

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir en 50 mg ritonavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met een afmeting van 18,8 mm x 10,0 mm, aan de ene zijde gemarkeerd met "AV1".

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Viekirax is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie rubriek 4.4 en 5.1.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De therapie met Viekirax moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met chronische hepatitis C.

#### Dosering

De aanbevolen orale dosering van Viekirax is eenmaal daags twee tabletten 12,5 mg/75 mg/50 mg met voedsel.

Viekirax moet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HCV (zie Tabel 1).

**Tabel 1. De aanbevolen gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen en de behandelduur voor Viekirax per patiëntenpopulatie**

Patiëntenpopulatie	Behandeling*	Duur
<b>Genotype 1b, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose</b>	Viekirax + dasabuvir	12 weken  8 weken kan worden overwogen bij genotype 1b patiënten met geringe tot matige fibrose** die niet eerder zijn behandeld (zie rubriek 5.1, GARNET studie)
<b>Genotype 1a, zonder cirrose</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirine*	12 weken
<b>Genotype 1a, met gecompenseerde cirrose</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirine*	24 weken (zie rubriek 5.1)
<b>Genotype 4, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose</b>	Viekirax + ribavirine	12 weken

\*NB: Volg de dosisaanbevelingen voor genotype 1a bij patiënten met een onbekend genotype 1-subtype of met een gemengde genotype 1-infectie.  
 \*\* Voor vaststellen van de ernst van de leverziekte wordt, bij gebruik van non-invasieve methoden, de nauwkeurigheid verbeterd door een combinatie van bepalingen van biomarkers in het bloed, of door een combinatie van de bepaling van de leverstijfheid en bloedonderzoek. Deze gecombineerde bepalingen moeten voorafgaand aan een 8-weekse behandeling uitgevoerd worden bij alle patiënten met een matige fibrose.

Raadpleeg de respectievelijke Samenvattingen van de productkenmerken van dasabuvir en ribavirine voor specifieke doseringsinstructies, waaronder dosisaanpassingen.

*Gemiste doses*

Als er een dosis Viekirax is overgeslagen, kan de voorgeschreven dosis binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip alsnog worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken sinds het gebruikelijke tijdstip waarop Viekirax wordt ingenomen, mag de overgeslagen dosis NIET meer worden ingenomen en moet de patiënt de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip innemen. Patiënten moeten erop gewezen worden geen dubbele dosis in te nemen.

Speciale populaties

*Gelijktijdige infectie met HIV-1*

De dosisaanbevelingen in Tabel 1 moeten worden gevolgd. Voor dosisaanbevelingen met antivirale HIV-geneesmiddelen, zie rubriek 4.4 en 4.5. Zie rubrieken 4.8 en 5.1 voor meer informatie.

*Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan*

Viekirax en dasabuvir in combinatie met ribavirine wordt aanbevolen voor een behandelduur van 24 weken bij patiënten met een HCV-infectie genotype 1 die een levertransplantatie hebben ondergaan. Viekirax in combinatie met ribavirine wordt aanbevolen bij een genotype 4-infectie. Bij deze patiënten kan een lagere startdosering ribavirine geschikt zijn. In een postlevertransplantatiestudie werd de dosis ribavirine per persoon afgestemd en kregen de meeste patiënten 600 tot 800 mg per dag (zie rubriek 5.1). Voor dosisaanbevelingen met calcineurineremmers, zie rubriek 4.5.

*Oudere patiënten*

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing van Viekirax niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

### *Nierfunctiestoornissen*

Er is geen dosisaanpassing van Viekirax noodzakelijk voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of voor patiënten met eindstadium nierfalen die dialyse krijgen (zie rubriek 5.2). Voor patiënten die ribavirine nodig hebben, zie de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine voor informatie over het gebruik voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

### *Leverfunctiestoornissen*

Er is geen dosisaanpassing van Viekirax noodzakelijk voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A).

Viekirax is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Viekirax bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten zijn voor oraal gebruik. Patiënten moeten erop gewezen worden de tablet in zijn geheel door te slikken (d.w.z. patiënten mogen de tablet niet kauwen, breken of oplossen). Voor een optimale absorptie dienen de Viekirax-tabletten met voedsel te worden ingenomen. De hoeveelheid vet en calorieën in het voedsel doet daarbij niet ter zake (zie rubriek 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C) (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van geneesmiddelen die ethinyloestradiol bevatten zoals de meeste orale combinatie-anticonceptiemiddelen en voor anticonceptie gebruikte vaginale ringen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde plasmaspiegels geassocieerd zijn met ernstige bijwerkingen moeten niet gelijktijdig met Viekirax worden toegediend (zie rubriek 4.5). Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen staan hieronder vermeld.

CYP3A4-substraten:

- alfuzosinehydrochloride
- amiodaron, disopyramide, dronedarone, kinidine, ranolazine
- astemizol, terfenadine
- cisapride
- colchicine bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen
- ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine, methylergometrine
- fusidinezuur
- lomitapide
- lovastatine, simvastatine, atorvastatine
- lurasidone
- oraal midazolam, triazolam
- pimozone
- quetiapine

- salmeterol
- sildenafil (indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie)
- ticagrelor

Als Viekirax met of zonder dasabuvir gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die sterke of matige enzym-inductoren zijn, wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van ombitasvir, paritaprevir en ritonavir zullen afnemen waardoor er sprake zal zijn van een verminderd therapeutisch effect. Viekirax moet niet gelijktijdig met deze geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.5). Hieronder vindt u een aantal voorbeelden van gecontra-indiceerde sterke of matige enzym-inductoren.

Enzym-inductoren:

- carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital
- efavirenz, nevirapine, etravirine
- apalutamide, enzalutamide
- mitotaan
- rifampicine
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Als Viekirax met of zonder dasabuvir gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die sterke CYP3A4-remmers zijn, wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van paritaprevir zullen stijgen. Viekirax moet niet gelijktijdig met deze geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.5). Hieronder vindt u een aantal voorbeelden van gecontra-indiceerde sterke CYP3A4-remmers.

CYP3A4-remmers:

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- claritromycine, telitromycine
- conivaptan

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Algemeen

Viekirax wordt niet aanbevolen voor toediening als monotherapie en moet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van hepatitis C-infecties (zie rubriek 4.2 en 5.1).

##### Risico op leverdecompensatie en leverfalen bij patiënten met cirrose

Leverdecompensatie en -falen, waaronder levertransplantatie of overlijden, zijn postmarketing gemeld bij patiënten behandeld met Viekirax met of zonder dasabuvir en met of zonder ribavirine. De meeste patiënten met deze ernstige gevolgen hadden voor start van de behandeling al tekenen van gevorderde of gedecompenseerde cirrose. Hoewel een causaliteit moeilijk vast te stellen is wegens gevorderde leverziekte op de achtergrond, kan een mogelijk risico niet worden uitgesloten.

Viekirax is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C) (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.8 en 5.2).

Voor patiënten met cirrose:

- Controle dient te worden uitgevoerd op klinische tekenen en symptomen van leverdecompensatie (zoals ascites, hepatische encefalopathie, varicesbloeding).
- Hepatische laboratoriumonderzoeken, waaronder directe bilirubineniveaus, dienen te worden uitgevoerd bij aanvang, tijdens de eerste 4 weken van behandeling en daarna wanneer klinisch geïndiceerd.
- De behandeling dient te worden gestaakt in patiënten die tekenen van leverdecompensatie krijgen.

#### Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken met Viekirax en dasabuvir met of zonder ribavirine, was er bij ongeveer 1% van de patiënten (35 van de 3.039) sprake van voorbijgaande verhoogde ALAT-waarden van meer dan vijf keer de bovengrens van normaal. De verhoogde ALAT-waarden waren asymptomatisch en traden meestal op in de eerste vier weken van de behandeling, zonder gelijktijdige bilirubineverhogingen. De ALAT-waarden daalden binnen ongeveer twee weken na aanvang weer bij voortgezette behandeling met Viekirax en dasabuvir, met of zonder ribavirine.

Deze verhoogde ALAT-waarden kwamen significant vaker voor bij de subgroep patiënten die geneesmiddelen gebruikten die ethinyloestradiol bevatten, zoals orale combinatie-anticonceptiva of voor anticonceptie gebruikte vaginale ringen (6 van de 25 patiënten); (zie rubriek 4.3). Bij patiënten die andere vormen van estrogenen gebruikten zoals de estrogenen die doorgaans worden gebruikt bij hormoonvervangings therapie (d.w.z. oraal en topisch oestradiol en geconjugeerde estrogenen) waren de ALAT-waarden daarentegen niet vaker verhoogd dan bij patiënten die geen estrogeenbevattende middelen gebruikten (ongeveer 1% in elke groep).

Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die ethinyloestradiol bevatten (d.w.z. de meeste orale combinatie-anticonceptiva of voor anticonceptie gebruikte vaginale ringen) moeten op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestine of niet-hormonale methoden) voordat er met de behandeling met Viekirax met of zonder dasabuvir wordt gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Hoewel de verhoogde ALAT-waarden die met Viekirax en dasabuvir in verband worden gebracht asymptomatisch zijn, dient aan patiënten duidelijk gemaakt te worden dat zij alert dienen te zijn op vroege waarschuwingssignalen van leverontsteking, zoals vermoeidheid, zwakte, een gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken, maar ook op latere verschijnselen, zoals geelzucht en verkleuring van de ontlasting, en dat zij onmiddellijk een arts moeten raadplegen als zich dergelijke symptomen voordoen. Routinematige controle van leverenzymen is niet nodig bij patiënten zonder cirrose (voor patiënten met cirrose, zie hierboven). Vroegtijdige stopzetting van de behandeling kan leiden tot geneesmiddelenresistentie, maar de gevolgen voor een eventuele toekomstige behandeling zijn niet bekend.

#### Zwangerschap en gelijktijdig gebruik met ribavirine

Zie ook rubriek 4.6.

Bij gebruik van Viekirax in combinatie met ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten, zie rubriek 4.6. Raadpleeg ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor meer informatie.

### Gebruik met tacrolimus, sirolimus en everolimus

Gelijktijdige toediening van Viekirax en dasabuvir met systemische tacrolimus, sirolimus of everolimus verhoogt de concentraties van het immunosuppressivum als gevolg van CYP3A remming door ritonavir (zie rubriek 4.5). Ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van Viekirax en dasabuvir met systemische tacrolimus, en een vergelijkbaar risico kan worden verwacht met sirolimus en everolimus.

Vermijd het gelijktijdig gebruik van tacrolimus of sirolimus met Viekirax en dasabuvir, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. Als tacrolimus of sirolimus gelijktijdig worden gebruikt met Viekirax en dasabuvir, is voorzichtigheid geboden. Aanbevolen doseringen en controlestrategieën zijn te vinden in rubriek 4.5. Everolimus kan niet worden gebruikt, omdat geschikte doseersterkten voor dosisaanpassingen ontbreken.

Tacrolimus of sirolimus volbloed-concentraties moeten worden gecontroleerd bij aanvang en tijdens gelijktijdige toediening met Viekirax en dasabuvir en de dosis en/of doseringsfrequentie moeten worden aangepast als dat nodig is. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op eventuele veranderingen in de nierfunctie of van met tacrolimus of sirolimus geassocieerde bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van tacrolimus of sirolimus voor extra doserings- en monitoring instructies.

### Genotype-specifieke activiteit

Voor de aanbevolen regimes bij verschillende HCV-genotypes, zie rubriek 4.2. Voor genotype-specifieke virologische en klinische activiteit, zie rubriek 5.1.

De veiligheid en werkzaamheid van Viekirax bij patiënten met HCV-genotype 2, 3, 5 en 6 zijn niet vastgesteld, Viekirax mag derhalve niet gebruikt worden bij de behandeling van patiënten die met deze genotypes geïnfecteerd zijn.

### Gelijktijdige toediening met andere direct werkende antivirale middelen tegen HCV

De veiligheid en werkzaamheid van Viekirax zijn vastgesteld als Viekirax in combinatie met dasabuvir en/of ribavirine wordt gebruikt. De gelijktijdige toediening van Viekirax met andere antivirale middelen is niet onderzocht en kan derhalve niet worden aanbevolen.

### Herbehandeling

De werkzaamheid van Viekirax bij patiënten die eerder zijn blootgesteld aan Viekirax, of aan geneesmiddelen van dezelfde klasse als Viekirax (NS3/4A-remmers of NS5A-remmers) is niet aangetoond. Zie voor informatie over kruisresistentie ook rubriek 5.1.

### Gebruik met glucocorticoïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A (bijv. fluticason)

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Viekirax met fluticason of andere glucocorticoïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van geïnhalede glucocorticoïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A, kan de systemische blootstellingen van de glucocorticoïden vergroten, en er zijn gevallen van Cushingsyndroom en daaruit volgende bijniersuppressie gemeld met behandelregimes die ritonavir bevatten. Gelijktijdig gebruik van Viekirax met glucocorticoïden, met name langdurig gebruik, dient alleen gestart te worden als het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïd-effecten (zie rubriek 4.5).

### Gebruik met colchicine

De interactie tussen Viekirax met of zonder dasabuvir en colchicine is niet onderzocht. Men beveelt patiënten met een normale nier- en leverfunctie die een behandeling met Viekirax met of zonder dasabuvir nodig hebben, aan de dosis colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken (zie rubriek 4.5). Gebruik van colchicine in combinatie met Viekirax met of zonder dasabuvir is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

### Gebruik met statines

Simvastatine, lovastatine en atorvastatine zijn gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

#### *Rosuvastatine*

Viekirax met dasabuvir zal de blootstelling aan rosuvastatine naar verwachting met meer dan het drievoudige doen toenemen. Als er tijdens de behandelperiode een behandeling met rosuvastatine nodig is, mag de maximale dagelijkse dosis rosuvastatine niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 4.5, Tabel 2). De toename van de rosuvastatineblootstelling is minder uitgesproken in de combinatie met Viekirax zonder dasabuvir. Bij deze combinatie mag de dagelijkse dosis rosuvastatine maximaal 10 mg bedragen (zie rubriek 4.5, Tabel 2).

#### *Pitavastatine en fluvastatine*

De interacties tussen pitavastatine en fluvastatine en Viekirax zijn niet onderzocht. Theoretisch zal Viekirax met of zonder dasabuvir de blootstelling aan pitavastatine en fluvastatine naar verwachting verhogen. Aanbevolen wordt de behandeling met pitavastatine/fluvastatine tijdelijk stop te zetten gedurende de behandeling met Viekirax. Als een behandeling met statines tijdens de behandelperiode noodzakelijk is, is het mogelijk om op een gereduceerde dosis pravastatine/rosuvastatine over te schakelen (zie rubriek 4.5, Tabel 2).

### Behandeling van patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie

Een lage doses ritonavir, dat een bestanddeel vormt van de vaste dosiscombinatie van Viekirax, kan proteaseremmerresistentie induceren bij patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie zonder voortgezette antiretrovirale therapie. Patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie die geen suppressieve antiretrovirale therapie krijgen, mogen derhalve niet met Viekirax worden behandeld,

Bij het instellen van de behandeling bij patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie dient zorgvuldig te worden gekeken naar mogelijke geneesmiddeleninteracties (voor meer informatie zie rubriek 4.5, Tabel 2).

Atazanavir kan in combinatie met Viekirax en dasabuvir worden gebruikt wanneer het op hetzelfde moment wordt toegediend. Opgemerkt dient te worden dat atazanavir zonder ritonavir dient te worden ingenomen, aangezien ritonavir 100 mg eenmaal daags reeds een bestanddeel vormt van Viekirax. De combinatie brengt een verhoogd risico op hyperbilirubinemie (waaronder oculaire icterus) met zich mee, met name als ribavirine onderdeel uitmaakt van het hepatitis C-regime.

Als er geen sprake is van uitgebreide proteaseremmerresistentie (verlaagde blootstelling aan darunavir) kan darunavir met een dosis van eenmaal daags 800 mg worden gebruikt, wanneer het op hetzelfde moment wordt toegediend als Viekirax en dasabuvir. Opgemerkt dient te worden dat darunavir zonder ritonavir dient te worden ingenomen, aangezien ritonavir 100 mg eenmaal daags reeds een bestanddeel vormt van Viekirax.

Andere HIV-proteaseremmers dan atazanavir en darunavir (bijv. indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).



De blootstelling aan raltegravir is substantieel verhoogd (tweevoudig). De combinatie werd bij een beperkte groep patiënten die gedurende 12-24 weken werden behandeld, niet in verband gebracht met specifieke veiligheidsproblemen.

De blootstelling aan rilpivirine is substantieel verhoogd (drievoudig) als rilpivirine in combinatie met Viekirax en dasabuvir wordt gebruikt, met de mogelijkheid van een verlenging van het QT-interval. Als er een HIV-proteaseremmer wordt toegevoegd (atazanavir, darunavir), kan de blootstelling aan rilpivirine zelfs nog verder toenemen en dit wordt derhalve niet aanbevolen. Rilpivirine dient voorzichtig te worden gebruikt waarbij er regelmatige ECG-controles dienen plaats te vinden.

Andere NNRTI's dan rilpivirine (efavirenz, etravirine en nevirapine) zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### Hepatitis B-virus reactivatie

Gevallen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele fataal, zijn gemeld gedurende of na behandeling met direct werkende antivirale geneesmiddelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een HBV-HCV-co-infectie lopen risico op HBV-reactivatie en dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

### Depressie of psychiatrische ziekte

Bij Viekirax met of zonder behandeling met dasabuvir zijn gevallen van depressie en meer zelden van suïcidale gedachten en zelfmoordpoging gerapporteerd meestal in combinatie met ribavirine. Hoewel sommige gevallen een voorgeschiedenis van depressie, psychiatrische ziekte en/of drugsmisbruik hadden, kan een oorzakelijk verband met Viekirax met of zonder dasabuvir behandeling niet uitgesloten worden. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte. Patiënten en zorgverleners moeten worden geïnstrueerd om de voorschrijvend arts te informeren over alle veranderingen in gedrag of stemming en van suïcidale gedachten.

### Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met direct werkende antivirale middelen moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met direct werkende antivirale middelen wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor de diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Viekirax kan met of zonder dasabuvir worden toegediend. Als de twee middelen in combinatie worden gebruikt, hebben ze wederzijdse effecten op elkaar (zie rubriek 5.2). Om die reden dient het interactieprofiel van de bestanddelen als een combinatie te worden beschouwd.

### Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige toediening met enzym-inductoren kan het risico op bijwerkingen en verhoogde ALAT-waarden verhogen (zie Tabel 2). Gelijktijdige toediening met ethinyloestradiol kan leiden tot een

verhoogd risico op verhoogde ALAT-waarden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Voorbeelden van gecontra-indiceerde enzym-inductoren staan vermeld in rubriek 4.3.

### Farmacokinetische interacties

#### *Mogelijke effecten van Viekirax op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen*

*In-vivo*-onderzoeken naar interacties met andere geneesmiddelen hebben het netto-effect van de gecombineerde behandeling met ritonavir geëvalueerd.

In de volgende rubriek staan de specifieke transporters en metaboliserende enzymen die door Viekirax met of zonder dasabuvir worden beïnvloed. Zie Tabel 2 voor richtlijnen betreffende mogelijke geneesmiddeleninteracties en dosisaanbevelingen.

#### *Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4*

Ritonavir is een krachtige CYP3A-remmer. Gelijktijdige toediening van Viekirax met of zonder dasabuvir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde plasmaspiegels geassocieerd zijn met ernstige bijwerkingen zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en Tabel 2).

CYP3A-substraten waarnaar onderzoek is gedaan in geneesmiddeleninteractieonderzoeken en waarvoor mogelijk dosisaanpassingen en/of klinische controles noodzakelijk zijn, zijn onder andere (zie Tabel 2) ciclosporine, sirolimus, tacrolimus, amlodipine, rilpivirine en alprazolam. Voorbeelden van andere CYP3A4-substraten waarvoor mogelijk een dosisaanpassing en/of klinische controles nodig zijn, zijn onder andere calciumkanaalblockers (bijv. nifedipine) en trazodon. Hoewel buprenorfine en zolpidem ook door CYP3A gemetaboliseerd worden, tonen geneesmiddeleninteractieonderzoeken aan dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden met Viekirax met of zonder dasabuvir (zie Tabel 2).

#### *Geneesmiddelen die getransporteerd worden door de OATP-familie en OCT1*

Paritaprevir is een remmer van de leveropnametransporters OATP1B1 en OATP1B3, en paritaprevir en ritonavir zijn OATP2B1-remmers. Ritonavir is een *in vitro* remmer van OCT1, maar de klinische relevantie is onbekend. Gelijktijdig gebruik van Viekirax met of zonder dasabuvir met geneesmiddelen die substraten zijn van OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 of OCT1 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze transportersubstraten waardoor een dosisaanpassing/klinische controles mogelijk noodzakelijk kunnen zijn. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn sommige statines (zie Tabel 2), fexofenadine, repaglinide en angiotensine II-receptorantagonisten (bijv. valsartan).

OATP1B1/3- substraten die zijn onderzocht in geneesmiddeleninteractieonderzoeken zijn pravastatine en rosuvastatine (zie Tabel 2).

#### *Geneesmiddelen die getransporteerd worden door BCRP*

Paritaprevir, ritonavir en dasabuvir zijn *in vivo* BCRP-remmers. Gelijktijdig gebruik van Viekirax met of zonder dasabuvir samen met geneesmiddelen die substraten van BCRP zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze transportersubstraten, waardoor een dosisaanpassing en/of klinische controles mogelijk noodzakelijk kunnen zijn. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn sulfasalazine, imatinib en sommige statines (zie Tabel 2).

BCRP-substraten die in geneesmiddeleninteractieonderzoeken zijn onderzocht, zijn onder andere rosuvastatine (zie Tabel 2).

#### *Geneesmiddelen die getransporteerd worden door P-gp in de darm*

Paritaprevir, ritonavir en dasabuvir zijn *in vitro* remmers van P-gp; er is echter geen significante verandering waargenomen in de blootstelling van het P-gp-substraat digoxine als dit samen met Viekirax en dasabuvir werd toegediend. Echter gelijktijdig gebruik van digoxine en Viekirax zonder dasabuvir kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties (zie Tabel 2). Viekirax kan leiden tot een hogere plasmablootstelling aan geneesmiddelen die gevoelig zijn voor een veranderde P-gp-activiteit in de darm (zoals dabigatranetexilaat).

#### *Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door glucuronidering (UGT1A1)*

Paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir zijn UGT1A1-remmers. Gelijktijdig gebruik van Viekirax met of zonder dasabuvir met geneesmiddelen die voornamelijk door UGT1A1 worden gemetaboliseerd, leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van dergelijke geneesmiddelen; regelmatige klinische controle wordt aanbevolen voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index (bijv. levothyroxine). Zie ook Tabel 2 voor specifiek advies over raltegravir en buprenorfine, die in geneesmiddeleninteractieonderzoeken zijn geëvalueerd.

#### *Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19*

Gelijktijdig gebruik van Viekirax met of zonder dasabuvir kan leiden tot een verlaging van de blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytoïne) waardoor een dosisaanpassing/ klinische controles noodzakelijk kunnen zijn. CYP2C19-substraten die zijn onderzocht in geneesmiddeleninteractieonderzoeken zijn omeprazol en escitalopram (zie tabel 2).

#### *Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9*

Er was geen invloed op de blootstelling aan het CYP2C9-substraat warfarine als Viekirax met of zonder dasabuvir werd toegediend. Bij andere CYP2C9-substraten (NSAID's (bijv. ibuprofen), antidiabetica (bijv. glimepiride, glipizide)) zijn naar verwachting geen dosisaanpassingen nodig.

#### *Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 of CYP1A2*

Er was geen invloed op de blootstelling aan het CYP2D6/CYP1A2-substraat duloxetine als Viekirax met of zonder dasabuvir werd toegediend. Blootstelling aan cyclobenzaprine, een CYP1A2-substraat, werd verminderd. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn voor andere CYP1A2-substraten (bijv. ciprofloxacine, theofylline en cafeïne). Van CYP2D6-substraten (bijv. desipramine, metoprolol en dextromethorfan) zijn naar verwachting geen dosisaanpassingen nodig.

#### *Geneesmiddelen die middels transporteiwitten via de nieren worden uitgescheiden*

Ombitasvir, paritaprevir en ritonavir remmen de organische anion transporter (OAT1) *in vivo* niet zoals aangetoond door het gebrek aan interactie met tenofovir (OAT1-substraat). *In-vitro*-studies tonen aan dat ombitasvir, paritaprevir en ritonavir organische cation transporters (OCT2), organische anion transporters (OAT3) of multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 en MATE2K) niet remmen bij klinisch relevante concentraties.

Daarom wordt niet verwacht dat Viekirax met of zonder dasabuvir invloed heeft op geneesmiddelen die primair via deze transporters via de nieren worden uitgescheiden (zie rubriek 5.2).

#### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van ombitasvir, paritaprevir en dasabuvir

#### *Geneesmiddelen die CYP3A4 remmen*

Gelijktijdige toediening van Viekirax met of zonder dasabuvir met sterke CYP3A-remmers kan leiden tot een verhoging van paritaprevirconcentraties (zie rubriek 4.3 en Tabel 2).

### *Enzym-inductoren*

Als Viekirax en dasabuvir gelijktijdig worden gebruikt met geneesmiddelen die matige of sterke enzym-inductoren zijn, wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van ombitasvir, paritaprevir, ritonavir en dasabuvir zullen afnemen waardoor er sprake zal zijn van een verminderd therapeutisch effect. Gecontra-indiceerde enzym-inductoren staan vermeld in rubriek 4.3 en Tabel 2.

### *Geneesmiddelen die CYP3A4 en transporteiwitten remmen*

Paritaprevir wordt geëlimineerd via door CYP3A4 gemedieerd metabolisme en uitscheiding via de gal (substraat van de levertransporters OATP1B1, P-gp en BCRP). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Viekirax met geneesmiddelen die zowel matige CYP3A4-remmers zijn als remmers zijn van meerdere transporters (P-gp, BCRP en/of OATP1B1/OATP1B3). Deze geneesmiddelen kunnen tot klinisch relevante verhogingen van de blootstelling aan paritaprevir leiden (bijv. ritonavir met atazanavir, erytromycine, diltiazem of verapamil).

### *Geneesmiddelen die transporteiwitten remmen*

Krachtige remmers van P-gp, BCRP, OATP1B1 en/of OATP1B3 kunnen de blootstelling aan paritaprevir verhogen. De remming van deze transporters zal naar verwachting niet leiden tot klinisch relevante verhogingen van blootstelling aan ombitasvir en dasabuvir.

### Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Het nauwgezet controleren van de International Normalised Ratio (INR) waarden wordt aanbevolen, omdat de leverfunctie kan veranderen door de behandeling van Viekirax met of zonder dasabuvir.

### Studies naar geneesmiddeleninteracties

Aanbevelingen voor gelijktijdig gebruik van Viekirax met en zonder dasabuvir wordt voor een aantal geneesmiddelen vermeld in Tabel 2.

Als een patiënt al geneesmiddelen gebruikt of begint met het gebruik van medicatie tijdens het gebruik van Viekirax met of zonder dasabuvir en er geneesmiddeleninteracties te verwachten zijn, dienen dosisaanpassingen van de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen of een passende klinische controle te worden overwogen (Tabel 2).

Als de dosis van de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen wordt aangepast vanwege de behandeling met Viekirax of Viekirax en dasabuvir, dan dienen de doses weer te worden aangepast als de behandeling met Viekirax of Viekirax en dasabuvir is beëindigd.

In Tabel 2 staat het Least Squares Means Ratio-effect (90% betrouwbaarheidsinterval) op de concentratie van Viekirax met en zonder dasabuvir en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen vermeld.

De mate van de interactie bij toediening met de in Tabel 2 vermelde geneesmiddelen is vergelijkbaar ( $\leq 25\%$  verschil in Least Square Means Ratio) voor Viekirax met of zonder dasabuvir, tenzij anders aangegeven. De geneesmiddelinteracties werden beoordeeld voor het regime met Viekirax en dasabuvir, maar niet voor Viekirax zonder dasabuvir, met carbamazepine, furosemide, zolpidem, darunavir tweemaal daags, darunavir ('s avonds ingenomen), atazanavir ('s avonds ingenomen), rilpivirine, abacavir/lamivudine, dolutegravir, metformine, sulfamethoxazol/trimethoprim, cyclobenzaprine, carisoprodol, hydrocodon/paracetamol of diazepam. Voor deze geneesmiddelen kunnen de resultaten en dosisaanbevelingen van het regime met Viekirax en dasabuvir derhalve worden geëxtrapoleerd naar Viekirax zonder dasabuvir.

De richting van de pijl geeft de richting aan van de verandering in blootstelling ( $C_{\max}$ , en AUC) aan paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir en het gelijktijdig toegediende geneesmiddel ( $\uparrow$ = toename (van meer

dan 20%), ↓ = afname (van meer dan 20%), ↔ = geen verandering of een verandering van minder dan 20%). Dit is geen volledige lijst.

**Tabel 2. Interacties tussen Viekirax met of zonder dasabuvir en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
<b>ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONIST</b>						
Alfuzosine  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ alfuzosine				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>AMINOSALICYLAAT</b>						
Sulfasalazine  Mechanisme: BCRP-remming door paritaprevir, ritonavir en dasabuvir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ sulfasalazine				Voorzichtigheid wordt geboden wanneer sulfasalazine gelijktijdig wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.
<b>ANGIOTENSINERECEPTORBLOKKERS</b>						
Valsartan Losartan Candesartan  Mechanisme: CYP3A4 en/of OATP1B-remming door paritaprevir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candesartan				Klinische monitoring en een lagere dosering wordt aanbevolen wanneer Viekirax met of zonder dasabuvir gelijktijdig wordt toegediend met angiotensinereceptorblokkers.
<b>ANTIANGINA/ANTIARITMICA</b>						
Amiodaron Disopyramide Dronedarone Kinidine Ranolazine  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ amiodaron ↑ disopyramide ↑ dronedarone ↑ kinidine ↑ ranolazine				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Digoxine 0,5 mg enkelvoudige dosis  Mechanisme: P-gp-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ digoxine	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Hoewel er geen dosisaanpassing voor digoxine nodig is, wordt een passende monitoring van de digoxinewaarden in het serum aanbevolen.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-	0,97 (0,91-	0,99 (0,92-1,07)	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
			1,07)	1,02)		
	Viekirax zonder dasabuvir	↑ digoxine	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Verlaging van de digoxinedosis met 30-50%. Een passende monitoring van de digoxinewaarden in het serum wordt aanbevolen.
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
<b>ANTIBIOTICA (SYSTEMISCHE TOEDIENING)</b>						
Claritromycine  Telitromycine  Mechanisme: CYP3A4/P-gp-remming door claritromycine en ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ claritromycine  ↑ telitromycine  ↑ paritaprevir ↑ ritonavir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Erytromycine  Mechanisme: CYP3A4/P-gp-remming door erytromycine, paritaprevir, ritonavir en dasabuvir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ erytromycine  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Toediening van Viekirax met of zonder dasabuvir met erytromycine kan leiden tot verhoogde concentraties van erytromycine en paritaprevir. Met voorzichtigheid gebruiken.
Fusidinezuur  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ fusidinezuur				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Sulfamethoxazol, Trimethoprim  800/160 mg tweemaal daags  Mechanisme: toename in dasabuvir is mogelijk te wijten aan CYP2C8-remming door trimethoprim	Viekirax + dasabuvir	↑ sulfamethoxazol,  ↑ trimethoprim  ↔ ombitasvir  ↓ paritaprevir  ↑ dasabuvir	1,21 (1,15-1,28)  1,17 (1,12-1,22)  0,88 (0,83-0,94)  0,78 (0,61-1,01)  1,15 (1,02-1,31)	1,17 (1,14-1,20)  1,22 (1,18-1,26)  0,85 (0,80-0,90)  0,87 (0,72-1,06)  1,33 (1,23-1,44)	1,15 (1,10-1,20)  1,25 (1,19-1,31)  N.v.t.  N.v.t.  N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.
	Viekirax zonder	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten				

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
	dasabuvir	verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
<b>ANTI-KANKERMIDDELEN/KINASEREMMERS</b>						
Encorafenib  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ encorafenib				Gelijktijdige toediening kan resulteren in een verhoogd risico op bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor encorafenib voor informatie over gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers.
Apalutamide  Enzalutamide  Mitotaan  Mechanisme: CYP3A4-inductie door apalutamide, enzalutamide of mitotaan.	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Fostamatinib  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir.	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ fostamatinib				Gelijktijdige toediening kan resulteren in een verhoogd risico op bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor fostamatinib voor informatie over gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers.
Ibrutinib  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ encorafenib				Gelijktijdige toediening kan resulteren in een verhoogd risico op bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor ibrutinib voor informatie over gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers.
Imatinib  Mechanisme: BCRP-remming door paritaprevir, ritonavir en dasabuvir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ imatinib				Klinische monitoring en een lagere dosering van imatinib worden aanbevolen.

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
<b>ANTICOAGULANTIA</b>						
Warfarine 5 mg enkelvoudige dosis en andere vitamine K-antagonisten	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarine	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Ondanks dat er geen verandering wordt verwacht in de farmacokinetiek van warfarine, wordt nauwgezet controleren van de INR aanbevolen bij alle vitamine K-antagonisten. Dit wordt veroorzaakt door de veranderingen in de leverfunctie tijdens de behandeling met Viekirax ± dasabuvir.
		↔ S-warfarine	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↔ R-warfarine	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-warfarine				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
Dabigatranetexilaat  Mechanisme: Intestinale P-gp-remming door paritaprevir en ritonavir.	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ dabigatranetexilaat			Viekirax zonder dasabuvir kan de plasmaconcentratie van dabigatranetexilaat verhogen. Met voorzichtigheid gebruiken.	
<b>ANTICONVULSIVA</b>						
Carbamazepine 200 mg eenmaal daags, gevolgd door 200 mg tweemaal daags  Mechanisme: CYP3A4-inductie door carbamazepine.	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamazepine	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
		↓ carbamazepine 10, 11-epoxide	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	N.v.t.	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	N.v.t.	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	N.v.t.	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht: er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				



Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
Fenobarbital Mechanisme: CYP3A4-inductie door fenobarbital	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ ombitasvir ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Fenytoïne Mechanisme: CYP3A4-inductie door fenytoïne	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
S-mefenytoïne Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ S-mefenytoïne				Klinische monitoring en dosisaanpassing kunnen nodig zijn voor S-mefenytoïne
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>						
Escitalopram 10 mg enkelvoudige dosis	Viekirax + dasabuvir	↔ es-citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor escitalopram
		↑ S-desmethyl-citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	N.v.t.	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↓ es-citalopram	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-desmethyl-citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	N.v.t.	
		↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
Duloxetine 60 mg enkelvoudige dosis	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetine	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor duloxetine.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-	1,00 (0,95-	1,01 (0,96-1,06)	Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
			1,08	1,06		met of zonder dasabuvir.
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↔ duloxetine	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Trazodon	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ trazodon				Trazodon moet met voorzichtigheid worden gebruikt en een lagere dosering van trazodon kan overwogen worden.
<b>ANTI-DIURETISCH HORMOON</b>						
Conivaptan  Mechanisme: CYP3A4/P-gp-remming door conivaptan en paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTIMYCOTICA</b>						
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags  Mechanisme: CYP3A4/P-gp-remming door ketoconazol en paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax + dasabuvir	↑ ketoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	N.v.t.	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	N.v.t.	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	N.v.t.	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	N.v.t.	
	Viekirax zonder	↑	De mate van interactie was gelijk			

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
	dasabuvir	ketoconazol	aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32- 2,26)	2,16 (1,76- 2,66)	N.v.t.	
Itraconazol Posaconazol  Mechanisme: CYP3A4 en/of P-gp-remming door itraconazol, posaconazol en paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax + dasabuvir  Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Voriconazol  Mechanisme: CYP2C19-inductie en CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting bij uitgebreide CYP2C19-metaboliseerders:  ↓ voriconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir  Niet onderzocht. Verwachting bij slechte CYP2C19-metaboliseerders:  ↑ voriconazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTI-JICHTMIDDELEN</b>						
Colchicine  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ colchicine				Een verlaging in de dosis colchicine of een onderbreking in de behandeling met colchicine wordt aanbevolen bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie die een behandeling met Viekirax met of zonder dasabuvir

