interaktion med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir.
6.  $C_{24}$ : = koncentration ved 24 timer efter enkelt dosis af ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus.
7. Tacrolimus 2 mg blev administreret alene, og tacrolimus 2 mg blev administreret sammen med dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosisnormaliserede tacrolimus-ratioer er vist for interaktionen med dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
8. Dosisnormaliserede parametre rapporteret for metadon, buprenorphin og naloxon.

Bemærk: De anvendte doser for dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg én gang dagligt og dasabuvir 400 mg to gange dagligt eller 250 mg to gange dagligt. Den opnåede dasabuvir-eksponering var af samme størrelsesorden for formuleringen på 400 mg og for tabletter på 250 mg. dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir blev administreret som multiple doser i alle lægemiddelinteraktionsstudierne, bortset fra lægemiddelinteraktionsstudierne med carbamazepin, gemfibrozil, ketoconazol og sulfamethoxazol/trimethoprim.

### Pædiatrisk population

Lægemiddelinteraktionsstudier er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Fertile kvinder/prævention hos mænd og kvinder

Der skal træffes skærpede forholdsregler for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og hos mandlige patienters kvindelige partnere, når dasabuvir administreres i kombination med ribavirin. Signifikante teratogene og/eller embryocidale virkninger er påvist hos alle dyrearter, der er blevet eksponeret for ribavirin, og derfor er ribavirin kontraindiceret hos gravide kvinder og hos mænd, hvis partner er gravid. Se produktresuméet for ribavirin for yderligere oplysninger.

*Kvindelige patienter:* Fertile kvinder må ikke få ribavirin, medmindre de bruger en sikker præventionsmetode under behandlingen med ribavirin og i 4 måneder efter selve behandlingen.

*Mandlige patienter og deres kvindelige partnere:* Enten mandlige patienter eller deres kvindelige partnere, som er i den fødedygtige alder, skal anvende effektiv prævention under behandlingen med ribavirin og i 7 måneder efter behandlingens afslutning.

Ethinyløstradiol er kontraindiceret i kombination med dasabuvir (se pkt. 4.3). Læs mere om specifikke hormonale præventionsmidler i pkt. 4.3 og 4.4.

### Graviditet

Der er meget begrænsede data fra anvendelse af dasabuvir til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør dasabuvir undgås under graviditet.

Hvis ribavirin administreres samtidig med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, gælder kontraindikationerne for brug af ribavirin under graviditet (se også produktresuméet for ribavirin).

#### Amning

Det er ukendt, om dasabuvir og dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at dasabuvir og dasabuvirs metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). På grund af de potentielle bivirkninger for det diende barn skal det besluttet, om amning eller behandling med dasabuvir skal ophøre, idet der skal tages højde for behandlingens betydning for moderen. Hvis patienten får ribavirin, skal man også henholde sig til produktresuméet for ribavirin.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om dasabuvirs indvirkning på fertiliteten. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Dasabuvir påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal have at vide, at der er rapporteret om træthed ved behandling med dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Hos de forsøgspersoner, der fik dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin, var de hyppigst indberettede bivirkninger træthed og kvalme (hos over 20 %). Andelen af forsøgspersoner, der stoppede behandlingen permanent på grund af bivirkninger var 0,2 % (5/2.044) og 4,8 % (99/2.044) af forsøgspersonerne fik nedsat ribavirin-dosis på grund af bivirkninger.

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen er baseret på samlede data fra kliniske fase 2- og fase 3-studier hos forsøgspersoner, der fik dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin.

De fleste af bivirkningerne i tabel 3 var af sværhedsgrad 1 i regimer med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 3. Bivirkninger, der er set ved dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin**

| Hyppighed                                                      | Dasabuvir og<br>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir<br>+ ribavirin*<br>N = 2.044 | Dasabuvir og<br>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir<br>N = 588 |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Blod og lymfesystem</i>                                     |                                                                                |                                                              |
| Almindelig                                                     | Anæmi                                                                          |                                                              |
| <i>Immunsystemet</i>                                           |                                                                                |                                                              |
| Ikke kendt                                                     | Anafylaktisk reaktioner                                                        | Anafylaktisk reaktioner                                      |
| <i>Metabolisme og ernæring</i>                                 |                                                                                |                                                              |
| Ikke almindelig                                                | Dehydrering                                                                    |                                                              |
| <i>Psyriske forstyrrelser</i>                                  |                                                                                |                                                              |
| Meget almindelig                                               | Søvnløshed                                                                     |                                                              |
| <i>Mave-tarm-kanalen</i>                                       |                                                                                |                                                              |
| Meget almindelig                                               | Kvalme, Diarré                                                                 |                                                              |
| Almindelig                                                     | Opkastning                                                                     |                                                              |
| <i>Lever og galdeveje</i>                                      |                                                                                |                                                              |
| Ikke kendt                                                     | Leverdekompensation og leversvigt                                              | Leverdekompensation og leversvigt                            |
| <i>Hud og subkutane væv</i>                                    |                                                                                |                                                              |
| Meget almindelig                                               | Pruritus                                                                       |                                                              |
| Almindelig                                                     |                                                                                | Pruritus                                                     |
| Sjælden                                                        | Angioødem                                                                      | Angioødem                                                    |
| <i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> |                                                                                |                                                              |
| Meget almindelig                                               | Asteni                                                                         |                                                              |
|                                                                | Træthed                                                                        |                                                              |

\*Datasættet omfatter alle genotype 1-smittede patienter i fase 2- og fase 3-studier, herunder patienter med cirrose. Bemærk: I tabel 4 er der en oversigt over unormale laboratorieværdier.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der var en øget hyppighed af inddirekte hyperbilirubinæmi hos patienter med cirrose sammenlignet med patienter uden cirrose, når ribavirin var en del af behandlingsregimet

#### *Unormale laboratorieværdier*

Ændringer i udvalgte laboratorieparametre fremgår af tabel 4. Ændringerne er opstillet ved siden af hinanden i tabelform for overblikkets skyld, men på grund af forskellige forsøgsdesign kan der ikke foretages direkte sammenligninger.

**Tabel 4. Udvalgte behandlingsrelaterede afvigelser i laboratorieværdierne**

| Laboratorieparametre                            | SAPPHIRE I og II                                                                               | PEARL II, III og IV                                                                | TURQUOISE II<br>(forsøgspersoner med cirrose)                                                           |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin<br><br>12 uger<br>N = 770<br>n (%) | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir /ritonavir<br><br>12 uger<br>N = 509<br>n (%) | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin<br><br>12 eller 24 uger<br>N = 380<br>n (%) |
| <b>ALAT</b>                                     |                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                         |
| > 5-20 × ULN* (grad 3)                          | 6/765 (0,8 %)                                                                                  | 1/509 (0,2 %)                                                                      | 4/380 (1,1 %)                                                                                           |
| > 20 × ULN (grad 4)                             | 3/765 (0,4 %)                                                                                  | 0                                                                                  | 2/380 (0,5 %)                                                                                           |
| <b>Hæmoglobin</b>                               |                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                         |
| < 100-80 g/l (grad 2)                           | 41/765 (5,4 %)                                                                                 | 0                                                                                  | 30/380 (7,9 %)                                                                                          |
| < 80-65 g/l (grad 3)                            | 1/765 (0,1 %)                                                                                  | 0                                                                                  | 3/380 (0,8 %)                                                                                           |
| < 65 g/l (grad 4)                               | 0                                                                                              | 0                                                                                  | 1/380 (0,3 %)                                                                                           |
| <b>Total bilirubin</b>                          |                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                         |
| > 3-10 × ULN (grad 3)                           | 19/765 (2,5 %)                                                                                 | 2/509 (0,4 %)                                                                      | 37/380 (9,7 %)                                                                                          |
| > 10 × ULN (grad 4)                             | 1/765 (0,1 %)                                                                                  | 0                                                                                  | 0                                                                                                       |
| *ULN: Øvre normalgrænse (Upper Limit of Normal) |                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                         |

#### Forhøjet ALAT i serum

I en samlet analyse af de kliniske studier af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin oplevede 1 % af forsøgspersonerne serum-ALAT-niveauer, der var 5 gange højere end den øvre normalgrænse, efter at de var startet på behandlingen. Da incidensen af sådanne forhøjelser var 26 % blandt de kvinder, der samtidig tog et ethinyløstradiol-holdigt lægemiddel, er ethinyløstradiol-holdige lægemidler kontraindiceret ved behandling med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Der sås ingen stigning i incidensen af ALAT-forhøjelser med andre typer af systemisk østrogen, som normalt bruges i hormonbehandling (f.eks. østradiol og konjugerede østrogener). ALAT-forhøjelserne var typisk asymptomatiske, forekom generelt i løbet af de første 4 uger af behandlingen (middelvarighed 20 dage, interval 8-57 dage) og forsvandt for de flestes vedkommende ved fortsat behandling. To patienter seponerede dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir på grund af forhøjet ALAT, herunder én, der fik ethinyløstradiol. Tre afbrød behandlingen med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 1-7 dage, herunder én, der fik ethinyløstradiol. Størstedelen af disse ALAT-forhøjelser var forbigående og blev vurderet som relateret til dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Forhøjet ALAT var generelt ikke forbundet med forhøjet bilirubin. Cirrose udgjorde ikke en risikofaktor for forhøjet ALAT (se pkt. 4.4).

#### Forhøjet bilirubin i serum

Forbigående forhøjet serum-bilirubin (hovedsagelig ikke-konjugeret (indirekte) bilirubin) sås hos forsøgspersoner, der fik dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin, idet dette var forbundet med paritaprevirs hæmning af bilirubintransporterne OATP1B1/1B3 og ribavirin-induceret hæmolyse. Forhøjet bilirubin sås efter påbegyndelse af behandlingen, peakede i studiets uge 1 og faldt sig generelt ved fortsat behandling. Forhøjet bilirubin var ikke forbundet med forhøjede aminotransferaser. Forekomsten af forhøjet ikke-konjugeret bilirubin var lavere hos forsøgspersoner, der ikke fik ribavirin.