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
						nodig hebben. Gebruik van colchicine in combinatie met Viekirax met of zonder dasabuvir is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<b>ANTI-HISTAMINICA</b>						
Astemizol Terfenadine Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ astemizol/terfenadine				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Fexofenadine Mechanisme: OATP1B1-remming door paritaprevir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ fexofenadine				Voorzichtigheid wordt geboden wanneer fexofenadine gelijktijdig wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir
<b>LIPIDENVERLAGENDE MIDDELEN</b>						
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags Mechanisme: De toename van de blootstelling aan dasabuvir is mogelijk te wijten aan de CYP2C8-remming en de toename van de blootstelling aan paritaprevir is mogelijk te wijten aan OATP1B1-remming door gemfibrozil.	Paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	N.v.t.	Gelijktijdig gebruik van Viekirax met dasabuvir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	N.v.t.	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht; Naar verwachting is er geen interactie als gemfibrozil in combinatie met Viekirax zonder dasabuvir wordt gebruikt.	Geen dosisaanpassing nodig voor gemfibrozil.  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax.			
Lomitapide Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ lomitapide				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTI-MYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>						
Rifampicine Mechanisme: CYP3A4-inductie door rifampicine	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen	
<b>ANTIPSYCHOTICA</b>							
Lurasidone Pimozide Quetiapine  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ pimozide ↑ quetiapine ↑ lurasidone				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	
<b>TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS</b>							
Ticagrelor  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ ticagrelor				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	
<b>BIGUANIDE ORALE BLOEDGLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN</b>							
Metformine  500 mg enkelvoudige dosis	Viekirax + dasabuvir	↓ metformine	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig wanneer metformine gelijktijdig wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)			1,01 (0,98-1,04)
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)			1,22 (1,13-1,31)
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)			0,95 (0,84-1,07)
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.					
<b>CALCIUMKANAALBLOKKERS</b>							
Amlodipine  5 mg enkelvoudige dosis  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipine	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	N.v.t.	De dosis amlodipine met 50% verlagen en patiënten controleren op klinische effecten.	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)			1,00 (0,97-1,04)
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)			0,88 (0,80-0,95)
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)			0,95 (0,89-1,01)
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.					
Diltiazem Verapamil  Mechanisme: CYP3A4/P-gp-remming	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ diltiazem, verapamil  ↑ paritaprevir  ↑/↔ dasabuvir				Voorzichtigheid wordt geboden vanwege de verwachte verhoging in de blootstelling aan paritaprevir.  Dosisverlaging en klinisch monitoren van de	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen	
						calciumkanaalblokkers wordt aanbevolen wanneer gelijktijdig toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir	
Nifedipine Mechanisme: CYP3A4-remming	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ nifedipine				Dosisverlaging en klinisch monitoren van de calciumkanaalblokkers wordt aanbevolen wanneer gelijktijdig toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir	
<b>ANTICONCEPTIEMIDDELEN</b>							
Ethinyloestradiol/ norgestimaat 0,035/0,25 mg eenmaal daags Mechanisme: mogelijk te wijten aan UGT-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	Viekirax met of zonder dasabuvir	↔ ethinyloestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Anticonceptiepillen met ethinyloestradiol zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	
		Norgestimaatmetabolieten:					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑ nor-elgestromine	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)		
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)		
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)		
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)		
Nor-ethisteron (pil met alleen progestagine) 0,35 mg eenmaal daags	Viekirax + dasabuvir	↔ nor-ethisteron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Geen dosisaanpassing nodig voor nor-ethisteron of Viekirax met of zonder dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)		
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)		
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)		
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.					
<b>DIURETICA</b>							
Furosemide 20 mg enkelvoudige dosis	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemide	1,42 (1,17-	1,08 (1,00-	N.v.t.	Patiënten moeten gecontroleerd worden	

<b>Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme</b>	<b>GEGEVEN MET</b>	<b>EFFECT</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>dal</sub></b>	<b>Klinische opmerkingen</b>
Mechanisme: mogelijk te wijten aan UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.			1,72)	1,17)		op klinische effecten; er kan een dosisverlaging van furosemide tot 50% nodig zijn.  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
	↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)		
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
<b>ERGOTALKALOÏDEN</b>						
Ergotamine Dihydro-ergotamine Ergenovine Methylergometrine  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ ergot-derivaten				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>GLUCOCORTICOÏDEN (GEÏNHALEERD)</b>						
Fluticason  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ fluticason				Gelijktijdig gebruik van fluticason kan de systemische blootstelling aan fluticason verhogen. Gelijktijdig gebruik van Viekirax en fluticason, met name langdurig gebruik, dient alleen gestart te worden als het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïd-effecten (zie rubriek 4.4).
<b>GASTRO-INTESTINALE PRODUCTEN (PROPULSIEF)</b>						
Cisapride  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ cisapride				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
<b>HCV-ANTIVIRALE MIDDELEN</b>						
Sofosbuvir  400 mg eenmaal daags  Mechanisme: BCRP en P-gp-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor sofosbuvir wanneer het wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	N.v.t.	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax zonder dasabuvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
<b>KRUIDENGENEESMIDDELEN</b>						
Sint-janskruid ( <i>hypericum perforatum</i> )  Mechanisme: CYP3A4-inductie door Sint-janskruid	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: PROTEASEREMMERS</b>						
Zie rubriek 4.4 (Behandeling van patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie) voor een algemene opmerking over de behandeling van patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie, waaronder een discussie over de verschillende antiretrovirale regimes die gebruikt mogen worden.						
Atazanavir  300 mg eenmaal daags (op hetzelfde moment toegediend)  Mechanisme: De toename van de blootstelling aan paritaprevir is mogelijk te wijten aan remming van OATP1B1/B3 en CYP3A door atazanavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	De aanbevolen dosis atazanavir is 300 mg zonder ritonavir, in combinatie met Viekirax met dasabuvir. Atazanavir moet op hetzelfde moment toegediend worden als Viekirax met dasabuvir. (De dosis ritonavir in Viekirax zorgt voor farmacokinetische versterking van atazanavir.)
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↔ atazanavir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met dasabuvir.
↔		De mate van interactie was gelijk				



Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
		ombitasvir	aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg eenmaal daags (met tussenpozen van 12 uur na elkaar toegediend)  Mechanisme: De toename van de blootstelling aan paritaprevir is mogelijk te wijten aan remming van OATP1B1/B3 en CYP3A door atazanavir en CYP3A-remming door de aanvullende dosis ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Behandeling met atazanavir + Viekirax zonder dasabuvir wordt niet aanbevolen (↑ paritaprevir).  De combinatie van atazanavir en Viekirax + dasabuvir verhoogt de bilirubinewaarden, met name als ribavirine onderdeel uitmaakt van het hepatitis C-regime, zie rubriek 4.4 en 4.8.
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht: Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir 800 mg eenmaal daags (op hetzelfde moment toegediend)  Mechanisme: Onbekend	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	De aanbevolen dosis darunavir is 800 mg eenmaal daags, zonder ritonavir, wanneer het op hetzelfde moment wordt toegediend als Viekirax + dasabuvir. (De dosis ritonavir in Viekirax zorgt voor farmacokinetische versterking van atazanavir.) Dit regime kan worden gebruikt als er geen sprake is van uitgebreide proteaseremmerresistentie (d.w.z. afwezigheid van met darunavirgeassocieerde RAM's), zie ook rubriek 4.4.
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags  Mechanisme: Onbekend	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met dasabuvir.  Darunavir in combinatie met Viekirax + dasabuvir wordt niet aanbevolen bij patiënten met uitgebreide proteaseremmerresistentie.
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				Behandeling met darunavir + Viekirax zonder dasabuvir wordt niet aanbevolen (↑ paritaprevir).
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags  (met tussenpozen van 12 uur na elkaar toegediend)  Mechanisme: Onbekend	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht: Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg tweemaal daags <sup>1</sup>  Mechanisme: De toename van de blootstelling aan paritaprevir is mogelijk te wijten aan remming van CYP3A/effluxtransporters door lopinavir en hogere doses ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↔ lopinavir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
	Indinavir Saquinavir Tipranavir  Mechanisme: CYP3A4-remming door proteaseremmers	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ paritaprevir			

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: NIET-NUCLEOSIDE REVERSETRANSCRIPTASEREMMERS</b>						
Rilpivirine <sup>2</sup>  25 mg eenmaal daags in de ochtend toegediend met voedsel <sup>2</sup>  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirine	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Gelijktijdig gebruik van Viekirax met rilpivirine eenmaal daags dient alleen te worden overwogen bij patiënten die geen bekende verlenging van het QT-interval hebben en die geen andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen. Als de combinatie wordt gebruikt dienen er regelmatig ECG-controles plaats te vinden, zie rubriek 4.4.  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht: Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat 600/300/200 mg eenmaal daags  Mechanisme: mogelijke CYP3A4-inductie door efavirenz.	Viekirax met of zonder dasabuvir	Gelijktijdig gebruik van op efavirenz (enzym-inductor) gebaseerde regimes met paritaprevir/ritonavir + dasabuvir leidde tot verhoogde ALAT-waarden en derhalve tot het vervroegd staken van de studie.			Gelijktijdig gebruik met efavirenz is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)	
Nevirapine  Etravirine	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: INTEGRASEREMMERS ('INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR', INSTI)</b>						
Dolutegravir  50 mg eenmaal daags	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Geen dosisaanpassing nodig voor dolutegravir wanneer het wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-	0,95 (0,90-	0,92 (0,87-0,98)	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
Mechanisme: mogelijk te wijten aan UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir en CYP3A4-remming door ritonavir			1,03	1,00		
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Raltegravir 400 mg tweemaal daags Mechanisme: De toegenomen raltegravir-blootstelling is mogelijk te wijten aan UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Geen dosisaanpassing nodig voor raltegravir of Viekirax met of zonder dasabuvir.
		Tijdens gelijktijdig gebruik zijn geen klinisch relevante wijzigingen in de blootstelling aan dasabuvir, paritaprevir en ombitasvir (gebaseerd op vergelijking met historische gegevens) waargenomen.				
	Viekirax zonder dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Tijdens gelijktijdig gebruik zijn geen klinisch relevante wijzigingen in de blootstelling aan dasabuvir, paritaprevir en ombitasvir (gebaseerd op vergelijking met historische gegevens) waargenomen.				
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: NUCLEOSIDEREMMERS</b>						
Abacavir/lamivudine  600/300 mg eenmaal daags	Viekirax + dasabuvir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor abacavir of lamivudine wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↓ lamivudine	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Emtricitabine/ tenofovir 200 mg eenmaal daags/300 mg eenmaal daags	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabine	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Geen dosisaanpassing nodig voor emtricitabine/tenofovir en Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔	0,89	0,99	0,97	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
		ombitasvir	(0,81-0,97)	(0,93-1,05)	(0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↔ em-tricitabine	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
<b>HIV ANTIVIRALE MIDDELEN: FARMACOKINETISCHE VERSTERKERS</b>						
Cobicistat-bevattende regimes  Mechanisme: CYP3A4-remming door cobicistat	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	
<b>HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS</b>						
Rosuvastatine 5 mg eenmaal daags  Mechanisme: OATP1B-remming door paritaprevir en BCRP-remming door paritaprevir, ritonavir of dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatine	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	De maximale dagelijkse dosis rosuvastatine is 5 mg (zie rubriek 4.4).  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↑ rosuvastatine	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	De maximale dagelijkse dosis rosuvastatine is 10 mg (zie rubriek 4.4).  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax.
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
	Pravastatine	Viekirax +	↑	1,37	1,82	N.v.t.

<b>Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme</b>	<b>GEGEVEN MET</b>	<b>EFFECT</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>dal</sub></b>	<b>Klinische opmerkingen</b>
10 mg eenmaal daags  Mechanisme: OATP1B1-remming door paritaprevir.	dasabuvir	pravastatine	(1,11-1,69)	(1,60-2,08)		pravastatine met 50%.  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↑ pravastatine	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatine  Mechanisme: OATP1B/BCRP-remming door paritaprevir  Pitavastatine Mechanisme: OATP1B-remming door paritaprevir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ fluvastatine  ↑ pitavastatine			Gelijktijdig gebruik met fluvastatine en pitavastatine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).  Een tijdelijke opschorting van fluvastatine en pitavastatine wordt aanbevolen voor de duur van de behandeling met Viekirax. Als een statinebehandeling gedurende de behandelperiode vereist is, is het mogelijk op een gereduceerde dosis pravastatine of rosuvastatine over te schakelen.	
Lovastatine Simvastatine Atorvastatine  Mechanisme: CYP3A4/OATP1B-remming	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ lovastatine, simvastatine, atorvastatine			Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>						
Ciclosporine 30 mg eenmaal daags enkelvoudige dosis <sup>3</sup>	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporine	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Geef bij aanvang van het gelijktijdig gebruik met Viekirax

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
Mechanisme: Het effect op ciclosporine is te wijten aan CYP3A4-remming door ritonavir en de toegenomen paritaprevir-blootstelling is mogelijk te wijten aan OATP-/BCRP-/P-gp-remming door ciclosporine.		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	eenvijfde van de totale dagelijkse dosis ciclosporine eenmaal daags met Viekirax. Houd de ciclosporinespiegels goed in de gaten en pas de dosis en/of doseringsfrequentie zo nodig aan.  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax zonder dasabuvir	↑ ciclosporine	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
Everolimus 0,75 mg enkelvoudige dosis  Mechanisme: Het effect op everolimus is te wijten aan CYP3A4-remming door ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) <sup>4</sup>	Gelijktijdig gebruik van Viekirax met everolimus wordt niet aanbevolen, vanwege een significante toename in blootstelling van everolimus waarbij de dosering niet naar behoren met de beschikbare doseringsterkten kan worden aangepast (zie rubriek 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht: Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Sirolimus 0,5 mg enkelvoudige dosis <sup>5</sup>  Mechanisme: Het effect op sirolimus is te wijten aan CYP3A4-remming door ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) <sup>6</sup>	Gelijktijdig gebruik van sirolimus met Viekirax en dasabuvir wordt niet aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen tegen de nadelen (zie rubriek 4.4). Als sirolimus samen met Viekirax + dasabuvir wordt gebruikt, dien sirolimus 0,2 mg twee maal per week toe (elke 3 of 4 dagen op weeklijks dezelfde twee dagen). Sirolimus bloedconcentraties moeten elke 4 tot 7 dagen worden gecontroleerd totdat 3achtereenvolgende
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht: Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen	
						<p>dalwaarden stabiele sirolimusconcentraties tonen.</p> <p>Sirolimusdosering en of doseringsfrequentie moet indien nodig worden aangepast.</p> <p>Vijf dagen na voltooiing van de behandeling met Viekirax + dasabuvir moet de sirolimusdosering en doseringsfrequentie van vóór de behandeling met Viekirax worden hervat, samen met de routine controle van sirolimus bloedconcentraties.</p>	
<p>Tacrolimus 2 mg enkelvoudige dosis<sup>7</sup></p> <p>Mechanisme: Het effect op tacrolimus is te wijten aan CYP3A4-remming door ritonavir.</p>	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	<p>Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met Viekirax en dasabuvir wordt niet aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen tegen de nadelen (zie rubriek 4.4).</p> <p>Als tacrolimus met Viekirax en dasabuvir gelijktijdig wordt gebruikt, moet tacrolimus niet toegediend worden op de dag dat Viekirax en dasabuvir worden geïnitieerd. Op de dag na initiatie van Viekirax en dasabuvir, tacrolimus hervatten met een lagere dosis op basis van de tacrolimus bloedconcentraties. De aanbevolen dosis tacrolimus is 0,5 mg om de 7 dagen.</p> <p>Tacrolimus volbloedconcentraties moeten worden gecontroleerd bij aanvang en tijdens gelijktijdige toediening met</p>	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)		
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)		
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)		
	Viekirax zonder dasabuvir	↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)		
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
		↓ paritaprevir					



Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
						Viekirax en dasabuvir en de dosis en/of doseringsfrequentie moeten worden aangepast als dat nodig is. Bij voltooiing van de behandeling met Viekirax en dasabuvir, moet de geschikte dosis en doseringsfrequentie van tacrolimus afgeleid worden van de beoordeling van tacrolimus bloedconcentraties.
<b>GEÏNHALEERDE BÈTA-AGONISTEN</b>						
Salmeterol  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ salmeterol				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>INSULINESECRETAGOGEN</b>						
Repaglinide  Mechanisme: OATP1B1-remming door paritaprevir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ repaglinide				Voorzichtigheid wordt geboden en een dosisverlaging van repaglinide kan nodig zijn wanneer repaglinide wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.
<b>SPIERVERSLAPPERS</b>						
Carisoprodol 250 mg enkelvoudige dosis    Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir	Viekirax met dasabuvir	↓ carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	N.v.t.	Geen dosisaanpassingnodig voor carisoprodol; indien klinisch geïndiceerd dient een hogere dosis carisoprodol te worden gebruikt.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Cyclobenzaprine 5 mg enkelvoudige dosis  Mechanisme: vermindering is	Viekirax met dasabuvir	↓ cyclobenzaprine	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	N.v.t.	Geen dosisaanpassingnodig voor cyclobenzaprine; verhoog de dosis als dat klinisch
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-	1,00 (0,97-	1,01 (0,98-1,04)	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
mogelijk te wijten aan CYP1A2-inductie door ritonavir		r	1,04	1,03		geïndiceerd is.
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
<b>NARCOTISCHE ANALGETICA</b>						
Paracetamol (gegeven als vaste dosiscombinatie hydrocodon/paracetamol)  300 mg enkelvoudige dosis	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor paracetamol wanneer het wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Hydrocodon (gegeven als vaste dosiscombinatie hydrocodon/paracetamol)  5 mg enkelvoudige dosis  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrocodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	N.v.t.	Wanneer toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir moet een verlaging van de hydrocodon dosering met 50% en/of klinische controle overwogen worden.
		Aanpassingen voor dasabuvir en ombitasvir, paritaprevir zijn gelijk aan de bovenvermelde aanpassingen voor paracetamol.				
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
<b>OPIOÏDEN</b>						
Methadon 20-120 mg tweemaal daags <sup>8</sup>	Viekirax + dasabuvir	↔ R-methadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Geen dosisaanpassing nodig voor methadon en Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ S-methadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir /ombitasvir/dasabuvir (gebaseerd op de cross-study-vergelijking)				
	Viekirax zonder dasabuvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Buprenorfine/ naloxon 4-24 mg/1-6 mg eenmaal daags <sup>8</sup>  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir en	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfine	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Geen dosisaanpassing nodig voor buprenorfine/naloxon en Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↑ nor-buprenorfine	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen	
UGT-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	N.v.t.		
		↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (gebaseerd op de cross-study-vergelijking)					
	Viekirax zonder dasabuvir	↑ buprenorfine	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)		
		↑ nor-buprenorfine	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
		↔ naloxon					
		↔ ombitasvir/paritaprevir (gebaseerd op de cross-study-vergelijking)					
<b>FOSFODIËSTERASE-(PDE-5)-REMMERS</b>							
Sildenafil (wanneer gebruikt voor de behandeling van pulmonaire hypertensie)  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ sildenafil				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	
<b>PROTONPOMPREMMERS</b>							
Omeprazol 40 mg eenmaal daags  Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	N.v.t.	Indien klinisch geïndiceerd dient een hogere dosis omeprazol te worden gebruikt.	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)		
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)		
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)		
	Viekirax zonder dasabuvir	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	De mate van interactie was gelijk aan de mate van interactie die werd waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir					
Esomeprazol  Lansoprazol	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↓ esomeprazol, lansoprazol				Hogere doses esomeprazol,/lansoprazol kunnen nodig zijn als dat klinisch	

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir						geïndiceerd is.
<b>KALMERENDE MIDDELEN/SLAAPMIDDELEN</b>						
Zolpidem 5 mg enkelvoudige dosis	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor zolpidem.  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Alprazolam 0,5 mg enkelvoudige dosis  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	N.v.t.	Klinische monitoring van patiënten wordt aanbevolen. Op basis van de klinische respons kan een verlaging van de dosis alprazolam worden overwogen.  Geen dosisaanpassing nodig voor Viekirax met of zonder dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				
Oraal midazolam Triazolam  Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ midazolam of triazolam				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).  Indien parenteraal midazolam wordt toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir, dient nauwlettende klinische monitoring op respiratoire depressie en / of langdurige sedatie worden uitgeoefend en dient aanpassing van de dosering te worden overwogen.