#### Patienter med levertransplantat

Den overordnede sikkerhedsprofil hos de HCV-smittede patienter med levertransplantat, der fik dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (i tillæg til deres immunsupprimerende medicin), var den samme som hos de forsøgspersoner, der fik dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin i kliniske fase 3-studier, selvom visse bivirkninger forekom hyppigere. 10 forsøgspersoner (29,4 %) havde mindst én hæmoglobin-værdi < 10 g/dl efter *baseline*. 10 ud af 34 forsøgspersoner (29,4 %) fik nedsat ribavirin-dosen på grund af fald i hæmoglobin-niveauet, og 2,9 % (1 ud af 34) fik afbrudt behandlingen med ribavirin. Ændringen af ribavirin-dosen havde ingen indvirkning på SVR-raterne. 5 forsøgspersoner havde behov for erythropoietin, og de havde alle fået en startdosis ribavirin på 1.000-1.200 mg pr. dag. Ingen forsøgspersoner fik blodtransfusion.

#### Patienter med samtidig hiv- og HCV-infektion

Den overordnede sikkerhedsprofil hos forsøgspersoner med HCV og samtidig hiv-1-infektion var den samme som sikkerhedsprofilen hos forsøgspersoner, der kun var smittet med HCV. Forbigående forhøjelse af total bilirubin > 3 x den øvre normalgrænse (for det meste ikke-konjugeret) sås hos 17 (27,0 %) af forsøgspersonerne; 15 af disse forsøgspersoner var i behandling med atazanavir. Ingen af forsøgspersonerne med hyperbilirubinæmi havde samtidig forhøjelse af aminotransferase.

#### *GT1-inficerede patienter med eller uden cirrose med alvorlig nedsat nyrefunktion eller nyrefunktion i slutstadiet (ESRD)*

Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin blev undersøgt i 68 patienter med genotype 1-infektion med eller uden cirrose, der havde alvorlig nedsat nyrefunktion eller ESRD (se pkt. 5.1). Den overordnede sikkerhedsprofil hos personer med alvorlig nedsat nyrefunktion var sammenlignelig med den, der blev set i tidligere fase 3-studier hos patienter uden alvorlig nedsat nyrefunktion bortset fra, at en større andel af patienterne krævede intervention på grund af ribavirin associerede fald i serumhæmoglobin. Det gennemsnitlige hæmoglobin-niveau ved *baseline* var 12,1 g/dl, og det gennemsnitlige fald i hæmoglobin ved behandlingens afslutning for patienter, der tog ribavirin, var 1,2 g/dl. Ribavirin krævede afbrydelse hos 39 af de 50 patienter, som fik ribavirin, og 11 af disse patienter blev også behandlet med erythropoietin. Fire patienter oplevede et hæmoglobin-niveau < 8 g/dl. To patienter fik blodtransfusion. Anæmi-bivirkninger sås ikke hos de 18 GT1b-inficerede patienter, som ikke fik ribavirin. Hos 18 GT1a- og GT4-inficerede patienter blev Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir også undersøgt uden ribavirin; der blev ikke set anæmi-bivirkninger hos disse patienter.

#### Pædiatrisk population

Dasabuvirs sikkerhed og virkning hos børn og unge < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Den højeste dokumenterede enkeltdosis dasabuvir administreret til raske forsøgspersoner er 2 g. Der sås ingen lægemiddelrelaterede bivirkninger eller klinisk signifikante laboratorieanomalier. I tilfælde af overdosering anbefales det at overvåge patienten for tegn og symptomer på bivirkninger og straks iværksætte behandling af eventuelle symptomer.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; direkte virkende antivirale midler; ATC-kode: J05AP09

#### Virkningsmekanisme

Dasabuvir er en non-nukleosidhæmmer af den HCV-rna-afhængige rna-polymerase, der kodes af NS5B-genet, som er afgørende for det virale genoms replikation.

Ved samtidig administration af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombineres tre direkte virkende antivirale lægemidler med særskilte virkningsmekanismer og ikke-overlappende resistensprofiler, der er målrettet mod HCV i flere faser af den virale livscyklus. Se beskrivelsen af de farmakologiske egenskaber i produktresuméet for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

#### Aktivitet i cellekulturanalyser og biokemiske studier

EC<sub>50</sub>-værdien for dasabuvir mod genotype 1a-H77- og 1b-Con1-stammer i HCV-replikon-cellekulturanalyser var henholdsvis 7,7 og 1,8 nM. Dasabuvirs replikon-aktivitet blev 12-13 gange mindre under tilstedeværelse af 40 % humant plasma. Dasabuvirs gennemsnitlige EC<sub>50</sub>-værdi mod replikoner indeholdende NS5B fra et panel af behandlingsnaive genotype 1a- og 1b-isolater i HCV-replikon-cellekulturanalysen var henholdsvis 0,77 nM (interval: 0,4-2,1 nM; n = 11) og 0,46 nM (interval: 0,2-2,0 nM; n = 10). I biokemiske analyser hæmmede dasabuvir et panel af genotype 1a- og 1b-polymeraser med en gennemsnitlig IC<sub>50</sub>-værdi på 4,2 nM (interval: 2,2-10,7 nM; n = 7).

Dasabuvirs M1-metabolit havde EC<sub>50</sub>-værdier på henholdsvis 39 og 8 nM mod genotype 1a-H77- og 1b-Con1-stammer i HCV-replikon-cellekulturanalyser, og M1-metabolittens aktivitet blev 3-4 gange mindre under tilstedeværelse af 40 % humant plasma. Dasabuvir havde nedsat aktivitet i biokemiske analyser mod NS5B-polymeraser fra HCV genotype 2a, 2b, 3a og 4a (med IC<sub>50</sub>-værdier inden for intervallet 900 nM til > 20 µM).

#### Resistens

##### *I cellekultur*

Resistens over for dasabuvir fremkaldt af varianter i NS5B, der blev udvalgt i cellekultur eller identificeret i kliniske fase 2b- og fase 3-studier, blev fænotypisk karakteriseret i de relevante genotype 1a- eller 1b-replikoner.

I genotype 1a reducerede substitutionerne C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R og Y561H i HCV-NS5B følsomheden over for dasabuvir. I genotype 1a-replikonen blev aktiviteten af dasabuvir reduceret med 21-32 gange af substitutionerne M414T, S556G eller Y561H, 152-261 gange af substitutionerne A553T, G554S eller S556R og henholdsvis 1.472 og 975 gange af substitutionerne C316Y og Y448H. G558R og D559G/N sås som behandlingsrelaterede substitutioner, men aktiviteten af dasabuvir mod disse varianter kunne ikke vurderes på grund af ringe replikationsevne. I genotype 1b reducerede substitutionerne C316N, C316Y, M414T, Y448H og S556G i HCV-NS5B følsomheden over for dasabuvir. Aktiviteten af dasabuvir blev reduceret med henholdsvis 5 og 11 gange af C316N- og S556G-substitutioner, 46 gange af M414T- eller Y448H-substitutioner og 1.569 gange af C316Y-substitutioner i genotype 1b-replikonen. Dasabuvir bibeholdt fuld aktivitet mod replikoner indeholdende substitutionen S282T i nukleosid-bindingsstedet, substitutionen M423T i lower thumb-sitet og substitutionerne P495A/S, P496S eller V499A i upper thumb-sitet.

### *Virkning af baseline-HCV-substitutioner/polymorfismer på behandlingsrespons*

Der blev gennemført en samlet analyse af de forsøgspersoner med genotype 1 HCV-infektion, der blev behandlet med dasabuvir, ombitasvir og paritaprevir med eller uden ribavirin i fase 2b- og fase 3-studierne, for at undersøge sammenhængen mellem NS3/4A-, NS5A- eller NS5B-substitutioner/polymorfismer ved *baseline* og behandlingsresultatet af de anbefalede regimer.

I analysens mere end 500 genotype 1a-*baseline*-prøver var de hyppigst observerede resistensrelaterede varianter M28V (7,4 %) i NS5A og S556G (2,9 %) i NS5B. Selvom Q80K var en meget udbredt polymorfisme i NS3 (41,2 % af prøverne), fremkaldte den minimal resistens over for paritaprevir. Resistensrelaterede varianter ved aminosyrepositionerne R155 og D168 i NS3 sås sjældent (under 1 %) ved *baseline*. I analysens mere end 200 genotype 1b-*baseline*-prøver var de hyppigst observerede resistensrelaterede varianter Y93H (7,5 %) i NS5A og C316N (17,0 %) og S556G (15 %) i NS5B. I lyset af den lave forekomst af virologisk svigt, der blev observeret med de anbefalede behandlingsregimer for HCV genotype 1a- og 1b-smittede patienter, synes tilstedeværelsen af *baseline*-varianter at have begrænset indvirkning på sandsynligheden for at opnå SVR.

### *I kliniske studier*

Ud af de 2.510 HCV genotype 1-smittede forsøgspersoner, der blev behandlet med regimer indeholdende dasabuvir, ombitasvir og paritaprevir med eller uden ribavirin (i 8, 12 eller 24 uger) i de kliniske fase 2b- og fase 3-studier, var der i alt 74 (3 %), som oplevede virologisk svigt (primært recidiv efter behandlingen). Behandlingsrelaterede varianter og deres prævalens i disse populationer med virologisk svigt er vist i tabel 5. Blandt de 67 genotype 1a-smittede forsøgspersoner blev der observeret NS3-varianter hos 50, NS5A-varianter hos 46 og NS5B-varianter hos 37; hos 30 forsøgspersoner sås behandlingsrelaterede varianter i alle 3 lægemiddelmål. Blandt de 7 genotype 1b-smittede forsøgspersoner blev der observeret behandlingsrelaterede NS3-varianter hos 4, NS5A-varianter hos 2 samt både NS3- og NS5A-varianter hos 1. Ingen af de genotype 1b-smittede forsøgspersoner havde behandlingsrelaterede varianter i alle 3 lægemiddelmål.

**Tabel 5. Behandlingsrelaterede aminosyresubstitutioner i den samlede analyse af regimer med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uden ribavirin i kliniske fase 2b- og fase 3-studier (N = 2.510)**

| Mål  | Opståede aminosyresubstitutioner <sup>a</sup>                                         | Genotype 1a<br>N = 67 <sup>b</sup><br>% (n) | Genotype 1b<br>N = 7<br>% (n) |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| NS3  | V55I <sup>c</sup>                                                                     | 6 (4)                                       | --                            |
|      | Y56H <sup>c</sup>                                                                     | 9 (6)                                       | 42,9 (3) <sup>d</sup>         |
|      | I132V <sup>c</sup>                                                                    | 6 (4)                                       | --                            |
|      | R155K                                                                                 | 13,4 (9)                                    | --                            |
|      | D168A                                                                                 | 6 (4)                                       | --                            |
|      | D168V                                                                                 | 50,7 (34)                                   | 42,9 (3) <sup>d</sup>         |
|      | D168Y                                                                                 | 7,5 (5)                                     | --                            |
|      | V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup> | < 5 %                                       | --                            |
| NS5A | M28T                                                                                  | 20,9 (14)                                   | --                            |
|      | M28V <sup>c</sup>                                                                     | 9 (6)                                       | --                            |
|      | Q30R <sup>c</sup>                                                                     | 40,3 (27)                                   | --                            |
|      | Y93H                                                                                  |                                             | 28,6 (2)                      |
|      | H58D, H58P, Y93N                                                                      | < 5 %                                       | --                            |
| NS5B | A553T                                                                                 | 6,1 (4)                                     | --                            |
|      | S556G                                                                                 | 33,3 (22)                                   | --                            |
|      | C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H                                | < 5 %                                       | --                            |
|      |                                                                                       |                                             |                               |

a. Observeret hos mindst 2 forsøgspersoner med samme undertype.

b. N = 66 for NS5B-målet.

- c. Substitutioner blev observeret i kombination med andre opståede substitutioner ved NS3-position R155 eller D168.
  - d. Observeret i kombination hos genotype 1b-smittede forsøgspersoner.
  - e. Observeret i kombination hos 6 % (4/67) af forsøgspersonerne.
- Bemærk: Følgende varianter blev selekteret i cellekultur, men var ikke behandlingsrelaterede: NS3-varianter: A156T hos genotype 1a samt R155Q og D168H hos genotype 1b. NS5A-varianter: Y93C/H hos genotype 1a og L31F/V eller Y93H i kombination med L28M, L31F/V eller P58S hos genotype 1b. Og NS5B-varianter: Y448H hos genotype 1a samt M414T og Y448H hos genotype 1b.

#### Resistensrelaterede substitutioners persistens

Persistensen af dasabuvir-, ombitasvir- og paritaprevir-resistensrelaterede aminosyresubstitutioner i henholdsvis NS5B, NS5A og NS3 blev undersøgt hos genotype 1a-smittede forsøgspersoner i fase 2b-studier. Følgende dasabuvir-behandlingsrelaterede varianter i NS5B blev observeret hos 34 forsøgspersoner: M414T, G554S, S556G, G558R eller D559G/N. Følgende ombitasvir-behandlingsrelaterede varianter i NS5A blev observeret hos 32 forsøgspersoner: M28T, M28V eller Q30R. Følgende paritaprevir-behandlingsrelaterede varianter i NS3 blev observeret hos 47 forsøgspersoner: V36A/M, R155K eller D168V.

NS3-varianterne V36A/M og R155K samt NS5B-varianterne M414T og S556G var stadig detekterbare 48 uger efter behandlingen, mens NS3-variant D168V og alle øvrige NS5B-varianter ikke blev observeret 48 uger efter behandlingen. Alle behandlingsrelaterede varianter i NS5A var stadig detekterbare 48 uger efter behandlingen. På grund af høje SVR-rater i genotype 1b kunne persistenstendenserne for behandlingsrelaterede varianter i denne genotype ikke klarlægges.

Manglende detektering af virus indeholdende en resistensrelateret substitution er ikke ensbetydende med, at det resistente virus ikke længere er til stede i klinisk signifikant omfang. Den kliniske langtidseffekt på fremtidig behandling ved forekomst af virus eller persistens hos virus, som indeholder dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-resistensrelaterede substitutioner, kendes ikke.

#### Krydsresistens

Krydsresistens forventes blandt NS5A-hæmmere, NS3/4A-proteasehæmmere og non-nukleoside NS5B-hæmmere (efter klasse). Det er ikke undersøgt, hvilken betydning tidligere dasabuvir-, ombitasvir- eller paritaprevir-behandling har for effekten af andre NS5A-hæmmere, NS3/4A-proteasehæmmere eller NS5B-hæmmere.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af og sikkerheden ved dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uden ribavirin blev undersøgt i otte kliniske fase 3-studier, hvoraf det to udelukkende omfattede patienter med kompenseret cirrose (Child-Pugh A), og som tilsammen omfattede over 2.360 patienter med kronisk hepatitis C genotype 1-infektion (se tabel 6).

**Tabel 6. Globale, multicenter-, fase 3-studier med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin (RBV).**

| Studie                                                                                | Antal behandlede forsøgspersoner | HCV-genotype (GT) | Oversigt over forsøgsdesign                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Behandlingsnaive, uden cirrose</b>                                                 |                                  |                   |                                                                                                                                                      |
| SAPPHIRE I                                                                            | 631                              | GT1               | Gruppe A: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV<br>Gruppe B: Placebo                                                                  |
| PEARL III                                                                             | 419                              | GT1b              | Gruppe A: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV<br>Gruppe B: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir                           |
| PEARL IV                                                                              | 305                              | GT1a              | Gruppe A: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV<br>Gruppe B: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir                           |
| GARNET (åben)                                                                         | 166                              | GT1b              | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 uger)                                                                                              |
| <b>Peginterferon + ribavirin-erfarne, uden cirrose</b>                                |                                  |                   |                                                                                                                                                      |
| SAPPHIRE II                                                                           | 394                              | GT1               | Gruppe A: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV<br>Gruppe B: Placebo                                                                  |
| PEARL II (åben)                                                                       | 179                              | GT1b              | Gruppe A: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV<br>Gruppe B: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir                           |
| <b>Behandlingsnaive og peginterferon + ribavirin-erfarne, med kompenseret cirrose</b> |                                  |                   |                                                                                                                                                      |
| TURQUOISE II (åben)                                                                   | 380                              | GT1               | Gruppe A: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 uger)<br>Gruppe B: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 uger) |
| TURQUOISE III (åben)                                                                  | 60                               | GT1b              | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 uger)                                                                                             |

I alle otte studier var dasabuvir-dosis 250 mg to gange dagligt, og dosis af ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var 25 mg/150 mg/100 mg én gang dagligt. Patienter, der fik ribavirin, fik en ribavirin-dosis på 1.000 mg om dagen, hvis de vejede under 75 kg, eller på 1.200 mg om dagen, hvis de vejede 75 kg eller derover.

Vedvarende virologisk respons (*sustained virologic response* (SVR)) var det primære endepunkt til bestemmelse af helbredelsesraten for HCV i fase 3-studier og blev defineret som ikke-kvantificerbar eller ikke-påviselig HCV-rna 12 uger efter behandlingsafslutning (SVR12). Behandlingsvarigheden var fast i hvert studie og var ikke afhængig af forsøgspersonernes HCV-rna-niveauer (ingen responstilpasset algoritme). I de kliniske studier blev HCV-rna-plasmaværdierne målt ved hjælp af COBAS TaqMan HCV-test (version 2.0) til brug med *High Pure System* (undtagen GARNET, som anvendte COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0). *High Pure System*-analysen havde en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 25 IE/ml, og AmpliPrep-testen havde en LLOQ på 15 IE/ml. *Kliniske studier med behandlingsnaive voksne*

#### SAPPHIRE I – genotype 1, behandlingsnaive, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, placebokontrolleret

Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 631) havde en median alder på 52 år (interval: 18-70); 54,5 % var mænd; 5,4 % var sorte; 15,2 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 79,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 15,4 % havde portal fibrose (F2), og 8,7 % havde bridging fibrose (F3); 67,7 % havde HCV genotype 1a-infektion; 32,3 % havde HCV genotype 1b-infektion.

**Tabel 7. SVR12 for behandlingsnaive genotype 1-smittede forsøgspersoner i SAPPHERE I**

| Behandlingsresultat                      | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV i 12 uger |      |             |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|-------------|
|                                          | n/N                                                              | %    | 95 %-KI     |
| <b>Samlet SVR12</b>                      | 456/473                                                          | 96,4 | 94,7; 98,1  |
| HCV genotype 1a                          | 308/322                                                          | 95,7 | 93,4; 97,9  |
| HCV genotype 1b                          | 148/151                                                          | 98,0 | 95,8; 100,0 |
| <b>Resultat for patienter uden SVR12</b> |                                                                  |      |             |
| VF under behandling <sup>a</sup>         | 1/473                                                            | 0,2  |             |
| Recidiv                                  | 7/463                                                            | 1,5  |             |
| Andet                                    | 9/473                                                            | 1,9  |             |

a. Bekræftet HCV  $\geq 25$  IE/ml efter HCV-rna  $< 25$  IE/ml under behandling, bekræftet 1 log<sub>10</sub> IE/ml-stigning i HCV-rna fra nadir eller HCV-rna vedvarende  $\geq 25$  IE/ml efter mindst 6 ugers behandling.

b. 'Andet' omfatter tidlig stop i behandlingen som ikke skyldes virologisk svigt og manglende HCV-rna-værdier i SVR12-vinduet.