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
Diazepam 2 mg enkelvoudige dosis  Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor diazepam: verhoog de dosis als dat klinisch geïndiceerd is.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	N.v.t.	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Er worden vergelijkbare effecten verwacht zoals zijn waargenomen met Viekirax + dasabuvir.				

#### SCHILDKLIERHORMONEN

Levothyroxine  Mechanisme: UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	Viekirax met of zonder dasabuvir	Niet onderzocht. Verwachting:  ↑ Levothyroxine				Klinische monitoring en dosisaanpassing kan vereist zijn voor levothyroxine.
---	----------------------------------	--	--	--	--	--

- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg eenmaal daags ('s avonds toegediend) zijn ook toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir. Het effect op de C<sub>max</sub> en de AUC van DAA's en lopinavir was gelijk aan het effect dat werd waargenomen wanneer lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags werd toegediend met Viekirax met of zonder dasabuvir.
- Rilpivirine werd ook 's avonds met voedsel toegediend en laat op de avond, 4 uur na de maaltijd met Viekirax + dasabuvir in twee andere armen van het onderzoek. Het effect op de blootstelling aan rilpivirine was gelijk aan het effect dat werd waargenomen wanneer rilpivirine 's ochtends met voedsel werd toegediend met Viekirax + dasabuvir (weergegeven in de tabel hierboven).
- Ciclosporine 100 mg alleen toegediend, 10 mg toegediend met Viekirax en 30 mg toegediend met Viekirax + dasabuvir. Dosis-genormaliseerde ciclosporineratio's blijken interactie te vertonen met Viekirax met of zonder dasabuvir.
- C<sub>12</sub>= concentratie bij 12 uren na een enkelvoudige dosis everolimus.
- Sirolimus 2 mg was alleen gedoseerd, 0,5 mg werd toegediend met Viekirax + dasabuvir. Dosis-genormaliseerde sirolimusratio's blijken interactie te vertonen met Viekirax + dasabuvir.
- C<sub>24</sub>= concentratie bij 24 uren na een enkelvoudige dosis ciclosporine, tacrolimus of sirolimus.
- Tacrolimus 2 mg werd alleen gedoseerd. 0,5 mg werd toegediend met Viekirax en de 2 mg-dosis werd toegediend met Viekirax + dasabuvir. Dosis-genormaliseerde tacrolimusratio's blijken interactie te vertonen met Viekirax met of zonder dasabuvir.
- Dosis-genormaliseerde parameters gerapporteerd voor methadon, buprenorfine en naloxon.

NB: De voor Viekirax en dasabuvir gebruikte doses waren: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, eenmaal daags en dasabuvir 400 mg tweemaal daags of 250 mg tweemaal daags. De dasabuvirblootstellingen verkregen met het 400 mg-

Geneesmiddel/mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>dal</sub>	Klinische opmerkingen
preparaat en de 250 mg-tablet zijn vergelijkbaar. Viekirax met of zonder dasabuvir werd in alle geneesmiddeleninteractieonderzoeken in meerdere doses toegediend behalve in de geneesmiddeleninteractieonderzoeken met carbamazepine, gemfibrozil, ketoconazol en sulfamethoxazol/trimethoprim.						

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bij gebruik Viekirax in combinatie met ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten. Significante teratogene en/of embryocide effecten zijn aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine werden blootgesteld; ribavirine is derhalve gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen en voor mannelijke partners van vrouwen die zwanger zijn. Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de productkenmerken voor ribavirine.

*Vrouwelijke patiënten:* Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen geen ribavirine gebruiken tenzij zij een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ribavirine en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Ethinyloestradiol is gecontra-indiceerd in combinatie met Viekirax (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners:* Tijdens behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na behandeling moeten mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken.

##### Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Viekirax bij zwangere vrouwen. Onderzoeken met ombitasvir en paritaprevir/ritonavir bij dieren hebben misvormingen aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Viekirax mag niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.

Indien ribavirine gelijktijdig met Viekirax wordt toegediend, zijn de contra-indicaties met betrekking tot het gebruik van ribavirine tijdens de zwangerschap van toepassing (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

## Borstvoeding

Het is niet bekend of paritaprevir/ritonavir of ombitasvir en hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat de werkzame stof en de metabolieten in de melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Vanwege het risico op bijwerkingen van het geneesmiddel voor zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Viekirax moet worden gestaakt, waarbij het belang van de behandeling voor de moeder in overweging moet worden genomen. Bij patiënten die gelijktijdig ribavirine gebruiken, dient ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine te worden geraadpleegd.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Viekirax op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Viekirax heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van vermoeidheid tijdens de behandeling met Viekirax in combinatie met dasabuvir en ribavirine (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij patiënten die Viekirax en dasabuvir kregen met ribavirine, waren de meest voorkomende bijwerkingen (meer dan 20% van de patiënten) vermoeidheid en misselijkheid. Het percentage patiënten dat definitief met de behandeling stopte als gevolg van bijwerkingen bedroeg 0,2% (5/2.044) en bij 4,8% (99/2.044) van de patiënten werd de dosis ribavirine verlaagd als gevolg van bijwerkingen.

#### Tabel met bijwerkingen

De samenvatting van het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gepoolde gegevens van klinische fase 2- en 3-onderzoeken bij patiënten die Viekirax en dasabuvir kregen met of zonder ribavirine. De meerderheid van de bijwerkingen in Tabel 3 betroffen bijwerkingen met ernstgraad 1 bij regimes die Viekirax en dasabuvir bevatten.

De bijwerkingen worden hierna genoemd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) of zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 3. Geneesmiddelbijwerkingen die zijn vastgesteld met Viekirax in combinatie met dasabuvir met en zonder ribavirine**

Frequentie	Viekirax + dasabuvir + ribavirine* N = 2.044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		
Vaak	Anemie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		
Frequentie niet bekend	Anafylactische reacties	Anafylactische reacties
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		
Soms	Dehydratie	
<i>Psychische stoornissen</i>		
Zeer vaak	Slapeloosheid	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak	Misselijkheid, Diarree	
Vaak	Braken	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Frequentie niet bekend	Leverdecompensatie en leverfalen	Leverdecompensatie en leverfalen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Jeuk	
Vaak		Jeuk
Zelden	Angio-oedeem	Angio-oedeem
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Zeer vaak	Asthenie	
	Vermoeidheid	

\*De gegevens omvatten alle met genotype 1 geïnfecteerde patiënten in fase 2- en 3-onderzoeken inclusief patiënten met cirrose.

NB: Voor afwijkende laboratoriumwaarden zie Tabel 4.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In vergelijking met patiënten zonder cirrose, was er bij patiënten met gecompenseerde cirrose een hoger percentage indirecte hyperbilirubinemie wanneer ribavirine onderdeel was van het regime.

#### *Afwijkende laboratoriumwaarden*

Veranderingen in geselecteerde laboratoriumparameters staan beschreven in Tabel 4. Om de presentatie eenvoudig te houden, staan de verschillende onderzoeken naast elkaar gerangschikt. Er mogen geen directe vergelijkingen worden gemaakt vanwege verschillen in onderzoeksopzet.



**Tabel 4. Afwijkende laboratoriumwaarden tijdens de behandeling**

Laboratoriumparameters	SAPPHIRE I en II	PEARL II, III en IV	TURQUOISE II (patiënten met cirrose)
	Viekirax en dasabuvir + ribavirine	Viekirax en dasabuvir	Viekirax en dasabuvir + ribavirine
	12 weken N = 770 n (%)	12 weken N = 509 n (%)	12 of 24 weken N = 380 n (%)
<b>ALAT</b>			
>5-20 × ULN* (Graad 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (Graad 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
<b>Hemoglobine</b>			
<100-80 g/l (graad 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (graad 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (graad 4)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Bilirubine totaal</b>			
>3-10 × ULN (graad 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (graad 4)	1/765 (0,1%)	0	0

\*ULN: Bovengrens van normaal op basis van laboratoriumtests

#### Verhoogde ALAT-serumwaarden

In een gepoolde analyse van klinische studies met Viekirax en dasabuvir met en zonder ribavirine, had 1% van de patiënten ALAT-serumwaarden van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) nadat met de behandeling was gestart. De incidentie van dergelijke verhoogde waarden was 26% bij vrouwen die gelijktijdig geneesmiddelen met ethinyloestradiol innamen. Om die reden zijn deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd in combinatie met Viekirax met of zonder dasabuvir. Er is geen incidentie van verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij andere soorten estrogene die algemeen gebruikt worden bij hormoonvervangings therapie (bijv. oestradiol en geconjugeerde estrogene). Verhoogde ALAT-waarden waren doorgaans asymptomatisch, deden zich over het algemeen voor gedurende de eerste 4 weken van de behandeling (gemiddeld 20 dagen, tussen 8-57 dagen) en de meeste verdwenen naarmate de behandeling voortduurde. Twee patiënten zijn met Viekirax en dasabuvir gestopt wegens verhoogde ALAT-waarden. Een van deze patiënten gebruikte ook ethinyloestradiol. Drie patiënten hebben de behandeling met Viekirax en dasabuvir onderbroken gedurende een periode van één tot zeven dagen. Een van deze patiënten gebruikte ook ethinyloestradiol. De meeste van deze verhoogde ALAT-waarden waren van voorbijgaande aard en werden beoordeeld als geneesmiddelengerelateerd. Verhoogde ALAT-waarden werden over het algemeen niet in verband gebracht met verhoogde waarden van bilirubine. Cirrose was geen risicofactor voor verhoogde ALAT-waarden (zie rubriek 4.4).

#### Verhoogde serum-bilirubinewaarden

Er zijn voorbijgaande stijgingen van het (voornamelijk indirecte) bilirubine in het serum waargenomen bij patiënten die Viekirax en dasabuvir met ribavirine kregen, gerelateerd aan de remming van de bilirubinetransporters OATP1B1/1B3 als gevolg van door paritaprevir en ribavirine geïnduceerde hemolyse. Stijgingen van het bilirubine traden op na het begin van de behandeling, met een piek in studieweek 1, waarna deze over het algemeen verdwenen naarmate de behandeling voortduurde. Verhoogde bilirubinewaarden gingen niet gepaard met stijgingen van aminotransferasewaarden. De frequentie van stijgingen van indirect bilirubine was lager bij patiënten die geen ribavirine kregen.

### *Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan*

Het algehele veiligheidsprofiel bij met HCV geïnficeerde transplantatiepatiënten die Viekirax en dasabuvir en ribavirine kregen toegediend (naast hun immunosuppressivum) was gelijk aan het veiligheidsprofiel bij patiënten die in klinische fase 3-onderzoeken met Viekirax en dasabuvir en ribavirine werden behandeld, ook al kwamen sommige bijwerkingen vaker voor. 10 patiënten (29,4%) hadden ten minste één postbaseline hemoglobinewaarde van minder dan 10 g/dl. 10 van de 34 patiënten (29,4%) veranderden de dosis ribavirine als gevolg van een hemoglobine-afname en 2,9% (1/34) heeft de behandeling met ribavirine onderbroken. Dosiswijzigingen van ribavirine hadden geen invloed op de SVR-percentages. 5 patiënten hadden erytropoëtine nodig, en al deze patiënten kregen ribavirine met een aanvangsdosis van 1000 tot 1200 mg per dag. Geen van de patiënten heeft een bloedtransfusie ondergaan.

### *Patiënten die gelijktijdig geïnficeerd waren met HIV/HCV*

Het algehele veiligheidsprofiel van patiënten die gelijktijdig geïnficeerd waren met HCV/HIV-1 was gelijk aan het veiligheidsprofiel bij patiënten die alleen met HCV waren geïnficeerd. Er zijn voorbijgaande stijgingen van het totale bilirubinegehalte  $>3 \times \text{ULN}$  (meestal indirect) waargenomen bij 17 patiënten (27,0%); 15 van deze patiënten kregen atazanavir. Bij geen van de patiënten ging de hyperbilirubinemie gepaard met gelijktijdige stijgingen van aminotransferasewaarden.

### *GT1-geïnficeerde patiënten met of zonder cirrose met ernstige nierinsufficiëntie of eindstadium nierfalen (ESRD)*

Viekirax en dasabuvir met of zonder ribavirine werden beoordeeld bij 68 patiënten met een genotype 1-infectie met of zonder cirrose die ernstige nierinsufficiëntie of ESRD hebben (zie rubriek 5.1). Het totale veiligheidsprofiel bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was vergelijkbaar met die van patiënten zonder ernstige nierinsufficiëntie in eerdere fase 3-studies. Een groter deel van de patiënten had echter behandeling nodig door ribavirine-geassocieerde afname in serumhemoglobine. De gemiddelde baseline van de hemoglobinewaarde was 12,1 g/dl en de gemiddelde daling van hemoglobine aan het einde van de behandeling voor patiënten die RBV namen was 1,2 g/dl. Negenendertig van de 50 patiënten die ribavirine kregen, moesten de behandeling met ribavirine onderbreken, en 11 van deze patiënten werden ook behandeld met erytropoëtine. Vier patiënten hadden een hemoglobinewaarde  $<8 \text{ g/dl}$ . Twee patiënten kregen een bloedtransfusie. Bijwerkingen van bloedarmoede werden niet gezien bij de 18 GT1b-geïnficeerde patiënten die geen ribavirine kregen. Viekirax met of zonder dasabuvir werd ook geëvalueerd zonder ribavirine bij 18 GT1a- en GT4-geïnficeerde patiënten; bij deze patiënten werden geen bijwerkingen van bloedarmoede waargenomen.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van Viekirax bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

De hoogst gedocumenteerde enkelvoudige dosis die aan gezonde vrijwilligers is toegediend was 400 mg voor paritaprevir (met 100 mg ritonavir), 200 mg voor ritonavir (met 100 mg paritaprevir) en 350 mg voor ombitasvir. Er werden geen onderzoekserelateerde bijwerkingen met paritaprevir, ritonavir of ombitasvir

waargenomen. Er zijn voorbijgaande stijgingen van het indirecte bilirubine waargenomen bij de hoogste doses paritaprevir/ritonavir. In geval van een overdosis wordt aangeraden de patiënt in de gaten te houden om te kijken of zich klachten of symptomen van bijwerkingen of effecten voordoen en dient er onmiddellijk een passende symptomatische behandeling in gang te worden gezet.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; direct werkende antivirale middelen, ATC-code: J05AP53

#### Werkingsmechanisme

Viekirax, indien gelijktijdig gebruikt met dasabuvir, combineert drie direct werkende antivirale geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen en niet-overlappende resistentieprofielen om het HCV in meerdere fases van de virale levenscyclus te kunnen bestrijden. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van dasabuvir voor de farmacologische eigenschappen daarvan.

#### *Ritonavir*

Ritonavir is niet actief tegen HCV. Ritonavir is een CYP3A-remmer die de systemische blootstelling aan het CYP3A-substraat paritaprevir verhoogt.

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir is een remmer van HCV NS5A dat van essentieel belang is voor de virale replicatie.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir is een remmer van HCV NS3/4A-protease dat noodzakelijk is voor de proteolytische splitsing van het HCV-gecodeerde polyproteïne (in rijpe vormen van de NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A-, en NS5B-proteïnen) en is van essentieel belang voor de virale replicatie.

#### Activiteit in celkweek- en/of biochemische studies

#### *Ombitasvir*

De EC<sub>50</sub> van ombitasvir tegen genotype 1a-H77- en 1b-Con1-stammen in HCV-repliconcelkweektests bedroeg respectievelijk 14,1 en 5 pM. De activiteit van ombitasvir werd 11 tot 13 maal verzwakt in de aanwezigheid van 40% humaan plasma. De gemiddelde EC<sub>50</sub> van ombitasvir tegen replicons die NS5A bevatten van een panel niet eerder behandelde genotype 1a- en 1b-isolaten bedroeg in de HCV-repliconcelkweektest respectievelijk 0,66 pM (bereik 0,35 tot 0,88 pM; n=11) en 1,0 pM (bereik 0,74 tot 1,5 pM; n=11). Ombitasvir heeft EC<sub>50</sub>-waarden van 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 en 366 pM tegen replicon-cellijnen die zijn opgebouwd uit NS5A van enkelvoudige isolaten die respectievelijk genotypes 2a, 2b, 3a, 4a, 5a en 6a vertegenwoordigen.