Ingen patienter med HCV genotype 1b-infektion oplevede virologisk svigt under behandling, og én patient med HCV genotype 1b-infektion fik recidiv.

PEARL III – genotype 1b, behandlingsnaive uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, regimekontrolleret  
 Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin eller med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 419) havde en median alder på 50 år (interval: 19-70); 45,8 % var mænd; 4,8 % var sorte; 9,3 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 73,3 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 20,3 % havde portal fibrose (F2), og 10,0 % havde bridging fibrose (F3).

**Tabel 8. SVR12 for behandlingsnaive genotype 1b-smittede forsøgspersoner i PEARL III**

| Behandlingsresultat                      | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 uger |      |             |          |     |             |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------|-------------|----------|-----|-------------|
|                                          | Med RBV                                                  |      |             | Uden RBV |     |             |
|                                          | n/N                                                      | %    | 95 %-KI     | n/N      | %   | 95 %-KI     |
| <b>Samlet SVR12</b>                      | 209/210                                                  | 99,5 | 98,6; 100,0 | 209/209  | 100 | 98,2; 100,0 |
| <b>Resultat for patienter uden SVR12</b> |                                                          |      |             |          |     |             |
| VF under behandling                      | 1/210                                                    | 0,5  |             | 0/209    | 0   |             |
| Recidiv                                  | 0/210                                                    | 0    |             | 0/209    | 0   |             |
| Andet                                    | 0/210                                                    | 0    |             | 0/209    | 0   |             |

PEARL IV – genotype 1a, behandlingsnaive, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, regimekontrolleret  
 Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin eller med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 305) havde en median alder på 54 år (interval: 19-70); 65,2 % var mænd; 11,8 % var sorte; 20,7 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 86,6 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 18,4 % havde portal fibrose (F2), og 17,7 % havde bridging fibrose (F3).

**Tabel 9. SVR12 for behandlingsnaive genotype 1a-smittede forsøgspersoner i PEARL IV**

| Behandlingsresultat                      | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 uger |      |             |          |      |            |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------|-------------|----------|------|------------|
|                                          | Med RBV                                                  |      |             | Uden RBV |      |            |
|                                          | n/N                                                      | %    | 95 %-KI     | n/N      | %    | 95 %-KI    |
| <b>Samlet SVR12</b>                      | 97/100                                                   | 97,0 | 93,7; 100,0 | 185/205  | 90,2 | 86,2; 94,3 |
| <b>Resultat for patienter uden SVR12</b> |                                                          |      |             |          |      |            |
| VF under behandling                      | 1/100                                                    | 1,0  |             | 6/205    | 2,9  |            |
| Recidiv                                  | 1/98                                                     | 1,0  |             | 10/194   | 5,2  |            |
| Andet                                    | 1/100                                                    | 1,0  |             | 4/205    | 2,0  |            |

GARNET – genotype 1b, behandlingsnaive uden cirrose

Forsøgsdesign: åbent, globalt multicenterstudie med en enkelt arm  
 Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 8 uger

De behandlede patienter (N = 166) havde en medianalder på 53 år (22-82); 56,6 % var kvinder; 3,0 % var asiater; 0,6 % var sorte; 7,2 % havde HCV-rna  $\geq 6.000.000$  IE/ml ved *baseline*; 9 % havde avanceret fibrose (F3), og 98,2 % havde HCV-genotype 1b-infektion (én forsøgsperson hver med hhv. genotype 1a-, 1d- og 6-infektion)

**Tabel 10. SVR12 hos genotype 1b-smittede behandlingsnaive forsøgspersoner uden cirrose**

|                     | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 8 uger<br>n/N (%) |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------|
| SVR12               | 160/163 (98,2)                                                     |
| 95% CI <sup>a</sup> | 96,1; 100,0                                                        |
| F0-F1               | 138/139 (99,3) <sup>b</sup>                                        |
| F2                  | 9/9 (100)                                                          |
| F3                  | 13/15 (86,7) <sup>c</sup>                                          |

a. Beregnet ved hjælp af den normale approksimation til binomialfordelingen

b. 1 patient udgik af studiet på grund af non-compliance

c. Tilbagefald hos 2/15 patienter (bekræftet HCV-rna  $\geq 15$  IE/ml efter behandling før eller under SVR12-vinduet blandt forsøgspersoner med HCV-rna  $<15$  IE/ml ved sidste observation efter mindst 51 dages behandling)

Kliniske studier hos peginterferon/ribavirin-erfarne voksne

SAPPHIRE II – genotype 1, pegIFN + RBV-erfarne, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, placebokontrolleret  
 Treatment: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 394) havde en median alder på 54 år (interval: 19-71); 49,0 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 21,8 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV,

og 29,2 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 57,6 % var mænd; 8,1 % var sorte; 20,6 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 87,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 17,8 % havde portal fibrose (F2), og 14,5 % havde bridging fibrose (F3); 58,4 % havde HCV genotype 1a-infektion; 41,4 % havde HCV genotype 1b-infektion.

**Tabel 11. SVR12 for peginterferon/ribavirin-erfarne genotype 1-smittede forsøgspersoner i SAPHIRE II**

| Behandlingsresultat                                         | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV i 12 uger |      |              |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|--------------|
|                                                             | n/N                                                              | %    | 95 %-KI      |
| <b>Samlet SVR12</b>                                         | 286/297                                                          | 96,3 | 94,1; 98,4   |
| <b>HCV genotype 1a</b>                                      | 166/173                                                          | 96,0 | 93,0; 98,9   |
| Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV                     | 83/87                                                            | 95,4 | 91,0; 99,8   |
| Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV                  | 36/36                                                            | 100  | 100,0; 100,0 |
| Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling | 47/50                                                            | 94,0 | 87,4; 100,0  |
| <b>HCV genotype 1b</b>                                      | 119/123                                                          | 96,7 | 93,6; 99,9   |
| Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV                     | 56/59                                                            | 94,9 | 89,3; 100,0  |
| Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV                  | 28/28                                                            | 100  | 100,0; 100,0 |
| Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling | 35/36                                                            | 97,2 | 91,9; 100,0  |
| <b>Resultat for patienter uden SVR12</b>                    |                                                                  |      |              |
| VF under behandling                                         | 0/297                                                            | 0    |              |
| Recidiv                                                     | 7/293                                                            | 2,4  |              |
| Andet                                                       | 4/297                                                            | 1,3  |              |

Ingen patienter med HCV genotype 1b-infektion oplevede virologisk svigt under behandling, og 2 patienter med HCV genotype 1b-infektion fik recidiv.

PEARL II – genotype 1b, pegIFN + RBV-erfarne, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, åbent  
 Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin eller med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 179) havde en median alder på 57 år (interval: 26-70); 35,2 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 28,5 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, og 36,3 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 54,2 % var mænd; 3,9 % var sorte; 12,8 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 87,7 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 17,9 % havde portal fibrose (F2), og 14,0 % havde bridging-fibrose (F3).

**Tabel 12. SVR12 for peginterferon/ribavirin-erfarne genotype 1b-smittede forsøgspersoner i PEARL II**

| Behandlingsresultat                                         | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 uger |      |             |          |     |             |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------|-------------|----------|-----|-------------|
|                                                             | Med RBV                                                  |      |             | Uden RBV |     |             |
|                                                             | n/N                                                      | %    | 95 %-KI     | n/N      | %   | 95 %-KI     |
| <b>Samlet SVR12</b>                                         | 86/88                                                    | 97,7 | 94,6; 100,0 | 91/91    | 100 | 95,9; 100,0 |
| Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV                     | 30/31                                                    | 96,8 | 90,6; 100,0 | 32/32    | 100 | 89,3; 100,0 |
| Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV                  | 24/25                                                    | 96,0 | 88,3; 100,0 | 26/26    | 100 | 87,1; 100,0 |
| Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling | 32/32                                                    | 100  | 89,3; 100,0 | 33/33    | 100 | 89,6; 100,0 |
| <b>Resultat for patienter uden SVR12</b>                    |                                                          |      |             |          |     |             |
| VF under behandling                                         | 0/88                                                     | 0    |             | 0/91     | 0   |             |
| Recidiv                                                     | 0/88                                                     | 0    |             | 0/91     | 0   |             |
| Andet                                                       | 2/88                                                     | 2,3  |             | 0/91     | 0   |             |

*Klinisk studie med patienter med kompenseret cirrose*

*TURQUOISE II – behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne med kompenseret cirrose*

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, åbent

Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin baseret på vægt i 12 eller 24 uger

De behandlede patienter (N = 380) havde en median alder på 58 år (interval: 21-71); 42,1 % var behandlingsnaive, 36,1 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 8,2 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, 13,7 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 70,3 % var mænd; 3,2 % var sorte; 14,7 % havde et trombocytaltal på under  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7 % havde et albuminniveau på under 40 g/l; 86,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved baseline; 24,7 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 68,7 % havde HCV genotype 1a-infektion, 31,3 % havde HCV genotype 1b-infektion.



**Tabel 13. SVR12 for genotype 1-smittede patienter med kompenseret cirrose, der var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV**

| Behandlingsresultat                                         | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV |      |                 |         |      |                 |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|-----------------|---------|------|-----------------|
|                                                             | 12 uger                                                |      |                 | 24 uger |      |                 |
|                                                             | n/N                                                    | %    | KI <sup>a</sup> | n/N     | %    | KI <sup>a</sup> |
| <b>Samlet SVR12</b>                                         | 191/208                                                | 91,8 | 87,6; 96,1      | 166/172 | 96,5 | 93,4; 99,6      |
| <b>HCV genotype 1a</b>                                      | 124/140                                                | 88,6 | 83,3; 93,8      | 115/121 | 95,0 | 91,2; 98,9      |
| Behandlingsnaive                                            | 59/64                                                  | 92,2 |                 | 53/56   | 94,6 |                 |
| Tidligere ikke-responsdere på pegIFN/RBV                    | 40/50                                                  | 80,0 |                 | 39/42   | 92,9 |                 |
| Tidligere delvise responsdere på pegIFN/RBV                 | 11/11                                                  | 100  |                 | 10/10   | 100  |                 |
| Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling | 14/15                                                  | 93,3 |                 | 13/13   | 100  |                 |
| <b>HCV genotype 1b</b>                                      | 67/68                                                  | 98,5 | 95,7; 100       | 51/51   | 100  | 93,0; 100       |
| Behandlingsnaive                                            | 22/22                                                  | 100  |                 | 18/18   | 100  |                 |
| Tidligere ikke-responsdere på pegIFN/RBV                    | 25/25                                                  | 100  |                 | 20/20   | 100  |                 |
| Tidligere delvise responsdere på pegIFN/RBV                 | 6/7                                                    | 85,7 |                 | 3/3     | 100  |                 |
| Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling | 14/14                                                  | 100  |                 | 10/10   | 100  |                 |
| <b>Resultat for patienter uden SVR12</b>                    |                                                        |      |                 |         |      |                 |
| VF under behandling                                         | 1/208                                                  | 0,5  |                 | 3/172   | 1,7  |                 |
| Recidiv                                                     | 12/203                                                 | 5,9  |                 | 1/164   | 0,6  |                 |
| Andet                                                       | 4/208                                                  | 1,9  |                 | 2/172   | 1,2  |                 |

- a. 97,5 %-konfidensintervaller benyttes ved de primære effektmål (samlet SVR12-rate); 95 %-konfidensintervaller benyttes ved yderligere effektmål (SVR12-rater hos HCV genotype 1a- og 1b-smittede patienter).

Recidivraten hos patienter med genotype 1a og cirrose ud fra laboratorieværdier ved *baseline* præsenteres i tabel 14.

**Tabel 14. TURQUOISE II: Recidivrate ud fra laboratorieværdier ved *baseline* efter 12 og 24 ugers behandling hos patienter med genotype 1a-infektion og kompenseret cirrose**

|                                                                                              | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV<br>12-uger-gruppen | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV<br>24-uger-gruppen |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Antal respondenter ved afslutningen af behandlingen                                          | 135                                                                       | 113                                                                       |
| AFP* < 20 ng/ml, trombocytal $\geq 90 \times 10^9/l$ OG albumin $\geq 35$ g/l før behandling |                                                                           |                                                                           |
| Ja (til alle tre parametre ovenfor)                                                          | 1/87 (1 %)                                                                | 0/68 (0 %)                                                                |
| Nej (til et eller flere af parametrene ovenfor)                                              | 10/48 (21 %)                                                              | 1/45 (2 %)                                                                |
| *AFP = serum-alfafetoprotein                                                                 |                                                                           |                                                                           |

Hos patienter, for hvem alle tre *baseline*-laboratorieværdier var gunstige (AFP < 20 ng/ml, trombocytal  $\geq 90 \times 10^9/l$  og albumin  $\geq 35$  g/l), var recidivraten den samme for patienter behandlet i henholdsvis 12 og 24 uger.

TURQUOISE-III: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne med kompenseret cirrose

Design: globalt multicenter studie, åbent

Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin i 12 uger

60 patienter blev randomiseret og behandlet, og 60/60 (100 %) opnåede SVR 12.

De vigtigste karakteristika er vist nedenfor:

**Tabel 15. Vigtigste demografiske karakteristika i TURQUOISE-III**

| Karakteristika                                   | N = 60       |
|--------------------------------------------------|--------------|
| Alder, median (interval) år                      | 60,5 (26-78) |
| Mænd, køn, n (%)                                 | 37 (61)      |
| Tidligere HCV-behandling:                        |              |
| naive, n (%)                                     | 27 (45)      |
| Peg-IFN + RBV, n (%)                             | 33 (55)      |
| Baseline albumin, median g/l                     | 40,0         |
| < 35, n (%)                                      | 10 (17)      |
| $\geq 35$ , n (%)                                | 50 (83)      |
| Baseline trombocytal, median ( $\times 10^9/l$ ) | 132,0        |
| < 90, n (%)                                      | 13 (22)      |
| $\geq 90$ , n (%)                                | 47 (78)      |

Samlede analyser af kliniske studier

*Responsvarighed*

I alt havde 660 patienter i kliniske fase 2- og fase 3-studier positive HCV-rna-resultater både ved SVR12- og SVR24-målingerne. Blandt disse patienter var den positive prognostiske værdi af SVR12 for SVR24 99,8 %.

*Samlet effektanalyse*

I kliniske fase 3-studier fik 1.075 patienter (herunder 181 med kompenseret cirrose) det anbefalede regime (se pkt. 4.2). Tabel 15 viser SVR-raterne for disse patienter.

Blandt de patienter, der fik det anbefalede regime, var der samlet set 97 %, som opnåede SVR (heraf var der 181 patienter med kompenseret cirrose, der opnåede SVR på 97 %); 0,5 % oplevede virologisk gennembrud, og 1,2 % fik recidiv efter behandlingen.

**Tabel 16. SVR12-rater for de anbefalede behandlingsregimer pr. patientpopulation**

| Behandlingsvarighed             | HCV genotype 1b<br>Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir |                           | HCV genotype 1a<br>Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV |                         |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                 | Uden cirrose                                                      | Med kompenseret cirrose   | Uden cirrose                                                              | Med kompenseret cirrose |
|                                 | 12 uger                                                           | 12 uger                   | 12 uger                                                                   | 24 uger                 |
| Behandlingsnaive                | 100 % (210/210)                                                   | 100 % (27/27)             | 96 % (403/420)                                                            | 95 % (53/56)            |
| pegIFN/RBV-erfarne              | 100 % (91/91)                                                     | 100 % (33/33)             | 96 % (166/173)                                                            | 95 % (62/65)            |
| Tidligere recidiv               | 100 % (33/33)                                                     | 100 % (3/3)               | 94 % (47/50)                                                              | 100 % (13/13)           |
| Tidligere delvis respons        | 100 % (26/26)                                                     | 100 % (5/5)               | 100 % (36/36)                                                             | 100 % (10/10)           |
| Tidligere nul respons           | 100 % (32/32)                                                     | 100 % (7/7)               | 95 % (83/87)                                                              | 93 % (39/42)            |
| Andre typer af pegIFN/RBV svigt | 0                                                                 | 100% (18/18) <sup>+</sup> | 0                                                                         | 0                       |
| <b>I ALT</b>                    | 100 % (301/301)                                                   | 100 % (60/60)             | 96 % (569/593)                                                            | 95 % (115/121)          |

+Andre typer af pegIFN/RBV svigt inklusive mindre vel-dokumenteret non-respons, recidiv/virologisk gennembrud eller anden pegIFN svigt.

#### *Effekt af justering af ribavirin-dosis på sandsynligheden for SVR*

I kliniske fase 3-studier var det ikke nødvendigt at justere ribavirin-dosen under behandlingen hos 91,5 % af forsøgspersonerne. Blandt de 8,5 % af patienterne, der fik justeret deres ribavirin-dosis under behandlingen, sås stort set den samme SVR-rate (98,5 %) som hos patienter, der bibeholdt deres initiale ribavirin-dosis gennem hele behandlingen.

#### *TURQUOISE-I: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne med samtidig hiv-1 infektion, uden eller med kompenseret cirrose*

Design: randomiseret globalt multicenter studie, åbent

Behandling: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir administreret samtidig med eller uden ribavirin baseret på vægt i 12 eller 24 uger

Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger hos patienter med HCV og samtidig hiv-1-infektion.

Forsøgspersonerne var på en stabil hiv-1-antiretroviral behandling (*antiretroviral therapy* (ART)), der omfattede ritonavir-boostet atazanavir eller raltegravir, dolutegravir (kun del 2) eller darunavir (kun del 1b og del 2 GT4)-der blev administreret samtidig med en baggrundsbehandling bestående af tenofovir + emtricitabin eller lamivudin. Studiets 1. del var et fase 2 pilot kohorte studie bestående af 2 dele, del 1a (63 forsøgspersoner) og del 1b (22 forsøgspersoner). Del 2 var et fase 3 kokorte studie bestående af 233 forsøgspersoner.

I del 1a blev alle forsøgspersoner behandlet med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin i 12 eller 24 uger. De behandlede patienter (N = 63) havde en gennemsnitsalder på 51 år

(interval: 31-69), 24 % var sorte, 19 % havde kompenseret cirrose, 67 % var behandlingsnaive, 33 % havde oplevet behandlingssvigt med pegIFN/RBV, og 89 % havde HCV genotype 1a-infektion.

I del 1b blev alle forsøgspersoner behandlet med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin i 12 uger. De behandlede forsøgspersoner (N = 22) havde en gennemsnitsalder på 54 år (interval: 34-68), 41 % var sorte, 14 % havde kompenseret cirrose, 86 % var HCV-behandlingsnaive, 14 % havde oplevet behandlingssvigt med pegIFN/RBV, og 68 % havde HCV genotype 1a-infektion.

I del 2 blev alle forsøgspersoner med HCV GT1 behandlet med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 eller 24 uger. Forsøgspersoner med HCV GT4 fik ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin i 12 eller 24 uger. De behandlede forsøgspersoner (N = 233) havde en gennemsnitsalder på 49 år (interval: 26-69), 10 % var sorte, 12 % havde kompenseret cirrose, 66 % var behandlingsnaive, 32 % havde oplevet behandlingssvigt med pegIFN/RBV inden behandling, og 2 % havde haft behandlingssvigt med sofosbuvir inden behandling.