#### *Paritaprevir*

De EC<sub>50</sub> van paritaprevir tegen genotype 1a-H77- en 1b-Con1-stammen in HCV-repliconcelkweektests bedroeg respectievelijk 1,0 en 0,21 nM. De activiteit van paritaprevir werd 24 tot 27 maal verzwakt in de aanwezigheid van 40% humaan plasma. De gemiddelde EC<sub>50</sub> van paritaprevir tegen replicons die NS3 bevatten van een panel niet eerder behandelde genotype 1a- en 1b-isolaten bedroeg in de HCV-repliconcelkweektest respectievelijk 0,86 nM (bereik 0,43 tot 1,87 nM; n=11) en 0,06 nM (bereik 0,03 tot 0,09 nM; n=9). Paritaprevir had een EC<sub>50</sub>-waarde van 5,3 nM tegen de 2a-JFH-1 replicon-cel lijn, en EC<sub>50</sub>-waarden van 19; 0,09 en 0,68 nM tegen replicon-cellijnen die NS3 bevatten uit een enkelvoudig isolaat van respectievelijk genotype 3a, 4a en 6a.

Ritonavir vertoonde geen direct antiviraal effect op de replicatie van subgenomische HCV-replicons, en de aanwezigheid van ritonavir had geen invloed op de *in vitro* antivirale activiteit van paritaprevir.

## Resistentie

### *In celkweken*

#### Genotype 1

Resistentie tegen paritaprevir en ombitasvir of resistentie die is veroorzaakt door varianten in respectievelijk NS3 en NS5A, geselecteerd in een celkweek of geïdentificeerd in klinische fase 2b- en 3-onderzoeken, werden fenotypisch getypeerd in cellen die het juiste genotype 1a- of 1b-replicons bevatten.

Bij genotype 1a verlaagden de substituties F43L, R155K, A156T en D168A/H/V/Y in HCV NS3 de gevoeligheid voor paritaprevir. Bij het genotype 1a-replicon nam de activiteit van paritaprevir af met een factor 20, 37 en 17 door respectievelijk de substituties F43L, R155K en A156T. De activiteit van paritaprevir werd met een factor 96 verlaagd door D168V, en met een factor 50 tot 219 door elk van de andere D168-substituties. De enkelvoudige substituties V36A/M, V55I, Y56H, Q80K of E357K hadden geen significant effect (minder dan of gelijk aan een factor 3) op de activiteit van paritaprevir bij genotype 1a. Dubbele varianten waaronder combinaties van V36LM, F43L, Y56H, Q80K of E357K met R155K of met een D168-substitutie verlaagden de activiteit van paritaprevir nog eens met een factor 2 tot 3 in vergelijking met de enkelvoudige R155K- of D168-substitutie. Bij het genotype 1b-replicon, nam de activiteit van paritaprevir af met een factor 76 en 159 en 337 door respectievelijk D168A, D168H, D168V en D168Y. Y56H alleen kon niet worden beoordeeld vanwege een slechte replicatiecapaciteit. De combinatie Y56H en D168A/V/Y verlaagde de activiteit van paritaprevir echter met een factor 700 tot 4118.

In genotype 1a verlaagden de substituties M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N en M28V + Q30R in HCV NS5A de gevoeligheid voor ombitasvir. Bij het genotype 1a-replicon werd de activiteit van ombitasvir met een factor 896, 58 en 243 verlaagd tegen respectievelijk de M28T/V- en H58D-substituties, en met een factor 1326, 800, 155 en met een factor 1675 tot 66740 door respectievelijk de Q30E/R-, L31V- en Y93C/H/N-substituties. Y93H, Y93N of M28V in combinatie met Q30R verlaagde de activiteit van ombitasvir meer dan 42.802-voudig. Bij genotype 1b verlaagden L28T- en L31F/V-substituties evenals Y93H alleen of in combinatie met L28M, R30Q, L31F/M/V of P58S in HCV NS5A de gevoeligheid voor ombitasvir. Bij het genotype 1b-replicon, werd de activiteit van ombitasvir met minder dan een factor 10 verlaagd door varianten op aminozuurposities 30 en 31. De activiteit van ombitasvir werd met een factor 661, 77, 284 en 142 verlaagd tegen respectievelijk de genotype 1b-substituties L28T, Y93H, R30Q in combinatie met Y93H en L31M in combinatie met Y93H. Alle andere dubbele substituties van Y93H in combinatie met substituties op posities 28, 31 of 58 verlaagden de activiteit van ombitasvir met meer dan een factor 400.

#### Genotype 4

Bij genotype 4a is de resistentie tegen paritaprevir of ombitasvir door varianten in respectievelijk NS3 of NS5A, geselecteerd in een celkweek, fenotypisch getypeerd. De substituties R155C, A156T/V en D168H/V in HCV NS3 verminderden de gevoeligheid voor paritaprevir met een factor 40 tot 323. De substitutie L28V in HCV NS5A verminderde de gevoeligheid voor ombitasvir met een factor 21.

#### *Effect van HCV-substituties/polymorfismen bij aanvang van de behandeling op het behandelresultaat*

Er werd een gepoolde analyse uitgevoerd van patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 die in de klinische fase 2b- en 3-onderzoeken met ombitasvir, paritaprevir en dasabuvir (een non-nucleosideremmer

van NS5B) met of zonder ribavirine waren behandeld om te onderzoeken of er een verband bestond tussen NS3/4A-, NS5A- of NS5B-substituties/polymorfismen bij aanvang van de behandeling en het resultaat van de behandeling bij deze aanbevolen regimes.

In de meer dan 500 genotype 1a-baseline-monsters in deze analyse, waren de frequentst waargenomen met resistentie gepaard gaande varianten: M28V (7,4%) in NS5A en S556G (2,9%) in NS5B. Q80K, hoewel een zeer prevalent polymorfisme in NS3 (41,2% van de monsters), veroorzaakt minimale resistentie tegen paritaprevir. Met resistentie gepaard gaande varianten op aminozuurposities R155 en D168 in NS3 werden bij aanvang zelden waargenomen (minder dan 1%). In de meer dan 200 genotype 1b-baseline-monsters in deze analyse, waren de frequentst waargenomen met resistentie gepaard gaande varianten: Y93H (7,5%) in NS5A, en C316N (17,0%) en S556G (15%) in NS5B. Gezien de lage percentages virologisch falen die bij de aanbevolen behandelregimes voor met HCV-genotype 1a en 1b geïnfecteerde patiënten werden waargenomen, lijkt de aanwezigheid van varianten bij aanvang weinig invloed te hebben op het bereiken van een aanhoudende virale respons (SVR).

#### *In klinisch onderzoek*

Van de 2.510 met HCV-genotype 1 geïnfecteerde patiënten in de klinische fase 2b- en 3-onderzoeken die (gedurende 8, 12 of 24 weken) werden behandeld met regimes die ombitasvir, paritaprevir en dasabuvir met of zonder ribavirine bevatten, was er bij in totaal 74 patiënten (3%) sprake van virologisch falen (het betrof hoofdzakelijk recidieven na de behandeling). Tijdens de behandeling ontstane varianten en de prevalentie daarvan bij de populaties met virologisch falen worden getoond in Tabel 5. Van de 67 met genotype 1a geïnfecteerde patiënten werden bij 50 patiënten NS3-varianten waargenomen, bij 46 patiënten NS5A-varianten en bij 37 patiënten NS5B-varianten. Bij 30 patiënten was sprake van tijdens de behandeling ontstane varianten in alle drie de doelwitten van het geneesmiddel. Van de 7 met genotype 1b geïnfecteerde patiënten werden bij 4 patiënten tijdens de behandeling ontstane varianten in NS3 waargenomen, bij 2 patiënten in NS5A en bij 1 patiënt in zowel NS3 als NS5A. Geen van de met genotype 1b geïnfecteerde patiënten had tijdens de behandeling ontstane varianten in alle drie de doelwitten van het geneesmiddel.

**Tabel 5. Tijdens de behandeling ontstane aminozuursubstituties in de gepoolde analyse van Viekirax en dasabuvir, met en zonder RBV-regimes in klinische fase 2b- en fase 3-onderzoeken (N=2.510)**

Doel	Ontstane aminozuursubstituties <sup>a</sup>	Genotype 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Genotype 1b N=7 % (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>e</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%	--

- Waargenomen bij ten minste twee patiënten van hetzelfde subtype.
- N=66 voor het NS5B-doelwit.
- Er werden substituties waargenomen in combinatie met andere ontstane substituties op NS3-positie R155 of D168.
- Waargenomen in combinatie bij met genotype 1b geïnfecteerde patiënten.
- Waargenomen in combinatie bij 6% (4/67) van de patiënten.

NB: De volgende varianten waren geselecteerd in de celkweek maar traden tijdens de behandeling niet op: NS3-varianten A156T bij genotype 1a, en R155Q en D168H bij genotype 1b; NS5A-varianten Y93C/H bij genotype 1a, en L31F/V of Y93H in combinatie met L28M, L31F/V of P58S bij genotype 1b; en NS5B-varianten Y448H bij genotype 1a, en M414T en Y448H bij genotype 1b.

#### Persistentie van met resistentie gepaard gaande substituties

De persistentie van met resistentie voor paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir gepaard gaande aminozuursubstituties in respectievelijk NS3, NS5A en NS5B, is onderzocht in fase 2b-studies bij met genotype 1a geïnfecteerde patiënten. De tijdens de behandeling met paritaprevir ontstane varianten, zijnde V36A/M, R155K of D168V werden waargenomen in NS3 bij 47 patiënten. De tijdens de behandeling met ombitasvir ontstane varianten, zijnde M28T, M28V of Q30R in NS5A werden waargenomen bij 32 patiënten. De tijdens de behandeling met dasabuvir ontstane varianten, zijnde M414T, G554S, S556G, G558R of D559G/N in NS5B werden waargenomen bij 34 patiënten.

NS3-varianten V36A/M en R155K, en NS5B-varianten M414T en S556G waren nog steeds detecteerbaar in Week 48 na de behandeling, terwijl NS3-variant D168V en alle andere NS5B-varianten niet werden waargenomen in Week 48 na de behandeling. Alle tijdens de behandeling ontstane varianten in NS5A waren nog steeds detecteerbaar in Week 48 na de behandeling. Vanwege hoge SVR-percentages bij genotype 1b, konden er voor dit genotype geen trends worden vastgesteld in de persistentie van de tijdens de behandeling ontstane varianten.

Het niet detecteren van virus dat een met resistentie gepaard gaande substitutie bevat, betekent niet dat het resistente virus niet langer in klinisch significante mate aanwezig is. Onbekend is wat het klinische

langetermijneffect op toekomstige behandelingen is van het ontstaan of de persistentie van virus met substituties met resistentie tegen Viekirax en dasabuvir.

### Kruisresistentie

Verwacht wordt dat er per klasse sprake is van kruisresistentie bij NS5A-remmers, NS3/4A-proteaseremmers en NS5B-non-nucleosideremmers. Het effect van voorafgaande behandeling met ombitasvir, paritaprevir of dasabuvir op de werkzaamheid van andere NS5A-remmers, NS3/4A-proteaseremmers of NS5B-remmers is niet onderzocht.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Klinische studies bij patiënten met een hepatitis C-infectie genotype 1*

De werkzaamheid en veiligheid van Viekirax in combinatie met dasabuvir met en zonder ribavirine werd geëvalueerd in acht klinische fase 3-onderzoeken, waaronder twee onderzoeken die zich uitsluitend richtten op patiënten met cirrose (Child-Pugh A), bij meer dan 2.360 patiënten met een chronische hepatitis C-infectie genotype 1, zoals weergegeven in Tabel 6.

**Tabel 6. Wereldwijde, multicentrische fase 3-studies uitgevoerd met Viekirax en dasabuvir met of zonder ribavirine (RBV).**

Onderzoek	Aantal behandelde patiënten	HCV-genotype (GT)	Samenvatting studieopzet
<b>Niet eerder behandeld, zonder cirrose</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Viekirax en dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Viekirax en dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax en dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Viekirax en dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax en dasabuvir
GARNET (open-label)	166	GT1b	Viekirax en dasabuvir (8 weken)
<b>Eerder behandeld met peginterferon+ribavirine, zonder cirrose</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Viekirax en dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (open-label)	179	GT1b	Arm A: Viekirax en dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax en dasabuvir
<b>Nog niet eerder behandeld en eerder behandeld met peginterferon+ribavirine, met gecompenseerde cirrose</b>			
TURQUOISE II (open-label)	380	GT1	Arm A: Viekirax en dasabuvir + RBV (12 weken) Arm B: Viekirax en dasabuvir + RBV (24 weken)
TURQUOISE III (open-label)	60	GT1b	Viekirax en dasabuvir (12 weken)

De dosis Viekirax bedroeg in alle acht studies 25 mg/150 mg/100 mg eenmaal daags en de dosis dasabuvir was 250 mg tweemaal daags. Voor patiënten die ribavirine kregen, was de dosis ribavirine 1000 mg per dag voor patiënten met een gewicht onder de 75 kg en 1200 mg per dag voor patiënten met een gewicht van 75 kg of meer.

De aanhoudende virale respons (SVR) was het primaire eindpunt om het HCV-genezingspercentage te meten in de fase 3-studies en werd gedefinieerd als een niet-kwantificeerbaar of ondetecteerbaar HCV RNA op 12 weken na het einde van de behandeling (SVR12). De behandelduur stond in elke studie vast en was niet afhankelijk van de HCV RNA-niveaus van de patiënten (geen responsafhankelijk algoritme). De HCV RNA-concentraties in het plasma werden tijdens de klinische onderzoeken gemeten met de COBAS TaqMan HCV-test (versie 2.0), voor gebruik met het High Pure System (behalve GARNET waarbij gebruik werd gemaakt van COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0). De High Pure System test had een onderste bepalingsgrens (lower limit of quantification, LLOQ) van 25 IU per ml en de AmpliPrep analyse had een LLOQ van 15 IU per ml.

*Klinische onderzoeken bij nog niet eerder behandelde volwassenen*

SAPPHIRE-I – genotype 1, nog niet eerder behandeld, zonder cirrose

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerd  
 Behandeling: Viekirax en dasabuvir met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken

De behandelde patiënten (N=631) hadden een mediane leeftijd van 52 jaar (spreiding: 18 tot 70); 54,5% was man; 5,4% was zwart; 15,2% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 79,1% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 15,4% had portale fibrose (F2) en 8,7% had 'brugvormende' fibrose (F3); 67,7% had een HCV-infectie genotype 1a; 32,3% had een HCV-infectie genotype 1b.

**Tabel 7. SVR12 voor met genotype 1-geïnfecteerde niet eerder behandelde patiënten in SAPPHIRE-I**

Behandelresultaat	Viekirax en dasabuvir met RBV gedurende 12 weken		
	n/N	%	95%-BI
<b>SVR12 totaal</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>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>			
On-treatment VF <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Recidief	7/463	1,5	
Overige <sup>b</sup>	9/473	1,9	

BI = betrouwbaarheidsinterval VF = virologisch falen

- Bevestigd HCV  $\geq$  25 IU/ml na HCV RNA  $<$  25 IU/ml gedurende de behandeling, bevestigde stijging van de HCV RNA-concentratie vanuit nadir met  $1 \log^{10}$  IU/ml of een HCV RNA van aanhoudend  $\geq$  25 IU/ml na ten minste 6 weken behandeling.
- Overige omvat vroegtijdige stopzetting van de behandeling welke niet te wijten is aan virologisch falen en missende HCV RNA-waarden in het SVR12-window.

Geen enkele patiënt met een HCV-infectie genotype 1b ervoer on-treatment virologisch falen en één patiënt met HCV-infectie genotype 1b kreeg een recidief.

PEARL-III – genotype 1b, nog niet eerder behandeld, zonder cirrose

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, dubbelblind, regime-gecontroleerd  
 Behandeling: Viekirax en dasabuvir zonder ribavirine of met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken



De behandelde patiënten (N=419) hadden een mediane leeftijd van 50 jaar (spreiding: 19 tot 70); 45,8% was man; 4,8% was zwart; 9,3% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 73,3% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 20,3% had portale fibrose (F2) en 10,0% had 'brugvormende' fibrose (F3).

**Tabel 8. SVR12 voor met genotype 1b geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten in PEARL III**

Behandelresultaat	Viekirax en dasabuvir + RBV gedurende 12 weken					
	Met RBV			Zonder RBV		
	n/N	%	95%-BI	n/N	%	95%-BI
<b>SVR12 totaal</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	20 9/209	100	98,2, 100,0
<b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>						
On-treatment VF	1/210	0,5		0/209	0	
Recidief	0/210	0		0/209	0	
Overige	0/210	0		0/209	0	

*PEARL-IV – genotype 1a, nog niet eerder behandeld, zonder cirrose*

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, dubbelblind, regime-gecontroleerd  
 Behandeling: Viekirax en dasabuvir zonder ribavirine of met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken

De behandelde patiënten (N=305) hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding: 19 tot 70); 65,2% was man; 11,8% was zwart; 20,7% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 86,6% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 18,4% had portale fibrose (F2) en 17,7% had 'brugvormende' fibrose (F3).

**Tabel 9. SVR12 voor met genotype 1a geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten in PEARL IV**

Behandelresultaat	Viekirax en dasabuvir gedurende 12 weken					
	Met RBV			Zonder RBV		
	n/N	%	95%-BI	n/N	%	95%-BI
<b>SVR12 totaal</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>						
On-treatment VF	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidief	1/98	1,0		10/194	5,2	
Overige	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – genotype 1b, niet eerder behandeld zonder cirrose

Opzet: open-label, één arm, wereldwijd multicenter  
Behandeling: Viekirax en dasabuvir gedurende 8 weken

De behandelde patiënten (N=166) hadden een mediane leeftijd van 53 jaar (spreiding: 22 tot 82); 56,6% was vrouw; 3,0% was Aziatisch; 0,6% was zwart; 7,2% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 6.000.000 IU per ml; 9% had gevorderde fibrose (F3) en 98,2% had HCV genotype 1b-infectie (één patiënt was tegelijkertijd geïnfecteerd met de HCV genotypes 1a, 1d en 6).