Tabel 17 viser den primære effektanalyse af SVR12 udført på forsøgspersoner med samtidig HCV GT1 og hiv-1-infektion, der modtog det anbefalede regime i del 2 af TURQUOISE-I-studiet.

**Tabel 17. Primær SVR12 vurdering for del 2, forsøgspersoner med samtidig HCV GT1/hiv-1-infektion i TURQUOISE-I**

| Endepunkt                         | Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 eller 24 uger<br>N = 200 <sup>a</sup> |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SVR12, n/N (%) [95% KI]           | 194/200 (97,0) [93,6; 98,6]                                                                                        |
| Resultat for patienter uden SVR12 |                                                                                                                    |
| Virologisk svigt under behandling | 1                                                                                                                  |
| Recidiv efter behandling          | 1                                                                                                                  |
| Andet <sup>b</sup>                | 4                                                                                                                  |

a. Omfatter alle HCV GT1 forsøgspersoner i del 2 eksklusive forsøgspersoner i arm G, som ikke fik den anbefalede dosering.

b. Omfatter alle forsøgspersoner, som stoppede behandlingen på grund af bivirkninger, som ikke blev fulgt op eller forsøgspersoner, som gik ud af studiet og forsøgspersoner med reinfektion.

Effektanalyser udført på andre dele af studiet viste tilsvarende høje SVR12-rater. I del 1a blev SVR12 opnået af 29/31 (93,5%) forsøgspersoner i 12 ugers armen (95% KI: 79,3% - 98,2%) og af 29/32 (90,6%) forsøgspersoner i 24 ugers armen (95% KI: 75,8% - 96,8%). Der var 1 tilbagefald i 12 ugers armen og 1 virologisk svigt under behandling i 24 ugers armen. I del 1b blev SVR12 opnået af 22/22 (100%) forsøgspersoner (95% KI: 85,1%, 100%). I del 2 blev SVR12 opnået af 27/28 (96,4%) forsøgspersoner samtidig inficeret med HCV GT4 og hiv-1 (95% KI: 82,3%, 99,4%) uden nogen virologiske svigt.

SVR12-raterne hos HCV-forsøgspersoner med samtidig hiv-1-infektion var således konsistente med SVR12-raterne hos forsøgspersonerne i fase 3-studier, der kun var inficeret med HCV.

CORAL-I: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne, GT1- eller GT4-inficerede, mindst 3 måneder efter levertransplantation eller 12 måneder efter nyretransplantation

Design: randomiseret, globalt multicenter, åbent studie.

Behandling: Dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 eller 24 uger med eller uden ribavirin (investigator valgt dosis) til GT1- og GT4-infektion

Patienter med levertransplantation uden cirrose og GT1-infektion blev doseret med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12-24 uger, med og uden RBV. Levertransplanterede forsøgspersoner med cirrose blev doseret med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV (GT1a i 24 uger [n = 4], GT1b i 12 uger [n = 2]). Nyretransplanterede forsøgspersoner uden cirrose blev doseret i 12 uger (med RBV for GT1a [n = 9] uden RBV for GT1b [n = 3]). Levertransplanterede forsøgspersoner med GT4-infektion blev doseret med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV (uden cirrose i 12 uger [n = 2] og med cirrose i 24 uger [n = 1]). Ribavirin-dosis blev fastsat individuelt efter investigators skøn, hvor de fleste forsøgspersoner modtog 600 til 800 mg som begyndelsesdosis, og de fleste forsøgspersoner fik også 600 til 800 mg dagligt i slutningen af behandlingen.

I alt 129 forsøgspersoner blev behandlet, 84 med GT1a, 41 med GT1b, 1 med anden GT1, 3 med GT4-infektion. Samlet set havde 61% fibrose stadium F0-F1, 26% F2, 9% F3 og 4% F4. 61% var tidligere HCV-behandlingserfarne inden transplantation. Til immunsuppressiv medicinering tog de fleste forsøgspersoner tacrolimus (81%), mens resten tog cyclosporin.

Blandt alle GT1-levertransplanterede forsøgspersoner, opnåede 111/114 (97,4%) SVR12; 2 med recediv efter behandling og 1 med gennembrud under behandling. Blandt de GT1-forsøgspersoner, der var nyretransplanterede, opnåede 9/12 (75%) SVR12; der var dog ingen virologiske svigt. Alle 3 (100%) forsøgspersoner med GT4-infektion, som var levertransplanterede, opnåede SVR12.

#### *Klinisk studie hos patienter i kronisk opioidsstitutionsbehandling*

I et åbent fase 2 enkeltgruppe-studie på flere centre fik 38 behandlingsnaive eller peginterferon/ribavirin-erfarne, ikke-cirrotiske forsøgspersoner med genotype 1-infektion og på stabil dosis metadon (N = 19) eller buprenorphin med eller uden naloxon (N = 19) 12 ugers behandling med dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin. De behandlede forsøgspersoner havde en median alder på 51 år (interval: 26-64), 65,8 % var mænd og 5,3 % var sorte. Størstedelen (86,8 %) havde HCV-rna-niveauer ved *baseline* på mindst 800.000 IE/ml, og størstedelen (84,2 %) havde genotype 1a-infektion; 15,8 % havde portal fibrose (F2), og 5,3 % havde bridging fibrose (F3), mens 94,7 % var HCV-behandlingsnaive.

I alt opnåede 37 ud af 38 forsøgspersoner (97,4 %) SVR12. Ingen forsøgspersoner oplevede virologisk svigt under behandlingen eller recidiv.

#### *RUBY-I: behandlingsnaive eller pegIFN + ribavirin erfarne med eller uden cirrose, der har alvorlig nedsat nyrefunktion eller end-stage renal disease (ESRD)*

Design: åbent, multicenter  
Behandling: dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 eller 24 uger

Alvorlig nedsat nyrefunktion eller ESRD omfatter CKD-stadium 4 defineret som  $eGFR < 30-15 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  eller CKD-stadium 5 defineret som  $< 15 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  eller hæmodialyse krævende. De behandlede patienter (N = 68) havde en median alder på 58 år (interval: 32-77 år); 83,8% var mænd; 58,8% var sorte; 73,5% af patienterne var inficeret med HCV GT1a; 75,0 % havde CKD-stadium 5 og 69,1% var i hæmodialyse.

64 ud af 68 (94,1%) patienter opnåede SVR12. En patient oplevede tilbagefald 4 uger efter behandling, 2 patienter afbrød behandlingen for tidligt og 1 patient manglede SVR12 data.

Se også pkt. 4.8 vedrørende bivirkninger for RUBY-I.

I et andet åbent fase 3b-studie med non-cirrose, der undersøgte 12 uger med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir og uden ribavirin hos behandlingsnaive

GT1a- og GT4-patienter med CKD-stadium 4 eller 5 (Ruby-II), var SVR12-frekvensen 94,4% (17/18) og ingen patienter, der oplevede virologisk svigt eller tilbagefald af behandling.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af kronisk hepatitis C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske egenskaber ved kombinationen af dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir er blevet undersøgt hos raske voksne og hos patienter med kronisk hepatitis C. Tabel 17 viser gennemsnitlig  $C_{max}$  og AUC for dasabuvir 250 mg to gange dagligt i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg én gang dagligt efter multiple doser sammen med mad hos raske forsøgspersoner.

**Tabel 18. Geometrisk gennemsnit af  $C_{max}$  og AUC for multiple doser af dasabuvir 250 mg to gange dagligt og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg én gang dagligt sammen med mad hos raske forsøgspersoner**

|           | $C_{max}$ (ng/ml) (CV %) | AUC (ng*t/ml) (CV %) |
|-----------|--------------------------|----------------------|
| Dasabuvir | 1030 (31)                | 6840 (32)            |

### Absorption

Dasabuvir blev absorberet efter oral administration med en gennemsnitlig  $T_{max}$  på ca. 4-5 timer. Dasabuvir-eksponeringen steg proportionalt med dosis, og akkumulationen er minimal. Farmakokinetisk *steady state* for dasabuvir ved samtidig administration med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir opnås efter ca. 12 dages dosering.

### *Virkningen af mad*

Dasabuvir skal administreres sammen med mad. I alle de kliniske studier med dasabuvir blev forsøgslægemidlet administreret sammen med mad.

Mad øgede eksponeringen (AUC) for dasabuvir med op til 30 % i forhold til administration uden mad. Den øgede eksponering var den samme uanset madtype (f.eks. højt fedtindhold versus moderat fedtindhold) og kalorieindhold (ca. 600 kcal versus ca. 1.000 kcal). For at maksimere absorptionen skal dasabuvir tages sammen med mad; fedt- og kalorieindholdet er ligegyldigt.

### Fordeling

Dasabuvir har en høj bindingsgrad til plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen ændres ikke nævneværdigt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Ratioen for blod/plasmakonzentrationen hos mennesker var 0,5-0,7, og det peger på, at dasabuvir fortrinsvis fordeles i plasmakompartimentet i helblod. Dasabuvir var mere end 99,5 %, og dets største metabolit M1 94,5 %, bundet til humane plasmaproteiner i et koncentrationsområde på 0,05-5 µg/ml. Ved *steady-state* er eksponeringsratioen for M1 i forhold til dasabuvir ca. 0,6. Under hensyntagen til M1's proteinbinding og *in vitro*-aktivitet mod HCV genotype 1 forventes dens bidrag til virkningen at være af samme størrelsesorden som dasabuvirs. Desuden er M1 et substrat for de hepatiske uptake-transportere i OATP-familien og OCT1, og da hepatocyt-konzentrationen derved bliver større, kan bidraget til virkningen være større end dasabuvirs.

## Biotransformation

Dasabuvir metaboliseres hovedsagelig af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP3A. Efter en dosis på 400 mg  $^{14}\text{C}$ -dasabuvir hos mennesker var uomdannet dasabuvir den væsentligste komponent (ca. 60 %) i den lægemiddelrelaterede radioaktivitet i plasma. Syv metabolitter blev identificeret i plasma. Den mest udbredte plasmametabolit var M1, der repræsenterede 21 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet (AUC) i kredsløbet (AUC) efter en enkelt dosis; metabolitten dannes ved oxidativ metabolisme, hovedsagelig via CYP2C8.

## Elimination

Efter administration af dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var den gennemsnitlige plasmahalveringstid for dasabuvir ca. 6 timer. Efter en dosis på 400 mg  $^{14}\text{C}$ -dasabuvir blev ca. 94 % af radioaktiviteten udskilt i fæces og en begrænset andel (ca. 2 %) i urinen. Uomdannet dasabuvir udgjorde 26,2 % og M1 31,5 % af den samlede dosis i fæces. M1 udskilles primært ved direkte biliær udskillelse og delvist ved UGT-medieret glukoronidering og i mindre grad ved oxidativ metabolisme.

Dasabuvir hæmmer ikke den organiske aniontransporter (OAT1) *in vivo* og forventes ikke at hæmme den organiske kationtransporter (OCT2), den organiske aniontransporter (OAT3) eller multilægemiddel- og toksinekstrusionsproteinerne (MATE1 og MATE2K) ved klinisk relevante koncentrationer. Dasabuvir påvirker således ikke disse proteins transport af lægemidler.

## Særlige populationer

### *Ældre*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske fase 3-studier vil en stigning eller et fald i alder fra 54 år (median alder i fase 3-studierne) medføre en ændring på < 10 % i eksponeringen for dasabuvir. Der foreligger ingen farmakokinetiske oplysninger for patienter over 75 år.

### *Køn og vægt*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske fase 3-studier har kvindelige patienter en eksponering for dasabuvir, der ligger ca. 14-30 % højere end mandlige patienters eksponering. En ændring på 10 kg i legemsvægt fra 76 kg (median vægt i fase 3-studierne) vil medføre en ændring på < 10 % i eksponeringen for dasabuvir.

### *Race og etnisk oprindelse*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske fase 3-studier havde asiatiske patienter en eksponering for dasabuvir, der lå 29-39 % højere end ikke-asiatiske patienters eksponering.

### *Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken for kombinationen af ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg og ritonavir 100 mg med dasabuvir 400 mg blev undersøgt hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl: 60-89 ml/min), moderat nedsat nyrefunktion (CrCl: 30-59 ml/min) og svært nedsat nyrefunktion (CrCl: 15 to 29 ml/min) i forhold til patienter med normal nyrefunktion.

Hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var AUC-middelværdierne for dasabuvir hhv. 21 %, 37 % og 50 % højere. AUC-værdierne for dasabuvirs metabolit M1 var hhv. 6 %, 10 % og 13 % lavere.

Ændringerne i eksponeringen for dasabuvir hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion anses ikke for at være klinisk signifikante. Begrænset dokumentation hos patienter med

nyresygdom i slutstadiet indikerer ikke væsentlige kliniske ændringer i eksponeringen hos denne patientgruppe. Dosisjustering af dasabuvir er ikke krævet hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller hos patienter i dialyse med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for kombinationen af dasabuvir 400 mg og ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg blev undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A), moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) i forhold til patienter med normal leverfunktion.

Hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion var AUC-værdierne for dasabuvir hhv. 17 % højere, 16 % lavere og 325 % højere. AUC-værdierne for dasabuvirs metabolit M1 var hhv. uændrede, 57 % lavere og 77 % højere. Dasabuvirs og M1-metabolittens plasmaproteinbinding var ikke væsentligt anderledes hos patienter med nedsat leverfunktion end hos kontrolpatienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

#### *Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken for dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dasabuvir var ikke genotoksisk i et batteri af *in vitro*- og *in vivo*-analyser, der bl.a. omfattede bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse i lymfocytter fra humant perifert blod og *in vivo*-analyser af mikronukleus hos rotter.

I et 6-måneders studie med transgene mus var dasabuvir ikke karcinogent ved doser op til den højeste testede dosis (2 g/kg/dag), dvs. en dasabuvir-eksponering (målt ud fra AUC), der var ca. 39 gange højere end hos mennesker ved den anbefalede daglige dosis på 500 mg (250 mg to gange dagligt).

Dasabuvir var heller ikke karcinogent i et 2-årigt rotte-studie ved doser op til den højeste testede dosis (800 mg/kg/dag), der medførte en dasabuvir-eksponering, der var ca. 19 gange højere end ved 500 mg hos mennesker.

Dasabuvir havde ingen indvirkning på den embryo-føtale levedygtighed eller fertiliteten hos gnavere og var ikke teratogent hos to arter. Der blev ikke rapporteret om uønskede virkninger på adfærd, reproduktion eller afkomets udvikling. Den højeste testede dosis dasabuvir gav en eksponering, der var 16 til 24 gange højere (rotter) eller 6 gange højere (kaniner) end hos mennesker ved den maksimale anbefalede kliniske dosis.

Dasabuvir, der var den primære komponent i mælken hos diegivende rotter, havde ingen indvirkning på de diende unger. Eliminationshalveringstiden i rotters modermælk var lidt kortere end i plasma, og AUC var ca. 2 gange større end i plasma. Da dasabuvir er et BCRP-substrat, kan udskillelsen i modermælk ændres, hvis denne transporter hæmmes eller induceres ved samtidig administration af andre lægemidler. Dasabuvir-deriveret materiale passerede kun i minimalt omfang gennem placenta hos drægtige rotter.



## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460(i))

Laktosemonohydrat

Copovidon

Croscarmellosenatrium

Kolloid vandfri silica (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

#### Filmovertæk

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titaniumdioxid (E 171)

Macrogol (3350)

Talkum (E553b)

Gul jernoxid (E 172)

Rød jernoxid (E 172)

Sort jernoxid (E 172)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af PVC/PE/PCTFE-aluminiumsfolie. Pakningsstørrelse a 56 tabletter (multipakning med 4 æsker, som indeholder hver 14 tabletter).

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/983/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 januar 2015

Dato for seneste fornyelse: 26. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **BILAG II**

- A.        FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.        BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.        BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- D.        SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER  
EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL  
LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

**A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **RisikostyringsPlan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

#### **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre karton af multipakning, der indeholder 56 (4 æsker a 14) fillovertrukne tabletter - med blue box

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg fillovertrukne tabletter  
dasabuvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fillovertrukket tablet indeholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 56 (4 æsker a 14) fillovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse  
Tag **én** tablet om morgenen.  
Tag **én** tablet om aftenen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/983/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

exviera

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Indre æske i multipakning a 14 filmovertukne tabletter – uden blue box

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg filmovertukne tabletter  
dasabuvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertukket tablet indeholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertukne tabletter  
Delpakning af multipakning – må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse  
Tag **én** tablet om morgenen.  
Tag **én** tablet om aftenen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/983/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

exviera

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg tabletter  
dasabuvir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

#### **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Exviera 250 mg filmovertukne tabletter dasabuvir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Exviera
3. Sådan skal du tage Exviera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Exviera indeholder det aktive stof dasabuvir. Exviera er et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af voksne med kronisk (vedvarende) hepatitis C (en infektionssygdom i leveren, der skyldes hepatitis C-virus).

Exviera virker ved at forhindre hepatitis C-viruset i at formere sig og smitte nye celler. Derved fjernes viruset fra dit blod i løbet af et stykke tid.

Exviera-tabletter virker ikke alene. De tages altid sammen med et andet antiviralt lægemiddel, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Nogle patienter skal også tage et antiviralt lægemiddel, der indeholder ribavirin. Din læge vil tale med dig om, hvilket af disse lægemidler du skal tage sammen med Exviera.

Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre antivirale lægemidler, som du tager sammen med Exviera. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din medicin.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Exviera

##### Tag ikke Exviera:

- hvis du er allergisk over for dasabuvir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Exviera (angivet i punkt 6).
- hvis du har andre moderate til alvorlige leverproblemer end hepatitis C.
- hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er angivet i nedenstående tabel, da der kan opstå alvorlige eller livstruende virkninger, hvis Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tages sammen med disse lægemidler. De kan påvirke den måde, Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir virker på, ligesom Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan påvirke den måde, de andre lægemidler virker på.

| Lægemidler, du ikke må tage sammen med Exviera                               |                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Lægemiddel eller aktivt stof                                                 | Lægemidlet tages/gives                                             |
| carbamazepin, phenytoin, phenobarbital                                       | mod epilepsi                                                       |
| efavirenz, etravirin, nevirapin                                              | mod hiv-infektion                                                  |
| apalutamid, enzalutamid                                                      | mod prostatakræft                                                  |
| ethinyløstradiol-holdige lægemidler som f.eks. de fleste p-piller og p-ringe | som prævention                                                     |
| gemfibrozil                                                                  | mod forhøjet forekomst af kolesterol og andre fedtstoffer i blodet |
| mitotan                                                                      | mod nogle ondartede svulster i binyrerne                           |
| rifampicin                                                                   | mod bakterieinfektioner                                            |
| prikbladet perikon ( <i>hypericum perforatum</i> )                           | mod angst og mild depression (naturlægemiddel) – fås i håndkøb     |

Hvis du tager et eller flere af ovenstående lægemidler mod de nævnte lidelser, må du ikke tage Exviera. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Exviera.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Exviera, hvis du:

- har en anden leversygdom end hepatitis C;
- har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.
- har diabetes. Det kan være, at dit blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at din diabetesmedicin skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Exviera. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Exviera.