**Tabel 10. SVR12 voor met genotype 1b-geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten zonder cirrose**

	<b>Viekirax en dasabuvir gedurende 8 weken n/N (%)</b>
SVR <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
95%-BI <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. Berekend door gebruik te maken van de normale benadering van de binomiale verdeling

b. 1 patiënt stopte als gevolg van therapieontrouw

c. Recidieven bij 2/15 patiënten (bevestigd HCV RNA  $\geq$  15 IU/ml na de behandeling voor of in het SVR12-window bij patiënten die ten minste 51 dagen zijn behandeld en die bij de laatste observatie een HCV RNA < 15 IU/ml hadden.

*Klinische studies met volwassenen die eerder behandeld waren met peginterferon+ribavirine*

SAPPHIRE-II – genotype 1, reeds eerder behandeld met pegIFN+RBV, zonder cirrose

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerd  
Behandeling: Viekirax en dasabuvir met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken

De behandelde patiënten (N=394) hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding: 19 tot 71); 49,0% had geen respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 21,8% had een partiële respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV en 29,2% had een recidief gehad na eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 57,6% was man; 8,1% was zwart; 20,6% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 87,1% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 17,8% had portale fibrose (F2) en 14,5% had 'brugvormende' fibrose (F3); 58,4% had een HCV-infectie genotype 1a; 41,4% had een HCV-infectie genotype 1b.

**Tabel 11. SVR12 voor met genotype 1-geïnfecteerde, reeds eerder met peginterferon+ribavirine behandelde patiënten in SAPHIRE-II**

<b>Behandelresultaat</b>	<b>Viekirax en dasabuvir met RBV gedurende 12 weken</b>		
	<b>n/N</b>	<b>%</b>	<b>95%-BI</b>
<b>SVR12 totaal</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV-genotype 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Eerdere afwezigheid van respons op pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Eerdere partiële respons op pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Eerder recidief na behandeling met pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV-genotype 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Eerdere afwezigheid van respons op pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Eerdere partiële respons op pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Eerder recidief na behandeling met pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>			
On-treatment VF	0/297	0	
Recidief	7/293	2,4	
Overige	4/297	1,3	

Geen enkele patiënt met een HCV-infectie genotype 1b ervoer on-treatment virologisch falen en twee patiënten met HCV-infectie genotype 1b kregen een recidief.

*PEARL-II – genotype 1b, reeds eerder behandeld met pegIFN+RBV, zonder cirrose*

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, open-label  
 Behandeling: Viekirax en dasabuvir zonder ribavirine of met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken.

De behandelde patiënten (N=179) hadden een mediane leeftijd van 57 jaar (spreiding: 26 tot 70); 35,2% had geen respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 28,5% had een partiële respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV en 36,3% had een recidief gehad na eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 54,2% was man; 3,9% was zwart; 12,8% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 87,7% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 17,9% had portale fibrose (F2) en 14,0% had 'brugvormende' fibrose (F3).

**Tabel 12. SVR12 voor met genotype 1b geïnfecteerde, eerder met peginterferon+ribavirine behandelde patiënten in PEARL II**

Behandelresultaat	Viekirax en dasabuvir gedurende 12 weken					
	Met RBV			Zonder RBV		
	n/N	%	95%-BI	n/N	%	95%-BI
<b>SVR12 totaal</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Eerdere afwezigheid van respons op pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Eerdere partiële respons op pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Eerder recidief na behandeling met pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>						
On-treatment VF	0/88	0		0/91	0	
Recidief	0/88	0		0/91	0	
Overige	2/88	2,3		0/91	0	

*Klinische studie bij patiënten met gecompenseerde cirrose*

*TURQUOISE-II – genotype 1, niet eerder behandelde of eerder met pegIFN+RBV behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose*

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, open-label

Behandeling: Viekirax en dasabuvir met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 of 24 weken

De behandelde patiënten (N=380) hadden een mediane leeftijd van 58 jaar (spreiding: 21 tot 71); 42,1% was niet eerder behandeld, 36,1% had geen respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 8,2% had een partiële respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV en 13,7% had een recidief gehad na eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 70,3% was man; 3,2% was zwart; 14,7% had trombocytentellingen van minder dan  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7% had een albuminespiegel van minder dan 40 g/l; 86,1% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 24,7% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 68,7% had een HCV-infectie genotype 1a; 31,3% had een HCV-infectie genotype 1b.

**Tabel 13. SVR12 voor met genotype 1 geïnfecteerde patiënten met gecompenseerde cirrose die niet eerder waren behandeld of een eerdere behandeling met pegIFN/RBV hadden gekregen**

Behandelresultaat	Viekirax en dasabuvir met RBV					
	12 weken			24 weken		
	n/N	%	BI <sup>a</sup>	n/N	%	BI <sup>a</sup>
<b>SVR12 totaal</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
Niet eerder behandeld	59/64	92,2		53/56	94,6	
Eerdere afwezigheid van respons op pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Eerdere partiële respons op pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Eerder recidief na pegIFN/RBV	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
Niet eerder behandeld	22/22	100		18/18	100	
Eerdere afwezigheid van respons op pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Eerdere partiële respons op pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Eerder recidief na pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>						
On-treatment VF	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidief	12/203	5,9		1/164	0,6	
Overige	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Er worden 97,5%-betrouwbaarheidsintervallen gebruikt voor de primaire werkzaamheidseindpunten (totaal SVR12-percentage); er worden 95%-betrouwbaarheidsintervallen gebruikt voor de secundaire werkzaamheidseindpunten (SVR12-percentages bij met HCV-genotype 1a en 1b geïnfecteerde patiënten).

De recidiefpercentages bij patiënten met een genotype 1a-infectie met cirrose ten opzichte van de baseline-laboratoriumwaarden staan weergegeven in Tabel 14.

**Tabel 14. TURQUOISE-II: recidiefpercentages ten opzichte van de baseline-laboratoriumwaarden na 12 en 24 weken behandeling bij patiënten met een genotype 1a-infectie en gecompenseerde cirrose.**

	Viekirax en dasabuvir met RBV Arm van 12 weken	Viekirax en dasabuvir met RBV Arm van 24 weken
Aantal patiënten met respons aan het einde van de behandeling	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocytentellingen $\geq 90 \times 10^9/l$ , EN albumine $\geq 35$ g/l voorafgaand aan de behandeling		
JA (voor alle drie de bovengenoemde parameters)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nee (voor een of meerdere van de bovengenoemde parameters)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = serumalfa-foetoproteïneconcentratie		

Bij patiënten die op alle drie de gebieden gunstige baseline-laboratoriumwaarden hadden (AFP < 20 ng/ml, trombocytentellingen  $\geq 90 \times 10^9/l$ , EN albumine  $\geq 35$  g/l) waren de recidiefpercentages vergelijkbaar, ongeacht of de patiënten 12 of 24 weken waren behandeld.

TURQUOISE-III: niet eerder behandelde of eerder met pegIFN+RBV behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose

Opzet: wereldwijd, multicenter, open-label  
 Behandeling: Viekirax en dasabuvir zonder ribavirine gedurende 12 weken

60 patiënten werden gerandomiseerd en behandeld, en 60/60 (100%) bereikten SVR12. De voornaamste kenmerken worden hieronder weergegeven.

**Tabel 15. Voornaamste demografische gegevens in TURQUOISE-III**

<b>Kenmerken</b>	<b>N = 60</b>
Mediane leeftijd (bereik) in jaren	60,5 (26-78)
Mannelijk geslacht, n (%)	37 (61)
Voorgaande HCV-behandeling:	
niet eerder behandeld, n (%)	27 (45)
pegIFN + RBV, n (%)	33 (55)
Mediane baseline albumine, g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Mediane aantal bloedplaatjes ( $\times 10^9/l$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

Gepoolde analyses van klinische studies

*Duurzaamheid van de respons*

Over het geheel genomen hadden 660 patiënten in klinische fase 2- en 3-onderzoeken HCV RNA-resultaten voor zowel de SVR12- als de SVR24-tijdstippen. Bij deze patiënten was de positief voorspellende waarde van SVR12 op SVR24 99,8%.

*Gepoolde werkzaamheidsanalyse*

In klinische fase 3-onderzoeken kregen 1075 patiënten met een HCV-infectie genotype 1 (waaronder 181 met gecompenseerde cirrose) het aanbevolen regime (zie rubriek 4.2). In Tabel 16 staan de SVR-percentages voor deze patiënten.

Bij patiënten die het aanbevolen regime kregen, bereikte 97% een totale SVR (waarbij 181 patiënten met gecompenseerde cirrose 97% SVR bereikte), terwijl 0,5% te maken kreeg met een virologische doorbraak en 1,2% een recidief na de behandeling kreeg.

**Tabel 16. SVR12-percentages voor aanbevolen behandelregimes per patiëntenpopulatie**

Duur van de behandeling	HCV-genotype 1b Viekirax en dasabuvir		HCV-genotype 1a Viekirax en dasabuvir met RBV	
	Zonder cirrose	Met gecompenseerde cirrose	Zonder cirrose	Met gecompenseerde cirrose
	12 weken	12 weken	12 weken	24 weken
Niet eerder behandeld	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Eerder behandeld met pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Eerder recidief	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Eerdere partiële respons	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Eerder geen respons	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Overig pegIFN/RBV-falen	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>TOTAAL</b>	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Overige types van pegIFN/RBV-falen zijn: minder goed gedocumenteerde non-respons, recidief/doorbraak of ander pegIFN-falen.

Viekirax zonder ribavirine en zonder dasabuvir is ook onderzocht bij patiënten met een genotype 1b-infectie in de fase 2-onderzoeken M13-393 (PEARL-I) en M12-536. PEARL I werd in de VS en Europa uitgevoerd, M12-536 in Japan. De onderzochte reeds eerder behandelde patiënten waren hoofdzakelijk patiënten die eerder geen respons hadden gehad op pegIFN/RBV. De doses ombitasvir, paritaprevir, ritonavir bedroegen 25 mg, 150 mg en 100 mg eenmaal daags in PEARL-I, terwijl de dosis paritaprevir 100 mg of 150 mg bedroeg in M12-536. De behandelduur was 12 weken voor niet eerder behandelde patiënten, 12-24 weken voor eerder behandelde patiënten en 24 weken voor patiënten met cirrose. In totaal bereikten 107 van de 113 patiënten zonder cirrose en 147 van de 155 patiënten met cirrose SVR12 na 12-24 weken behandeling.

Viekirax met ribavirine en zonder ribavirine is in fase 2-studie M11-652 (AVIATOR) onderzocht gedurende 12 weken bij niet eerder behandelde en reeds eerder behandelde non-cirrotische patiënten met een genotype 1-infectie. De dosis paritaprevir was 100 mg en 200 mg en de dosis ombitasvir was 25 mg. Ribavirine werd gedoseerd op basis van gewicht (1000 mg – 1200 mg per dag). In totaal bereikte 72 van de 79 niet eerder behandelde patiënten (45 van de 52 GT1a en 27 van de 27 GT1b) en 40 van de 45 reeds eerder behandelde patiënten (21 van de 26 GT1a en 19 van de 19 GT1b) SVR12 na een behandelduur van 12 weken.

#### *Effect van dosisaanpassingen van ribavirine op de kans op SVR*

In klinische fase 3-onderzoeken waren er voor 91,5% van de patiënten tijdens de behandeling geen dosisaanpassingen ribavirine nodig. Bij de 8,5% van de patiënten waarbij de dosis ribavirine moest worden aangepast, was het SVR-percentage (98,5%) vergelijkbaar met dat van de patiënten die hun startdosis ribavirine gedurende de behandeling konden handhaven.

TURQUOISE-I: niet eerder behandelde of eerder met pegIFN+RBV behandelde patiënten met HCV GT1- of GT4/HIV-1-co-infectie, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, open-label

Behandeling: Viekirax met of zonder dasabuvir gelijktijdig toegediend met of zonder op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 of 24 weken

Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HCV/HIV-1. Patiënten met een HCV GT1 of GT4/HIV-1 co-infectie kregen een stabiel regime van HIV-1 antiretrovirale therapie (ART) met ritonavir versterkte atazanavir, raltegravir, dolutegravir (alleen Deel 2), of darunavir (alleen Deel 1b en Deel 2 GT4), gelijktijdig toegediend met een backbone van tenofovir plus emtricitabine of lamivudine.

Deel 1 van de studie was een fase 2-pilot cohort bestaande uit 2 delen: Deel 1a (63 patiënten) en Deel 1b (22 patiënten). Deel 2 was een fase 3-cohort bestaande uit 233 patiënten.

Alle patiënten uit Deel 1a kregen Viekirax en dasabuvir met ribavirine gedurende 12 of 24 weken. De behandelde patiënten (N=63) hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 31 tot 69); 24% was zwart; 19% had gecompenseerde cirrose; 67% had geen eerdere HCV-behandeling gehad; bij 33% was eerdere behandeling met pegIFN/RBV mislukt; 89% had een HCV-infectie genotype 1a.

Alle patiënten uit Deel 1b kregen Viekirax en dasabuvir met ribavirine gedurende 12 weken. De behandelde patiënten (N=22) hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding: 34 tot 68); 41% was zwart; 14% had gecompenseerde cirrose; 86% had geen eerdere HCV-behandelingen gehad; bij 14% was eerdere behandeling met pegIFN/RBV mislukt; 68% had een HCV-infectie genotype 1a.

Patiënten uit Deel 2 met HCV-GT1 kregen Viekirax en dasabuvir met of zonder ribavirine gedurende 12 of 24 weken. Patiënten met HCV-GT4 kregen Viekirax met ribavirine gedurende 12 of 24 weken. De behandelde patiënten (N=233) hadden een mediane leeftijd van 49 jaar (spreiding: 26 tot 69); 10% was zwart; 12% had gecompenseerde cirrose; 66% had geen eerdere HCV-behandelingen gehad; bij 32% was eerdere behandeling met pegIFN/RBV mislukt; bij 2% was eerdere behandeling met sofosbuvir mislukt.

In Tabel 17 is de primaire werkzaamheidsanalyse van SVR12 weergegeven uitgevoerd bij patiënten met gelijktijdige HCV-GT1/HIV-1-infectie en behandeld met het aanbevolen regime in Deel 2 van de TURQUOISE-I-studie.

**Tabel 17. Primaire SVR12 beoordeling voor Deel 2, patiënten met een gelijktijdige HCV-GT1/HIV-1-infectie in TURQUOISE-I**

Eindpunt	Viekirax en disabuvir met of zonder ribavirine gedurende 12 of 24 weken N = 200 <sup>a</sup>
SVR12, n/N (%) [95%-BI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Resultaat voor patiënten die geen SVR12 bereikten	
On-treatment virologisch falen	1
Recidief na de behandeling	1
Overige <sup>b</sup>	4

a. Omvat alle HCV-GT1-patiënten in Deel 2 met uitzondering van patiënten uit arm G die niet de aanbevolen regimes kregen.

b. Omvat patiënten die zijn gestopt wegens bijwerkingen, verloren tijdens follow-up of uit de studie gestapt en patiënten met een herinfectie.

Werkzaamheidsanalyses uitgevoerd op andere delen van de studie vertoonden vergelijkbare hoge SVR12-waarden. In Deel 1a bereikten 29/31 (93,5%) (95% BI: 79,3% - 98,2%) patiënten in de 12 weken durende



arm SVR12 en 29/32 (90,6%) (95% BI: 75,8 - 96,8%) patiënten in de 24 weken durende arm. Er was 1 recidief in de 12 weken durende arm en 1 on-treatment virologisch falen in de 24 weken durende arm. In Deel 1b bereikten 22/22 (100%) (95% BI: 85,1% - 100%) patiënten SVR12. In Deel 2 werd SVR12 bereikt in 27/28 (96,4%) patiënten met gelijktijdige HCV-GT4/HIV-1-infectie (95%-BI: 82,3% – 99,4%) zonder virologisch falen.

De SVR12-waarden bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HIV-1-infectie waren dus consistent met de SVR12-waarden in klinische fase 3-onderzoeken van patiënten die alleen met HCV geïnfecteerd waren.

*CORAL-1: niet eerder behandelde of met pegIFN+RBV behandelde patiënten, minimaal 3 maanden na een levertransplantatie of 12 maanden na een niertransplantatie*

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd multicenter, open-label  
Behandeling: Viekirax en dasabuvir met of zonder ribavirine (dosering gekozen door de onderzoeker) voor GT1- en GT4-infectie, gedurende 12 of 24 weken

Patiënten met een levertransplantatie zonder cirrose en met GT1-infectie werden behandeld met Viekirax en dasabuvir gedurende 12 – 24 weken, met en zonder RBV. Levertransplantatiepatiënten met cirrose werden behandeld met Viekirax en dasabuvir met RBV (GT1a gedurende 24 weken [n=4], GT1b gedurende 12 weken [n=2]). Niertransplantatiepatiënten zonder cirrose werden behandeld gedurende 12 weken (met RBV bij GT1a [n=9], zonder RBV bij GT1b [n=3]). Levertransplantatiepatiënten met GT4-infectie werden behandeld met Viekirax met RBV (niet-cirrotische patiënten gedurende 12 weken [n=2] en cirrotische patiënten gedurende 24 weken [n=4]). De dosis ribavirine werd aan het oordeel van de onderzoeker overgelaten, waarbij de meeste patiënten tussen de 600 en 800 mg per dag als aanvangsdosis kregen en de meeste patiënten ook aan het eind van de behandeling 600 tot 800 mg kregen.

In totaal werden 129 patiënten behandeld, 84 met GT1a-, 41 met GT1b-, 1 met een andere GT1-, en 3 met GT4-infectie. Over het geheel genomen, had 61% fibrose stadium F0-F1, 26% F2, 9% F3 en 4% F4. 61% was voor de transplantatie eerder behandeld voor HCV. Voor immunosuppressieve medicatie namen de meeste patiënten tacrolimus (81%), terwijl de overigen ciclosporine namen.

Van alle GT1-patiënten die een levertransplantatie ondergingen, bereikten 111/114 (97,4%) SVR12, hadden 2 een recidief na de behandeling en 1 een doorbraak op de behandeling. Van de patiënten met GT1 die een niertransplantatie hadden ondergaan, bereikten 9/12 (75%) SVR12: er was echter geen virologisch falen. Alle 3 (100%) patiënten met een GT4-infectie die een levertransplantatie hadden ondergaan, bereikten SVR12.

*Klinische studie bij patiënten die een opioïde substitutietherapie kregen*

In een multicenter, open-label fase 2-studie met één arm kregen 38 niet-cirrotische patiënten met een genotype 1-infectie die niet eerder behandeld waren of eerder behandeld waren met pegIFN/RBV, die stabiele doses methadon (N=19) of buprenorfine +/- naloxon (N=19) gebruikten, 12 weken Viekirax en dasabuvir en ribavirine. De behandelde patiënten hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 26 tot 64); 65,8% was man; 5,3% was zwart. Een meerderheid (86,8%) had bij aanvang een HCV RNA-niveau van minstens 800.000 IU/ml en een meerderheid (84,2%) had een genotype 1a-infectie; 15,8% had portale fibrose (F2) en 5,3% had 'brugvormende' fibrose (F3); en 94,7% had nog niet eerder een HCV-behandeling gekregen.

In totaal bereikten 37 (97,4%) van de 38 patiënten SVR12. Geen van de patiënten heeft tijdens de behandeling last gehad van virologisch falen of recidief.

RUBY-I; niet eerder behandelde of met peg-IFN + RBV behandelde patiënten met of zonder cirrose, die ernstige nierinsufficiëntie of eindstadium nierfalen hebben (ESRD)

Opzet: multicenter, open-label  
Behandeling: Viekirax en dasabuvir met of zonder RBV gedurende 12 of 24 weken.

Ernstige nierinsufficiëntie of ESRD omvat CKD-stadium 4 gedefinieerd als eGFR <30-15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of CKD-stadium 5 gedefinieerd als <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of zij die hemodialyse nodig hebben. Behandelde patiënten (N = 68) hadden een mediane leeftijd van 58 jaar (spreiding: 32-77 jaar); 83,8% was man; 58,8% was zwart; 73,5% van de patiënten was geïnfecteerd met HCV GT1a; 75,0 % had stadium 5 CKD en 69,1% kreeg hemodialyse.

Vierenzestig van de 68 (94,1%) patiënten behaalden SVR12. Eén patiënt kreeg een recidief 4 weken na de behandeling, 2 patiënten zijn voortijdig gestopt met de studiemedicatie en 1 patiënt had ontbrekende SVR12-data.

Zie ook rubriek 4.8 voor de evaluatie van de veiligheidsinformatie voor RUBY-I.

In een andere open-label fase 3b studie die 12 weken Viekirax met of zonder dasabuvir en zonder RBV evalueerde bij niet-cirrotische, niet eerder behandelde GT1a- en GT4 patiënten met CKD stadium 4 of 5 (Ruby II), was het SVR12-percentage 94,4% (17/18) en geen van de patiënten ondervond gedurende de behandeling virologisch falen of een recidief.

*Klinisch onderzoek bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 4*

PEARL-I – genotype 4, niet eerder behandelde of eerder met pegIFN+RBV behandelde patiënten zonder cirrose

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, open-label  
Behandeling: niet eerder behandeld: Viekirax zonder ribavirine of met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken  
reeds eerder behandeld met pegIFN+RBV: Viekirax met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken

De patiënten (N=135) hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 19 tot 70); 63,7% was niet eerder behandeld, 17,0% had geen respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 6,7% had een partiële respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV en 12,6% had een recidief gehad na eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 65,2% was man; 8,9% was zwart; 69,6% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 6,7% had 'brugvormende' fibrose (F3).

**Tabel 18. SVR12 voor met genotype 4 geïnfecteerde patiënten die niet eerder waren behandeld of een eerdere behandeling met pegIFN/RBV hadden gekregen in PEARL-I**

Behandelresultaat	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* gedurende 12 weken					
	Niet eerder behandeld		Niet eerder behandeld		Eerder behandeld met pegIFN + RBV	
	Met RBV		Zonder RBV		Met RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>SVR12 totaal</b>	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
<b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>						
On-treatment VF	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Recidief	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Overige	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

\* Apart toegediende tabletten ombitasvir en paritaprevir en capsules ritonavir.

AGATE-I- niet eerder behandelde of eerder met pegIFN+RBV behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd, multicenter, open-label  
 Behandeling: Viekirax met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 of 16 weken

De patiënten hadden een mediane leeftijd van 56 jaar (spreiding: 32 tot 81); 50% was niet eerder behandeld; 28% had geen respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 10% had een partiële respons gehad op een eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 13% had een recidief gehad na eerdere behandeling met pegIFN/RBV; 70 % was man; 17% was zwart; 73% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 17% had een trombocytenaantal van minder dan  $90 \times 10^9/l$  en 4% had een albuminespiegel van minder dan 3,5 mg/dl.

**Tabel 19. SVR12 voor met HCV genotype 4-geïnfecteerde patiënten met gecompenseerde cirrose**

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir met RBV	
	12 weken	16 weken
<b>SVR12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b>		
On-treatment virologisch falen	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidief na de behandeling	0 (0/57)	0 (0/59)
Overige	2 (1/59)	2 (1/61)

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Viekirax in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van chronische hepatitis C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van de combinatie van Viekirax met dasabuvir zijn beoordeeld bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met chronische hepatitis C. In Tabel 20 staan de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg eenmaal daags met dasabuvir 250 mg tweemaal daags na meerdere doses, ingenomen met voedsel, bij gezonde vrijwilligers.

**Tabel 20. Geometrisch gemiddelde  $C_{max}$ , AUC van meerdere doses Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg eenmaal daags met dasabuvir 250 mg tweemaal daags ingenomen met voedsel bij gezonde vrijwilligers**

	$C_{max}$ (ng/ml) (%CV)	AUC (ng*h/ml) (%CV)
Ombitasvir	127 (31)	1420 (36)
Paritaprevir	1470 (87)	6990 (96)
Ritonavir	1600 (40)	9470 (41)

### Absorptie

Ombitasvir, paritaprevir, en ritonavir werden na orale toediening geabsorbeerd met een gemiddelde  $T_{max}$  van ongeveer 4 tot 5 uur. Terwijl de blootstelling aan ombitasvir dosisproportioneel toenam, nam de blootstelling aan paritaprevir en ritonavir meer dan dosisproportioneel toe. De accumulatie is minimaal voor ombitasvir en ongeveer 1,5- tot 2-voudig voor ritonavir en paritaprevir. De farmacokinetische plateau fase (steady state) voor de combinatie wordt na ongeveer 12 dagen behandeling bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid van ombitasvir en paritaprevir was ongeveer 50% wanneer ze met voedsel als Viekirax werden toegediend.

#### *Het effect van paritaprevir/ritonavir op ombitasvir en dasabuvir*

In aanwezigheid van paritaprevir/ritonavir daalden de dasabuvirblootstellingen met ongeveer 50% tot 60%, terwijl de ombitasvirblootstellingen met 31-47% toenamen.

#### *Het effect van ombitasvir op paritaprevir/ritonavir en dasabuvir*

De paritaprevirblootstellingen werden minimaal beïnvloed door de aanwezigheid van ombitasvir (5% tot 27% verandering) terwijl de dasabuvirblootstellingen met ongeveer 30% toenamen.

#### *Het effect van dasabuvir op paritaprevir/ritonavir en ombitasvir*

In aanwezigheid van dasabuvir, namen de paritaprevirblootstellingen met 50% tot 65% toe terwijl er geen verandering was in de ombitasvirblootstellingen.

#### *Effecten van voedsel*

Ombitasvir, paritaprevir en ritonavir dienen met voedsel te worden ingenomen. In alle klinische onderzoeken met ombitasvir, paritaprevir en ritonavir werden de geneesmiddelen met voedsel ingenomen.

Voedsel verhoogde de blootstelling (AUC) aan ombitasvir, paritaprevir en ritonavir respectievelijk met tot 82%, 211% en 49% in vergelijking met inname in nuchtere toestand. De toename in blootstelling was gelijk ongeacht het soort maaltijd (bijv. vetrijk versus matig vethoudend) of de hoeveelheid calorieën

(ongeveer 600 Kcal versus ongeveer 1000 Kcal). Voor een optimale absorptie dient Viekirax met voedsel te worden ingenomen. De hoeveelheid vet en calorieën in het voedsel doet daarbij niet ter zake.

### Distributie

Ombitasvir, paritaprevir en ritonavir binden in hoge mate aan plasmaproteïnen. De plasmaproteïnebinding is niet wezenlijk anders bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De bloed-plasmaconcentratieratio's bij de mens varieerden van 0,6 tot 0,8 wat erop wees dat ombitasvir en paritaprevir bij voorkeur in het plasmacompartiment van volbloed worden gedistribueerd. Ombitasvir werd voor ongeveer 99,9% gebonden aan humane plasmaproteïnen. Paritaprevir werd voor ongeveer 97-98,6% gebonden aan humane plasmaproteïnen. Ritonavir werd voor meer dan 99% gebonden aan humane plasmaproteïnen.

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat paritaprevir een substraat is voor de humane hepatische opnametransporters OATP1B1 en OATP1B3.

### Biotransformatie

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir wordt gemetaboliseerd via amidehydrolyse gevolgd door oxidatieve metabolisering. Na een enkelvoudige dosis van alleen 25 mg <sup>14</sup>C-ombitasvir, vertegenwoordigde het onveranderde oorspronkelijke geneesmiddel 8,9% van de totale radioactiviteit in het humane plasma; er werden in totaal 13 metabolieten geïdentificeerd in het plasma. Deze metabolieten hebben naar verwachting geen antivirale werking of off-target farmacologische activiteit.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 200 mg/100 mg <sup>14</sup>C-paritaprevir/ritonavir bij mensen, was het oorspronkelijke geneesmiddel de meest voorkomende circulerende component, goed voor ongeveer 90% van de plasmaradioactiviteit. Er werden ten minste 5 minder belangrijke metabolieten van paritaprevir in de bloedsomloop geïdentificeerd, die goed waren voor ongeveer 10% van de plasmaradioactiviteit. Deze metabolieten hebben naar verwachting geen antivirale werking.

#### *Ritonavir*

Ritonavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A en in mindere mate door CYP2D6. Na een enkelvoudige dosis van 600 mg <sup>14</sup>C-ritonavir drank bij mensen werd bijna de gehele plasmaradioactiviteit toegeschreven aan onveranderde ritonavir.

### Eliminatie

#### *Ombitasvir*

Na een dosering ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir, bedroeg de gemiddelde plasmahalfwaardetijd van ombitasvir ongeveer 21 tot 25 uur. Na een enkelvoudige dosis van 25 mg <sup>14</sup>C-ombitasvir werd ongeveer 90% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces en 2% in de urine. Het onveranderde oorspronkelijke geneesmiddel vertegenwoordigde 88% van de totale radioactiviteit in de feces, wat erop wijst dat galexcretie een belangrijke eliminatieweg van ombitasvir is.

### *Paritaprevir*

Na een dosering ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir, bedroeg de gemiddelde plasmahalfwaardetijd van paritaprevir ongeveer 5,5 uur. Na een dosis van 200 mg <sup>14</sup>C-paritaprevir met 100 mg ritonavir, werd ongeveer 88% van de radioactiviteit aangetroffen in de feces, met een gelimiteerde hoeveelheid radioactiviteit (8,8%) in de urine. De eliminatie van paritaprevir geschiedt door zowel metabolisme als uitscheiding via de gal van het oorspronkelijke geneesmiddel.

### *Ritonavir*

Na een dosering ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, bedroeg de gemiddelde plasmahalfwaardetijd van ritonavir ongeveer 4 uur. Na een dosis van 600 mg <sup>14</sup>C-ritonavir-drink werd ongeveer 86,4% van de radioactiviteit aangetroffen in de feces en werd 11,3% van de dosis in de urine uitgescheiden.

### *In-vitro-interactiegegevens*

Ombitasvir en paritaprevir remmen de organic anion transporter (OAT1) *in vivo* niet en er wordt niet verwacht dat zij de organic cation transporters (OCT1 en OCT2), de organic anion transporters (OAT3) of de multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 en MATE2K) zullen remmen bij klinisch relevante concentraties. Ritonavir remt OAT1 niet en men verwacht niet dat ritonavir OCT2, OAT3, MATE1 en MATE2K zal remmen bij klinisch relevante concentraties.

### *Specifieke populaties*

#### *Oudere patiënten*

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens uit klinische fase 3-onderzoeken, zou een stijging of afname van 10 jaar in de leeftijd ten opzicht van 54 jaar (mediane leeftijd in de fase 3-studies) leiden tot een verandering van ongeveer 10% in de ombitasvirblootstellingen en ≤ 20% in paritaprevirblootstellingen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens bij patiënten > 75 jaar.

#### *Geslacht of lichaamsgewicht*

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens uit klinische fase 3-onderzoeken, zouden vrouwen ongeveer 55% hogere, 100% hogere en 15% hogere ombitasvir-, paritaprevir- en ritonavirblootstellingen hebben dan mannelijke patiënten. Er wordt echter geen dosisaanpassing op basis van geslacht noodzakelijk geacht. Een verandering van 10 kg in lichaamsgewicht ten opzichte van 76 kg (mediaan gewicht in de fase 3-studies) zou resulteren in een < 10% verandering in ombitasvirblootstelling en geen verandering in de blootstelling aan paritaprevir. Lichaamsgewicht is geen significante voorspeller van ritonavirblootstellingen.

#### *Ras of etniciteit*

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens uit klinische fase 3-onderzoeken, hadden Aziatische patiënten 18% tot 21% hogere ombitasvirblootstellingen en 37% tot 39% hogere paritaprevirblootstellingen dan niet-Aziatische patiënten. De ritonavirblootstellingen waren vergelijkbaar tussen Aziaten en niet-Aziaten.

#### *Nierfunctiestoornissen*

De veranderingen in blootstelling aan ombitasvir, paritaprevir en ritonavir bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis worden niet als klinisch significant beschouwd. Beperkte gegevens over patiënten met eindstadium nierfalen duiden ook in deze patiëntengroep niet op klinisch significante verschillen in blootstelling. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk van Viekirax met of zonder dasabuvir

voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of voor patiënten met eindstadium nierfalen die dialyse krijgen (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van de combinatie ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg en ritonavir 100 mg, met of zonder dasabuvir 400 mg, werd onderzocht bij patiënten met een lichte (creatinineklaring: 60 tot 89 ml/min), matige (creatinineklaring: 30 tot 59 ml/min) en ernstige (creatinineklaring: 15 tot 29 ml/min) nierfunctiestoornis.

#### *Na toediening van Viekirax en dasabuvir*

In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie waren de blootstellingen aan ombitasvir bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis vergelijkbaar. In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie waren de  $C_{max}$ -waarden van paritaprevir vergelijkbaar, maar lagen de AUC-waarden 19%, 33% en 45% hoger bij patiënten met respectievelijk een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. De ritonavirconcentraties in het plasma stegen naarmate de nierfunctie slechter was: de  $C_{max}$ - en AUC-waarden lagen 26% tot 42% hoger, 48% tot 80% hoger en 66% tot 114% hoger bij patiënten met respectievelijk een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis.

#### *Na toediening van Viekirax*

Na toediening van Viekirax waren de veranderingen in blootstelling aan ombitasvir, paritaprevir en ritonavir bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis vergelijkbaar met de veranderingen die werden waargenomen als Viekirax met dasabuvir werd toegediend. Deze worden niet als klinisch significant beschouwd.

#### *Leverfunctiestoornissen*

##### *Na toediening van Viekirax en dasabuvir*

De farmacokinetiek van de combinatie ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg en ritonavir 100 mg met dasabuvir 400 mg werd onderzocht bij niet-HCV-geïnfecteerde patiënten met een lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis.

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis daalden de gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden van paritaprevir, ritonavir en ombitasvir met respectievelijk 29% tot 48%, 34% tot 38% en tot 8% in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis daalden de gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden van ombitasvir en ritonavir met respectievelijk 29% tot 30% en 30% tot 33%, terwijl de gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden van paritaprevir met 26% tot 62% stegen in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis namen de gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden van paritaprevir toe met respectievelijk een factor 3,2 tot 9,5; de gemiddelde  $C_{max}$ -waarden van ritonavir lagen 35% lager en de AUC-waarden lagen 13% hoger terwijl de gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden van ombitasvir met respectievelijk 68% en 54% daalden in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Om die reden dient Viekirax niet te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bij HCV-geïnfecteerde patiënten steeg de AUC van paritaprevir met een factor 2,2 tot 2,4 voor patiënten met gecompenseerde cirrose (Child-Pugh A) en met een factor 3 tot 4 bij patiënten met Child-Pugh B cirrose, in vergelijking met patiënten zonder cirrose.

### Na toediening van Viekirax

De farmacokinetiek van de combinatie ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg en ritonavir 100 mg werd niet onderzocht bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis. De resultaten van de farmacokinetische beoordeling van de combinatie ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg en ritonavir 100 mg, met dasabuvir 400 mg kan worden geëxtrapoleerd naar de combinatie ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg en ritonavir 100 mg.

### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van Viekirax bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### *Ombitasvir*

Ombitasvir en zijn belangrijkste inactieve humane metabolieten (M29, M36) waren niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifere bloed en *in-vivo*-micronucleustests bij muizen.

Een zes maanden durend carcinogeniciteitsonderzoek met transgene muizen duidde bij de hoogste geteste dosis (150 mg/kg/dag) niet op een carcinogeen potentieel van ombitasvir. De AUC-blootstelling aan ombitasvir was in dit onderzoek ongeveer 26 maal hoger dan de klinische blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis van 25 mg.

Ook in een twee jaar durende studie met ratten was ombitasvir tot de hoogst geteste dosis (30 mg per kg per dag) niet carcinogeen. De blootstelling aan ombitasvir was ongeveer 16 maal hoger dan die bij mensen bij een dosis van 25 mg.

Bij met ombitasvir behandelde konijnen werden misvormingen aangetroffen bij maximaal haalbare blootstellingen die 4 maal hoger lagen dan de AUC-blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis. De misvormingen hadden een lage incidentie en betroffen voornamelijk de ogen (microftalmie) en de tanden (geen snijtanden). Bij muizen was er vaker sprake van een open ooglid in foetussen van moedermuizen die ombitasvir hadden gekregen; de relatie met de behandeling met ombitasvir is echter onzeker. De belangrijkste inactieve humane metabolieten van ombitasvir waren niet teratogeen bij muizen bij blootstellingen die ongeveer 26 maal hoger lagen dan die bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis. Ombitasvir had in de studies bij muizen geen effect op de vruchtbaarheid. Onveranderd ombitasvir was de overheersende component in de melk van zogende ratten, zonder dat dit effect had op de gezoogde jongen. Van ombitasvir afgeleide stoffen passeerden de placenta in zeer kleine hoeveelheden bij drachtige ratten.

### *Paritaprevir/ritonavir*

Paritaprevir was positief in een humane *in-vitro*test op chromosomale afwijkingen. Paritaprevir was negatief in een bacteriële mutatie-test, en in twee *in-vivo*tests naar genetische toxiciteit (beenmerg-micronucleustest bij ratten en Comet-test bij rattenlevers).

Een zes maanden durend carcinogeniciteitsonderzoek met transgene muizen duidde niet op een carcinogeen potentieel van paritaprevir/ritonavir bij de hoogst geteste dosis (300 mg/30 mg/kg/dag). De AUC-blootstelling aan paritaprevir was in dit onderzoek ongeveer 38 maal hoger dan de klinische blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis van 150 mg. In een twee jaar durend onderzoek bij ratten



was paritaprevir/ritonavir evenmin carcinogeen bij de hoogst geteste dosis (300 mg/30 mg/kg/dag), waarbij de AUC-blootstelling aan paritaprevir ongeveer 8 maal hoger was dan bij mensen bij 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir blijkt tot een lage incidentie van misvormingen te leiden (open oogleden) bij muizen bij blootstellingen die 32/8 maal hoger lagen dan die bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis.

Paritaprevir/ritonavir had geen effect op de levensvatbaarheid van embryo's/foetussen of op de vruchtbaarheid bij ratten bij blootstellingen die 2 tot 8 maal hoger lagen dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis.

Paritaprevir en zijn hydrolyseproduct M13 waren de overheersende componenten in de melk van zogende ratten, zonder dat dit effect had op de gezoogde jongen. Van paritaprevir afgeleide stoffen passeerden de placenta in zeer kleine hoeveelheden bij drachtige ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Copovidon  
Tocofersolan  
Propyleenglycolmonolauraat  
Sorbitanmonolauraat  
Watervrij colloïdaal silicium (E 551)  
Natriumstearylfumaraat

#### Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) (E 1203)  
Macrogol (3350)  
Talk (E 553b)  
Titaniumdioxide (E 171)  
IJzeroxide rood (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PCTFE/aluminiumfolie blisterverpakkingen.  
Verpakkingsgrootte van 56 tabletten (multipack met 4 doosjes met elk 14 tabletten).

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

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

EU/1/14/982/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2015  
Datum van laatste verlenging: 19 september 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

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

## A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
DUITSLAND

## B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

## C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de terugkeer van hepatocellulair carcinoom in relatie tot Viekirax te evalueren moet de vergunninghouder een prospectief veiligheidsonderzoek uitvoeren, met behulp van gegevens die voortvloeien uit een cohort van een goed gedefinieerde groep patiënten, gebaseerd op een overeengekomen protocol, en de resultaten indienen. Het definitieve onderzoeksrapport dient uiterlijk te worden ingediend in:	Q3 2021

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking van een multipack met 56 (4 doosjes van 14) filmomhulde tabletten - inclusief blue box**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmomhulde tabletten  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir en 50 mg ritonavir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multipack: 56 (4 doosjes van 14) filmomhulde tabletten.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.  
Neem 's ochtends **twee** tabletten in.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

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

EU/1/14/982/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Viekirax

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Binnenverpakking van een multipack met 14 filmomhulde tabletten - zonder bluebox**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmomhulde tabletten  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir en 50 mg ritonavir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten.  
Onderdeel van een multipack, kan niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.  
Neem 's ochtends **twee** tabletten in.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

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

EU/1/14/982/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

viekirax

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletten  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

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

AbbVie (als logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg filmomhulde tabletten** ombitasvir / paritaprevir/ ritonavir

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

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

#### **1. Wat is Viekirax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Viekirax bevat de werkzame stoffen ombitasvir, paritaprevir en ritonavir. Het is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een chronische (langdurige) infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen. Het hepatitis C-virus is een virus dat een infectie van de lever veroorzaakt.

De gecombineerde werking van de drie actieve bestanddelen voorkomt dat het hepatitis C-virus zich verder in uw lichaam vermenigvuldigt en nieuwe cellen infecteert, zodat het virus na verloop van tijd uit uw bloed verdwijnt. Ombitasvir en paritaprevir blokkeren twee eiwitten die het virus nodig heeft om zich te kunnen vermenigvuldigen. Ritonavir werkt als een ‘versterker’ om de werking van paritaprevir in het lichaam te verlengen.

De tabletten Viekirax worden samen met andere antivirale geneesmiddelen zoals dasabuvir of ribavirine gebruikt. Uw arts zal met u bespreken welke van deze geneesmiddelen u samen met Viekirax moet gebruiken.

Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de andere antivirale geneesmiddelen die u samen met Viekirax gebruikt. Als u vragen heeft over uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

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

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft behalve hepatitis C nog andere matige tot ernstige leveraandoeningen.
- U gebruikt één van de geneesmiddelen die in de onderstaande tabel staan vermeld. Het innemen van deze geneesmiddelen samen met Viekirax kan ernstige of levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken. Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Viekirax beïnvloeden en Viekirax kan de werking van deze andere geneesmiddelen beïnvloeden.

<b>Geneesmiddelen die u niet mag gebruiken in combinatie met Viekirax</b>	
<b>Geneesmiddel of werkzame stof</b>	<b>Doel van het geneesmiddel</b>
alfuzosine	behandeling van een vergrote prostaat
amiodaron, disopyramide, dronedarone	behandeling van hartritmestoornissen
astemizol, terfenadine	behandeling van symptomen van allergie. Deze geneesmiddelen kunnen zonder recept verkrijgbaar zijn.
atorvastatine, lovastatine, simvastatine, lomitapide	om het cholesterol in het bloed te verlagen
carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital	behandeling van epilepsie
cisapride	verlichting van bepaalde maagproblemen
claritromycine, fusidinezuur, rifampicine, telitromycine	behandeling van bacteriële infecties
colchicine bij patiënten die erge problemen hebben met hun lever of nieren	behandeling van jichtaanvallen
conivaptan	voor het normaliseren van de natriumgehalten in het bloed
efavirenz, etravirine, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapine, indinavir, cobicistat	behandeling van HIV-infectie
apalutamide, enzalutamide	behandeling van prostaatkanker
ergotamine, dihydroergotamine	behandeling van migraine
ergonovine, methylelrgometrine	wordt gebruikt bij de bevalling
geneesmiddelen die ethinyloestradiol bevatten zoals de meeste anticonceptiepillen en voor anticonceptie gebruikte vaginale ringen	anticonceptie
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	behandeling van schimmelinfecties
midazolam, triazolam (wanneer het via de mond wordt ingenomen)	behandeling van angst en slaapstoornissen
mitotaan	behandeling van symptomen van kwaadaardige tumoren van de bijnieren
pimozide, lurasidone	behandeling van schizofrenie
quetiapine	behandeling van schizofrenie, bipolaire stoornissen en ernstige depressieve stoornissen
kinidine	behandeling van abnormale hartritmen of malaria
ranolazine	behandeling van chronische angina (pijn op de borst)

salmeterol	behandeling van astma
sildenafil	als het wordt gebruikt voor de behandeling van een hart- en longaandoening met de naam "pulmonale arteriële hypertensie"
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van angst en lichte depressie. Dit geneesmiddel is zonder recept verkrijgbaar.
ticagrelor	remt het stollen van bloed

Als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, neem Viekirax dan niet in. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Viekirax inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt, als u:

- behalve hepatitis C nog andere leveraandoeningen heeft;
- een huidige of een eerdere infectie met het hepatitis B-virus heeft (gehad), omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren;
- diabetes hebt. Na start van de behandeling met Viekirax moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesmedicatie worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Viekirax een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

Als u Viekirax met dasabuvir gebruikt, neem dan contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende symptomen aangezien deze symptomen een teken kunnen zijn dat de leverproblemen verergeren:

- u voelt zich misselijk, moet overgeven of heeft een gebrek aan eetlust
- u merkt dat uw huid of ogen geel worden
- u merkt dat uw urine donkerder is dan normaal
- verwarring
- u merkt op dat het gebied rondom uw maag is opgezwollen.

Als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Viekirax inneemt.

Vertel uw arts als u een voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte heeft. Depressie, inclusief suïcidale gedachten en gedrag, is gemeld bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekten of bij patiënten die ribavirine met dit geneesmiddel gebruiken. U of uw zorgverlener moet ook onmiddellijk uw arts informeren bij veranderingen in gedrag of stemming en bij mogelijke zelfmoordgedachten.

### **Bloedonderzoek**

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met Viekirax. Dit gebeurt omdat uw arts dan kan:

- bepalen welke andere geneesmiddelen u samen met Viekirax moet gebruiken en voor hoe lang.
- bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u hepatitis C-virusvrij bent.
- controleren op bijwerkingen van Viekirax en van andere antivirale geneesmiddelen die uw arts u heeft voorgeschreven voor gelijktijdig gebruik met Viekirax (zoals "dasabuvir" en "ribavirine").

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef Viekirax niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Viekirax bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet onderzocht.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Viekirax nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn een aantal geneesmiddelen die u **niet mag gebruiken** in combinatie met Viekirax - zie de voorgaande tabel "Geneesmiddelen die u niet mag gebruiken in combinatie met Viekirax".

**Neem contact op met uw arts of apotheker** voordat u Viekirax inneemt als u een van de geneesmiddelen in de onderstaande tabel gebruikt. De arts zal de dosering van deze geneesmiddelen mogelijk moeten aanpassen. Vertel uw arts of apotheker voor u Viekirax gaat gebruiken ook of u een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt. Zie de rubriek over anticonceptie hieronder.



<b>Geneesmiddelen die u moet melden aan uw arts voordat u Viekirax gaat gebruiken</b>	
<b>Geneesmiddel of werkzame stof</b>	<b>Doel van het geneesmiddel</b>
alprazolam, diazepam	behandeling van angst, paniekaanvallen en slaapproblemen
ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus	het onderdrukken van het immuunsysteem
cyclobenzaprine, carisoprodol	behandeling van spierspasmen
colchicine voor patiënten van wie de nier- en leverfunctietest normaal zijn	behandeling van jichtaanvallen of familiale mediterrane koorts
digoxine, amlodipine, nifedipine, valsartan, diltiazem, verapamil, candesartan, losartan	behandeling van hartproblemen of een hoge bloeddruk
encorafenib	Behandeling van huidkanker
furosemide	bevordering van de waterafscheiding
fostamatinib	behandeling van laag aantal bloedplaatjes
hydrocodon	behandeling van pijn
levothyroxine	behandeling van schildklierproblemen
rilpivirine, darunavir, atazanavir	behandeling van HIV-infectie
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	behandeling van maagzweren en andere maagproblemen
ibrutinib, imatinib	behandeling van sommige bloedkankers
fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine	verlagen van het cholesterolgehalte
dabigatran	om het bloed te verdunnen
fexofenadine	behandeling van hooikoorts
s-mefenytoïne	behandeling van epilepsie
sulfasalazine	behandeling van chronische darmontstekingen
repaglinide	om het bloedsuiker te verlagen
erytromycine	behandeling van bacteriële infecties
steroïden en corticosteroïden (zoals fluticason)	voor de behandeling van verschillende aandoeningen waaronder ernstige ziekten en allergieën
trazodon	behandeling van angst en depressie
warfarine en andere soortgelijke middelen genaamd vitamine K-antagonisten*	om het bloed te verdunnen

\*Het kan nodig zijn dat uw arts de frequentie van uw bloedonderzoek verhoogt om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

Als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Viekirax inneemt.

### **Zwangerschap en anticonceptie**

De gevolgen van het gebruik van Viekirax tijdens de zwangerschap zijn niet bekend. Viekirax mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap of door vrouwen die kinderen kunnen krijgen maar geen effectieve vorm van anticonceptie gebruiken.

- U of uw partner moet een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling. Anticonceptiemiddelen die ethinyloestradiol bevatten, kunnen niet worden gebruikt in combinatie met Viekirax. Vraag uw arts wat voor u de beste vorm van anticonceptie is.

Extra voorzorgsmaatregelen zijn noodzakelijk als Viekirax in combinatie met ribavirine wordt gebruikt. Ribavirine kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. Ribavirine blijft lange tijd in het lichaam nadat de behandeling is gestopt, daarom moet effectieve anticonceptie gebruikt worden tijdens en enige tijd na de behandeling.

- Er is een risico op aangeboren afwijkingen wanneer ribavirine wordt gegeven aan een vrouwelijke patiënt die zwanger wordt.
- Er kan ook een risico op aangeboren afwijkingen zijn als ribavirine wordt gebruikt door een mannelijke patiënt van wie de vrouw zwanger wordt.
- Lees de rubriek "Anticonceptie" in de bijsluiters van ribavirine zeer zorgvuldig. Het is belangrijk dat zowel mannen als vrouwen de informatie lezen.
- Als u of uw partner zwanger wordt tijdens de behandeling met Viekirax en ribavirine of in de maanden die volgen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

### **Borstvoeding**

Tijdens de behandeling met Viekirax mag u geen borstvoeding geven. Het is niet bekend of de werkzame stoffen in Viekirax (ombitasvir, paritaprevir en ritonavir) in de moedermelk worden uitgescheiden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige patiënten hebben gemeld dat ze zich erg moe voelden als ze Viekirax gebruikten in combinatie met andere geneesmiddelen voor hun hepatitis C-infectie. Als u zich moe voelt, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

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

Viekirax-tabletten worden altijd in combinatie met andere antivirale geneesmiddelen zoals “dasabuvir” en “ribavirine” gebruikt.

### **Aanbevolen dosering**

De aanbevolen dosering is twee tabletten die 's ochtends samen worden ingenomen.

### **Hoe neemt u dit middel in?**

- Neem de tabletten 's ochtends in met voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek de tablet niet door aangezien de tablet een bittere smaak kan hebben.

**Hoe lang moet u dit middel gebruiken?**

U gebruikt Viekirax gedurende 8, 12 of 24 weken. Uw arts zal u vertellen hoe lang u Viekirax moet blijven gebruiken. Stop niet met het gebruiken van Viekirax, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen. Het is erg belangrijk dat u de kuur volledig afmaakt, want zo kunnen de geneesmiddelen uw infectie met het hepatitis C-virus het beste bestrijden.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan. Houd de verpakking van het geneesmiddel bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat. Als u een dosis heeft overgeslagen en:

- het **meer dan 12 uur** duurt voor u uw volgende dosis moet innemen, neem dan de gemiste dosis zo snel mogelijk met voedsel in.
- het **minder dan 12 uur** duurt voor u uw volgende dosis moet innemen, neem dan de gemiste dosis niet meer in en neem de volgende dosis op het gebruikelijk tijdstip met voedsel in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

**Stop met het gebruik van Viekirax en neem contact op met uw arts of zoek onmiddellijk hulp als tenminste één van de volgende situaties plaatsvindt:**

**Bijwerkingen bij gebruik van Viekirax met of zonder dasabuvir en met of zonder ribavirine:**

**Frequentie niet bekend:** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstige allergische reacties, waaronder:
  - Ademhalingsmoeilijkheden of slikproblemen
  - Duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, wat kan zijn veroorzaakt door een lage bloeddruk
  - Zwelling van het gezicht, lippen, tong of keel
  - Uitslag en jeuk van de huid
- Verergering van leverproblemen. Symptomen zijn onder andere:
  - Misselijkheid, braken of verlies van eetlust
  - U merkt op dat uw huid of ogen gelig zijn
  - Uw urine is donkerder dan normaal
  - Verwardheid
  - U merkt op dat uw buik opgezwollen is

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

**Neem contact op met uw arts of apotheker als u last krijgt van één van de volgende bijwerkingen:**

**Bijwerkingen bij gebruik van Viekirax met dasabuvir:**

**Vaak:** kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

- Jeuk.

**Zelden:** kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen

- Zwelling van de huidlagen wat invloed kan hebben op elk deel van het lichaam, waaronder het gezicht, de tong of keel en slikproblemen of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken (angio-oedeem).

**Bijwerkingen bij gebruik van Viekirax met dasabuvir en ribavirine:**

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

- Gevoel van ernstige vermoeidheid
- Misselijkheid
- Jeuk
- Slaapproblemen
- Gevoel van zwakte of gebrek aan energie
- Diarree

**Vaak:** kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

- Bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
- Braken

**Soms:** kunnen voorkomen bij maximaal 1 van de 100 mensen

- Uitdroging

**Zelden:** kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen

- Zwelling van de huidlagen wat invloed kan hebben op elk deel van het lichaam, waaronder het gezicht, de tong of keel en slikproblemen of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken (angio-oedeem).

**Het melden van bijwerkingen**

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

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke tablet bevat 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir en 50 mg ritonavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: copovidon, tocofersolan, propyleenglycolmonolauraat, sorbitanmonolauraat, watervrij colloïdaal silicium (E 551), natriumstearylfumaraat.
  - Filmomhulling: poly(vinylalcohol) (E 1203), macrogol (3350), talk (E 553b), titaniumdioxide (E 171) en rood ijzeroxide (E 172).

### Hoe ziet Viekirax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viekirax-tabletten zijn roze, langwerpige, filmomhulde tabletten met een afmeting van 18,8 mm x 10,0 mm, gemerkt met “AV1”. De Viekirax-tabletten zitten verpakt in doordrukstrips met 2 tabletten. Elke doos bevat 56 tabletten (multipack met 4 doosjes met elk 14 tabletten).

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **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 & 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 9 1 384 09 10

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **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 Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**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

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

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