Når du tager Exviera sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, skal du fortælle det til din læge, hvis du får følgende symptomer, da de kan være tegn på forværrede leverproblemer. Kontakt lægen:

- hvis du får kvalme, kaster op eller mister appetitten
- hvis du bemærker gulfarvning af huden eller øjnene
- hvis din urin er mørkere end normalt
- hvis du lettere bliver forvirret
- hvis du bemærker, at din mave svulmer op.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Exviera.

Fortæl din læge, hvis du tidligere har haft depression eller psykisk sygdom. Depression, herunder selvmordstanker og adfærd, er rapporteret hos nogle patienter, der tager denne medicin, især hos patienter som tidligere har haft depression eller psykisk sygdom, eller hos patienter der tager ribavirin med denne medicin. Du eller din pårørende eller sundhedshjælper skal også straks informere din læge om eventuelle ændringer i adfærd eller humør og eventuelle selvmordstanker du måtte have.

### Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Exviera. Derved kan lægen:

- beslutte, hvilke andre lægemidler du skal tage sammen med Exviera, og i hvor lang tid
- kontrollere, om din behandling virker, og om du er fri for hepatitis C-virus
- se, om der er bivirkninger ved Exviera eller de andre antivirale lægemidler, som din læge har ordineret sammen med Exviera (f.eks. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin).

### Børn og unge

Giv ikke Exviera til børn og unge under 18 år. Anvendelsen af Exviera hos børn og unge er endnu ikke undersøgt.

### Brug af anden medicin sammen med Exviera

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Der er visse lægemidler, som du **ikke må tage** sammen med Exviera – se ovenfor i tabellen "Lægemidler, du ikke må tage sammen med Exviera".

**Tal med lægen eller apotekspersonalet**, før du tager Exviera, hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er angivet i tabellen nedenfor. Lægen vil vurdere, om din dosis af disse lægemidler skal ændres. Du skal også tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Exviera, hvis du tager hormonale præventionsmidler. Se punktet om prævention nedenfor.

| Lægemidler, som lægen skal vide, om du tager, før du tager Exviera         |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Lægemiddel eller aktivt stof                                               | Lægemidlet tages/gives                                                              |
| Alprazolam, diazepam                                                       | mod angst, panikanfald og søvnbesvær                                                |
| ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus                             | for at undertrykke immunsystemet                                                    |
| cyclobenzaprine, carisoprodol                                              | mod muskelkrampe                                                                    |
| dabigatran                                                                 | til fortynding af blodet                                                            |
| deferasirox                                                                | for at nedsætte indholdet af jern i blodet                                          |
| digoxin, amlodipin                                                         | mod hjerteproblemer eller forhøjet blodtryk                                         |
| furosemid                                                                  | mod væskeophobning i kroppen                                                        |
| hydrokodon                                                                 | mod smerter                                                                         |
| imatinib                                                                   | til behandling af visse former for kræft i blodet                                   |
| levothyroxin                                                               | mod problemer med skjoldbruskkirtlen                                                |
| darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin                      | mod hiv-infektion                                                                   |
| omeprazol, lansoprazol, esomeprazol                                        | mod mavesår og andre maveproblemer                                                  |
| rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin                       | mod forhøjet kolesterol                                                             |
| s-mephenytoin                                                              | mod epilepsi                                                                        |
| teriflunomid                                                               | mod multipel sklerose                                                               |
| sulfasalazin                                                               | til behandling og styring af inflammatorisk tarmsygdom eller til behandling af gigt |
| Warfarin og andre lignende lægemidler, de såkaldte vitamin K-antagonister* | til fortynding af blodet                                                            |

\*Det kan være nødvendigt for din læge at øge hyppigheden af dine blodprøver for at kontrollere, hvor godt dit blod kan størkne.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Exviera.

### Graviditet og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Exviera's virkning under graviditet er ukendt. Exviera bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke bruger sikker præventionsmetode.

- Du eller din partner skal bruge sikker præventionsmetode under behandlingen. Prævention, der indeholder ethinyløstradiol, kan ikke anvendes i kombination med Exviera. Spørg din læge, hvilke præventionsmetoder der er bedst for dig.

Der er behov for ekstra forsigtighed, hvis Exviera tages sammen med ribavirin. Ribavirin kan forårsage alvorlige fødselsdefekter. Ribavirin bliver i kroppen i længere tid efter, at behandlingen er stoppet, og sikker prævention er derfor nødvendig både under og i nogen tid efter behandlingen.

- Der er risiko for fødselsdefekter, når ribavirin tages af kvindelige patienter, som bliver gravide.
- Der kan også være risiko for fødselsdefekter, hvis ribavirin tages af en mandlig patient, hvis kvindelige partner bliver gravid.
- Læs punktet om "Prævention" i indlægssedlen for ribavirin meget grundigt. Det er vigtigt at både mænd og kvinder læser informationen.
- Hvis du eller din partner bliver gravide under behandlingen med Exviera og ribavirin eller i de efterfølgende måneder, skal du straks kontakte din læge.

#### **Amning**

Du må ikke amme under behandlingen med Exviera. Det er ukendt, om det aktive stof i Exviera (dasabuvir) udskilles i human mælk.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle patienter har indberettet, at de følte sig meget trætte, når de tog Exviera sammen med andre lægemidler mod hepatitis C-infektion. Hvis du føler dig træt, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

#### **Exviera indeholder laktose**

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

### **3. Sådan skal du tage Exviera**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Exviera-tabletter virker ikke alene. De tages altid sammen med andre antivirale lægemidler som f.eks. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Lægen kan derudover give dig et antiviralt lægemiddel, der indeholder ribavirin.

#### **Så meget skal du tage**

Den anbefalede dosis er 1 tablet 2 gange dagligt. Tag 1 tablet om morgenen og 1 tablet om aftenen.

#### **Sådan skal du tage tabletterne**

- Tag tabletterne sammen med noget mad. Det er ligegyldigt hvilken slags mad.
- Synk tabletterne hele med vand.
- Du må ikke tygge, knuse eller brække tabletterne, da de kan have en bitter smag.

#### **Så længe skal du tage Exviera**

Du skal tage Exviera i 8, 12 eller 24 uger. Lægen vil fortælle dig, hvor længe behandlingen skal vare. Stop ikke behandlingen med Exviera, medmindre lægen siger, du skal. Det er meget vigtigt, at du gennemfører hele behandlingsforløbet, så lægemidlet kan virke optimalt og fjerne din hepatitis C-virusinfektion.



### **Hvis du har taget for mange Exviera-tabletter**

Hvis du er kommet til at tage mere end den anbefalede dosis, skal du omgående kontakte lægen eller tage til den nærmeste skadestue. Tag Exviera-pakningen med, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

### **Hvis du har glemt at tage Exviera**

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel. Hvis du alligevel skulle glemme en dosis, og hvis der er

- **over 6 timer** til din næste dosis, så skal du hurtigst muligt tage den manglende dosis sammen med noget mad
- **under 6 timer** til din næste dosis, så skal du ikke tage den manglende dosis, men vente til den efterfølgende dosis og tage denne sammen med noget mad.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Stop med at tage Exviera og kontakt omgående din læge eller hospitalet, hvis du oplever følgende:**

**Bivirkninger ved indtagelse af Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin:**

**Hyppeghed ukendt:** kan ikke estimeres udfra tilgængelige data.

- Symptomer på alvorlige allergiske reaktioner kan inkludere:
  - Åndedrætsbesvær eller synkeproblemer
  - Svimmelhed eller omtågethed, som kan skyldes lavt blodtryk
  - Hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals
  - Udslæt og kløe af huden
- Forværrede leverproblemer. Symptomerne omfatter:
  - Hvis du får kvalme, kaster op eller mister appetitten
  - hvis du bemærker gulfarvning af huden eller øjnene
  - hvis din urin er mørkere end normalt
  - hvis du lettere bliver forvirret
  - hvis du bemærker, at din mave svulmer op

**Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:**

**Bivirkninger ved indtagelse af Exviera sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:**

**Almindelige bivirkninger:** forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede

- kløe.

**Sjældne bivirkninger:** forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede

- Hævelse i hudens lag, som kan påvirke alle dele af kroppen inklusive ansigtet, tungen eller halsen som kan give synke- eller vejrtrækningsbesvær (angioødem).

**Bivirkninger ved indtagelse af Exviera sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin:**

**Meget almindelige bivirkninger:** forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede

- usædvanlig træthed
- kvalme
- kløe
- søvnbesvær
- kraftsløshed, manglende energi (asteni)

- diarré

**Almindelige bivirkninger:** forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede

- anæmi (nedsat antal røde blodlegemer)
- opkastning.

**Ikke almindelige bivirkninger:** forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede:

- dehydrering

**Sjældne bivirkninger:** forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede

- Hævelse i hudens lag, som kan påvirke alle dele af kroppen inklusive ansigtet, tungen eller halsen som kan give synke- eller vejrtrækningsbesvær (angioødem)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Exviera indeholder:

- Aktivt stof: Hver tablet indeholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460(i)), laktosemonohydrat, copovidon, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica (E 551), magnesiumstearat (E 470b).
  - Filmovertræk: polyvinylalkohol (E 1203), titaniumdioxid (E 171), macrogol (3350), talkum (E 553b), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172) og sort jernoxid (E 172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Exviera-tabletterne er beige, ovale filmovertrukne tabletter på 14,0 mm x 8,0 mm præget med "AV2". Exviera-tabletterne er pakket i blisterpakninger, der indeholder 2 tabletter. Hver æske indeholder 56 tabletter (multipakning med 4 æsker a 14 tabletter).

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S

Tlf.: +45 72 30 20 28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagentur  
hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg