

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg filmovertrukne tabletter

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

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmovertrukket tablet indeholder 44,94 mg laktose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

### **4.2 Dosering og administration**

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

#### Dosering

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

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

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

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

Patientpopulation	Behandling*	Varighed
<b>Genotype 1b, uden cirrose eller med kompenseret cirrose</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 uger
<b>Genotype 1a, uden cirrose</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 uger
<b>Genotype 1a, med kompenseret cirrose</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 uger (se pkt. 5.1.)
*Bemærk: Følg dosis anbefalingerne for genotype 1a hos patienter med en ukendt genotype 1-undertype eller med en blandet genotype 1-infektion.		

#### *Glemte doser*

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

#### Særlige populationer

##### *Samtidig HIV-1-infektion*

Følg doseringsanbefalingerne i tabel 1. Hvad angår doseringsanbefalinger for antivirale stoffer mod HIV, henvises til pkt. 4.4 og pkt. 4.5. Se pkt. 4.8 og 5.1 for yderligere oplysninger.

##### *Patienter med levertransplantat*

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

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

##### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Exviera hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Det anbefales ikke at bruge Exviera til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) (se pkt. 4.4 og 4.8). Exviera må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

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

## Administration

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

Enzym-inducere:

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

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

CYP2C8-hæmmer:

- gemfibrozil

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

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

#### Generelt

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

#### Risiko for dekomenseret leversygdom og leversvigt hos patienter med cirrose

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

Det anbefales ikke at bruge Exviera til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Exviera bør ikke anvendes hos patienter med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

For patienter med cirrose:

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

### Forhøjet ALAT

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

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

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

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

### Graviditet og samtidig brug af ribavirin

Se også pkt. 4.6

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

### Genotypespecifik aktivitet

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

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

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

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

## Gentaget behandling

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

## Samtidig brug af statiner

### *Rosuvastatin*

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

### *Pitavastatin og fluvastatin*

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

## Behandling af patienter med samtidig HIV-infektion

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

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

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

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

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

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

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

#### Reaktivering af hepatitis B-virus

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

#### Pædiatrisk population

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

#### Laktose

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

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

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

#### Farmakodynamiske interaktioner

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

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

#### Farmakokinetiske interaktioner

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Lægemedler, der metaboliseres ved glukoronidering*

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

#### *Lægemedler, der metaboliseres af CYP2C19*

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

#### *Lægemedler, der metaboliseres af CYP2C9*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Lægemedler, der hæmmer CYP2C8*

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

#### *Enzym-inducere*

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

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



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

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

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

#### Undersøgelse af lægemiddelinteraktioner

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

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

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

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

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

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

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

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinisk kommentar
<b>AMINOSALICYLATER</b>						
Sulfasalazin  Mekanisme: Paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af BCRP	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  $\uparrow$ sulfasalazin				Der bør udvises forsigtighed, når sulfasalazin administreres sammen Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
<b>ANTIARYTMIKA</b>						

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
Digoxin  0,5 mg enkeldosis  Mekanisme: Dasabuvirs, paritaprevir og ritonavirs hæmning af P-gp.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Selvom dosisjustering af digoxin ikke er nødvendig, anbefales det at overvåge digoxin-niveaueet i serum.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ 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)	
<b>ANTIBIOTIKA (SYSTEMISK ADMINISTRATION)</b>						
sulfameth- oxazol, trimethoprim  800/160 mg to gange dagligt  Mekanisme: Øget dasabuvir- eksponering skyldes muligvis CYP2C8- hæmning af trimethoprim	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ Sulfameth- oxazol,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ trimetho- prim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	Ikke relevant	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	Ikke relevant	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	Ikke relevant	
<b>CYTOSTATIKA</b>						
Enzalutamid  Mitotan  Mekanisme: enzalutamid eller mitotans inducerende virkning på CYP3A4	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Imatinib  Mekanisme: Paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af BCRP.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↑ imatinib				Klinisk monitorering og lavere doser af imatinib anbefales.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>						
Warfarin  5 mg enkeldosis	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Selvom der ikke forventes ændringer af warfarins farmakokinetik, anbefales tæt monitorering af INR
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
og andre vitamin K- antagonister		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	sammen med alle vitamin K-antagonister. Det skyldes at leverfunktionen ændres under behandling med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ri tonavir
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatran etexilat  Mekanisme: Paritaprevir og ritonavirs hæmning af P-gp i tarmen	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↑ dabigatran etexilat				Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ri tonavir kan øge plasmaconcentrationen af dabigatraetexilat. Anvendes med forsigtighed.
<b>ANTI-KONVULSIVEMIDLER</b>						
Carbamazepin  200 mg én gang dagligt efterfulgt af 200 mg to gange dagligt  Mekanisme: Carbama- zepins inducerende virkning på CYP3A4	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ carbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
		↓ carbama- ze-pin-10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	Ikke relevant	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	Ikke relevant	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Ikke relevant	
Phenobarbital  Mekanisme: Phenobarbital s inducerende virkning på CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Phenytoin  Mekanisme: Phenytoins inducerende virkning på CYP3A4	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
S- mephenytoin  Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19 .	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↓ S-mephenytoin				Klinisk monitorering og dosisjustering kan være nødvendig for s- mephenytoin.

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>						
Escitalopram 10 mg enkeldosis	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ es- citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for escitalopram.
		↑ S- desmethyl- citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Ikke relevant	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ 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)	
Duloxetin 60 mg enkeldosis	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for duloxetin.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
<b>ANTIMYKOTIKA</b>						
Ketoconazol 400 mg én gang dagligt  Mekanisme: Ketoconazols, og paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvirs hæmning af CYP3A4/P-gp.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ketoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Ikke relevant	Samtidig brug er kontraindiceret (se produktresuméne for ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Ikke relevant	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	Ikke relevant	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Ikke relevant	
<b>LIPIDSÆNKENDE MIDLER</b>						
Gemfibrozil 600 mg to gange dagligt  Mekanisme: Øget dasabuvir- eksponering skyldes gemfibrozils CYP2C8- hæmning, og øget paritaprevir- eksponering skyldes muligvis gemfibrozils OATP1B1- hæmning.	Exviera + paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Ikke relevant	Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Ikke relevant	
<b>ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBACTERIER</b>						

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
Rifampicin  Mekanisme: Rifampicins inducerende virkning på CYP3A4/CY P2C8.	Exviera + ombitasvir /paritaprev ir /ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir  ↓ paritaprevir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>ORALE ANTIDIABETIKA, BIGUANIDER</b>						
Metformin  500 mg enkelt dosis	Exviera + ombitasvir/pa ritaprevir/rito navir	↓ metformin  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↓ paritaprevir ↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)  0,83 (0,74-0,93)  0,92 (0,87-0,98)  0,63 (0,44-0,91) 0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)  0,86 (0,78-0,94)  1,01 (0,97-1,05)  0,80 (0,61-1,03) 0,90 (0,84-0,97)	Ikke relevant  0,95 (0,84-1,07)  1,01 (0,98-1,04)  1,22 (1,13-1,31) Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for metformin ved samtidig administration med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ri tonavir.
<b>CALCIUMANTAGONISTER</b>						
Amlodipin  5 mg enkeltdosis  Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ amlodipin  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↓ paritaprevir	1,26 (1,11-1,44)  1,05 (0,97-1,14)  1,00 (0,95-1,06)  0,77 (0,64-0,94)	2,57 (2,31-2,86)  1,01 (0,96-1,06)  1,00 (0,97-1,04)  0,78 (0,68-0,88)	Ikke relevant  0,95 (0,89-1,01)  1,00 (0,97-1,04)  0,88 (0,80-0,95)	Reducér amlodipin-dosen med 50 %, og overvåg patienten for kliniske virkninger.
<b>PRÆVENTIONSMIDLER</b>						
Ethinyl- estradiol/ norgestimat  0,035/0,25 m g én gang dagligt  Mekanisme: Skyldes muligvis paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ ethinyl- estradiol  Norgestimat-metabolitter: ↑ norgestrel  ↑ nor- elgestromin ↓ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↓ paritaprevir	1,16 (0,90-1,50)  2,26 (1,91-2,67)  2,01 (1,77-2,29) 0,51 (0,22-1,18)  1,05 (0,81-1,35)  0,70 (0,40-1,21)	1,06 (0,96-1,17)  2,54 (2,09-3,09)  2,60 (2,30-2,95) 0,48 (0,23-1,02)  0,97 (0,81-1,15)  0,66 (0,42-1,04)	1,12 (0,94-1,33)  2,93 (2,39-3,57)  3,11 (2,51-3,85) 0,53 (0,30- 0,95)  1,00 (0,88-1,12)  0,87 (0,67-1,14)	Ethinylestradiol-holdige præventionsmidler er kontraindicerede (se pkt. 4.3).
Norethindron (p-piller med progestin alene)  0,35 mg én gang dagligt	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ norethindron ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↑ paritaprevir	0,83 (0,69-1,01)  1,01 (0,90-1,14)  1,00 (0,93-1,08)  1,24 (0,95-1,62)	0,91 (0,76-1,09)  0,96 (0,85-1,09)  0,99 (0,94-1,04)  1,23 (0,96-1,57)	0,85 (0,64-1,13)  0,95 (0,80-1,13)  0,97 (0,90-1,03)  1,43 (1,13-1,80)	Dosisjustering er ikke nødvendig for norethindron eller Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
<b>DIURETIKA</b>						
Furosemid  20 mg enkelt dosis  Mekanisme: Skyldes muligvis paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT1A1.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	Ikke relevant	Overvåg patienten for kliniske virkninger; det kan være nødvendigt at reducere furosemid- dosen med op til 50 %.  Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ 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)	
<b>ANTIVIRALTMIDDEL MOD HEPATITIS C-VIRUS</b>						
Sofosbuvir  400 mg en gang dagligt  Mekanisme: Paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af BCRP og P- gp.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for sofosbuvir ved samtidig administration med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ri tonavir.
		↑ GS- 331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Ikke relevant	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ 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)	
<b>NATURLÆGEMIDLER</b>						
Prikbladet perikon ( <i>hypericum perforatum</i> )  Mekanisme: Prikbladet perikons inducerende virkning på CYP3A4	Exviera + ombitasvir /paritaprev ir/ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>HIV-ANTIVIRALE MIDLER: PROTEASEHÆMMERE</b>						
For generelle kommentarer til behandling af patienter med samtidig hiv-infektion, inklusive diskussion af forskellige antiretrovirale regimer, som kan anvendes, se pkt.4.4 (behandling af patienter med samtidig hiv-infektion) og produktresuméerne for ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.						
Atazanavir  300 mg én gang dagligt (administreret på samme tid)	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Den anbefalede dosis atazanavir er 300 mg, uden ritonavir, i kombi- nation med Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir. Atazanavir skal
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	

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

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
(administreret på samme tid)  Mekanisme: Ikke kendt		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	paritaprevir/ritonavir med dasabuvir (ritonavir-dosen i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir forstærker darunavirs farmakokinetik). Dette regime kan anvendes, hvis der ikke er udtalt PI-resistens (dvs. hvis der ikke er nogen darunavir-relaterede RAM'er); se også pkt. 4.4.  Darunavir sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir frarådes hos patienter med udtalt PI-resistens.  Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Darunavir/ ritonavir  600/100 mg to gange dagligt  Mekanisme: Ikke kendt	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ 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)	
Darunavir/ ritonavir  800/100 mg én gang dagligt (taget om aftenen)  Mekanisme: Ikke kendt	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ 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)	
Lopinavir/ ritonavir  400/100 mg to gange dagligt	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt eller 800/200 mg én gang dagligt er kontraindiceret på grund af øget paritaprevir-
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	



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

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
<b>HIV-ANTIVIRALE MIDLER: HIV-INTEGRASE TRANSFER-HÆMMER</b>						
Dolutegravir  50 mg én gang dagligt	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Dosisjustering er ikke nødvendig for dolutegravir ved samtidig administration med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
Mekanisme: Skyldes muligvis paritaprevir, dasabuvir og ombitasvirs hæmning af UGT1A1 og ritonavirs hæmning af CYP3A4		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir  400 mg to gange dagligt	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir eller Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Mekanisme: Paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT1A1.		Der sås ingen klinisk relevante ændringer i dasabuvir-, paritaprevir- og ombitasvir-eksponeringen (baseret på en sammenligning med historiske data) ved samtidig administration.				
<b>HIV-ANTIVIRALE MIDLER: NUKLEOSID-HÆMMERE</b>						
Abacavir/ lamivudin  600/300 mg én gang dagligt	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for abacavir eller lamivudin ved samtidig administration med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ lamivudine	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ 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)	
Emtricitabin/ tenofovir  200 mg én gang dagligt/ 300 mg én gang dagligt	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Dosisjustering er ikke nødvendig for emtricitabin/tenofovir og Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
<b>HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMER</b>						
Rosuvastatin  5 mg én gang dagligt	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Den daglige rosuvastatin-dosis må højst være 5 mg (se pkt. 4.4).
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		Mekanisme:	↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
Paritaprevirs hæmning af OATP1B samt dasabuvir, paritaprevir og ritonavirs hæmning af BCRP.		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	nødvendig for Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
Pravastatin  10 mg én gang dagligt  Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B1.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69) 1,00 (0,87-1,14) 0,95 (0,89-1,02) 0,96 (0,69-1,32)	1,82 (1,60-2,08) 0,96 (0,85-1,09) 0,94 (0,89-0,99) 1,13 (0,92-1,38)	Ikke relevant 1,03 (0,91-1,15) 0,94 (0,89-0,99) 1,39 (1,21-1,59)	Reducér pravastatin- dosen med 50 %.  Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
Fluvastatin  Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B/BC RP.  Pitavastatin Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↑ atorvastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Samtidig brug af fluvastatin og pitavastatin anbefales ikke (se pkt. 4.4).  Det anbefales at afbryde behandlingen med fluvastatin og pitavastatin midlertidigt, så længe behandlingen pågår. Hvis det er nødvendigt at give patienten statiner i behandlingsperioden, er det muligt at skifte til en reduceret dosis af pravastatin eller rosuvastatin.  Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>						
Ciclosporin  30 mg enkeltdosis én gang dagligt <sup>3</sup>  Mekanisme:	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ciclosporin ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir	1,01 (0,85-1,20) 0,66 (0,58-0,75) 0,99 (0,92-1,07)	5,82 (4,73-7,14) 0,70 (0,65-0,76) 1,08 (1,05-1,11)	15,8 (13,8-18,09) 0,76 (0,71-0,82) 1,15 (1,08-1,23)	Ved administration samtidig med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir skal man i starten administrere en femtedel af den samlede daglige dosis ciclosporin

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
Indvirkningen på ciclosporin skyldes ritonavirs hæmning af CYP3A4, og øget paritaprevir-eksponering kan skyldes ciclosporins hæmning af OATP/BCRP/P-gp.		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	én gang dagligt sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Overvåg ciclosporin-niveauet, og justér dosis og/eller doseringshyppighed efter behov.  Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Tacrolimus  2 mg enkelt dosis <sup>4</sup>  Mekanisme: Indvirkningen på tacrolimus skyldes ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ tacrolimus ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	3,99 (3,21-4,97) 0,85 (0,73-0,98) 0,93 (0,88-0,99) 0,57 (0,42-0,78)	57,1 (45,5-71,7) 0,90 (0,80-1,02) 0,94 (0,89-0,98) 0,66 (0,54-0,81)	16,6 (13,0-21,2) 1,01 (0,91-1,11) 0,94 (0,91-0,96) 0,73 (0,66-0,80)	Ved administration samtidig med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir skal man i starten administrere 0,5 mg tacrolimus én gang om ugen. Overvåg tacrolimus-niveauet, og justér dosis og/eller doseringshyppighed efter behov.  Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>JERNCHELERENDE MIDLER</b>						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↑ dasabuvir				Deferasirox kan øge dasabuvirs eksponering og skal anvendes med forsigtighed.
<b>MIDLER MOD MULTIPLE (DISSEMINERET) SKLEROSE</b>						
Teriflunomid	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↑ dasabuvir				Teriflunomide kan øge dasabuvir s eksponering og skal anvendes med forsigtighed.
<b>OPIOIDER</b>						
Metadon  20-120 mg én gang dagligt <sup>5</sup>	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R- metadon ↔ S- metadon ↔ ombitasvir/paritaprevir og dasabuvir (baseret på en sammenligning på tværs af studier)	1,04 (0,98-1,11) 0,99 (0,91-1,08)	1,05 (0,98-1,11) 0,99 (0,89-1,09)	0,94 (0,87-1,01) 0,86 (0,76-0,96)	Dosisjustering er ikke nødvendig for metadon og Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Buprenorfin /naloxon  4-24 mg/1- 6 mg én gang	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ buprenor- phin ↑ norbupre- norphin ↑ naloxon	2,18 (1,78-2,68) 2,07 (1,42-3,01) 1,18 (0,81-1,73)	2,07 (1,78-2,40) 1,84 (1,30-2,60) 1,28 (0,92-1,79)	3,12 (2,29-4,27) 2,10 (1,49-2,97) Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for buprenorfin/naloxon og Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
dagligt <sup>3</sup>  Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4 samt paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT.		↔ ombitasvir/paritaprevir og dasabuvir (baseret på en sammenligning på tværs af studier)				paritaprevir/ritonavir
<b>MUSKEL RELAKSANTIA</b>						
Carisoprodol 250 mg enkelt dosis  Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19	Exviera + ombitasvir/pa ritaprevir/rito navir	↓ Carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for for carisoprodol; øgning af dosis, hvis klinisk indiceret
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ 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)	
Cyclobenzaprin 5 mg enkelt dosis  Mekanisme: Reduceret cyclobenzapri n-eksponering skyldes muligvis ritonavirs inducerende virkning på CYP1A2	Exviera + ombitasvir/pa ritaprevir/rito navir	↓ cyclobenzap rin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Dosisjustering er ikke nødvendig for cyclobenzaprin; øgning af dosis, hvis klinisk indiceret
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
<b>OPIOIDER ANALGETIKA</b>						
Paracetamol (givet som fast doseret hydrokodon/p aracetamol)  300 mg enkelt dosis	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↔ Paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for paracetamol ved samtidig administration med Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ 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)	
Hydrokodon( givet som fast doseret hydrokodon/p aracetamol)  5 mg enkelt dosis  Mekanisme: Ritonavirs	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Ikke relevant	Reducering af hydrokodon-dosis med 50% og/eller klinisk monitorering bør overvejes ved samtidig administration med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ri tonavir.
		Ændringerne for dasabuvir og ombitasvir, paritaprevir er de same som vist ovenfor for paracetamol				

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
hæmning af CYP3A4						
<b>PROTONPUMPEHÆMMERE</b>						
Omeprazol  40 mg én gang dagligt  Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Ikke relevant	Brug højere doser omeprazol, hvis det er klinisk indiceret.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol  Lansoprazol  Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↓ esomeprazol, lansoprazol			Brug højere doser esomeprazol/lansoprazol, hvis det er klinisk indiceret.	
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>						
Zolpidem  5 mg enkelt dosis	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for zolpidem.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam  2 mg enkelt dosis  Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for diazepam; øgning af dosis, hvis klinisk indiceret.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Ikke relevant	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
Alprazolam  0,5 mg enkelt dosis  Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4	Exviera + ombitasvir/ paritapre- vir/ritona- vir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Ikke relevant	Klinisk overvågning af patienten anbefales. Nedsættelse af alprazolam-dosen kan overvejes alt efter klinisk respons.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Exviera med ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
<b>THYROIDEAHORMONER</b>						

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRKNING	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
Levothyroxin  Mekanisme: Paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT1A1.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Ikke undersøgt. Forventet:  ↑ levothyroxine				Klinisk overvågning og dosisjustering kan være nødvendig for levothyroxin

- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang dagligt (om aftenen) blev også administreret sammen med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Indvirkningen på C<sub>max</sub> og AUC af direkte virkende antivirale midler og lopinavir var af samme størrelsesorden som ved samtidig administration af lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt og dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- I studiet blev rilpivirin også administreret til aftensmaden og 4 timer efter aftensmaden sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Indvirkningen på rilpivirin-eksponeringen var af samme størrelsesorden, som når rilpivirin blev administreret til et måltid om morgenen sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Ciclosporin 100 mg administreret alene og ciclosporin 30 mg administreret sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosisnormaliserede ciclosporin-ratioer er vist for interaktionen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Tacrolimus 2 mg blev administreret alene, og tacrolimus 2 mg blev administreret sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosisnormaliserede tacrolimus-ratioer er vist for interaktionen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Dosisnormaliserede parametre rapporteret for metadon, buprenorfin og naloxon.

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

### Pædiatrisk population

Lægemiddelinteraktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

### Fertile kvinder/prævention hos mænd og kvinder

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

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

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

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

## Graviditet

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

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

## Amning

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

## Fertilitet

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

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

Patienterne skal have at vide, at der er rapporteret om træthed ved behandling med Exviera i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er baseret på samlede data fra kliniske fase 2- og fase 3-studier med over 2.600 patienter, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin.

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

Hos de forsøgspersoner, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin, var de typisk indberettede bivirkninger associeret til ribavirin (f.eks. kvalme, søvnløshed, anæmi) mindre hyppige og ingen forsøgspersoner (0/588) stoppede behandlingen permanent på grund af bivirkninger.

Sikkerhedsprofilen for Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var den samme hos patienter uden cirrose og med kompenseret cirrose med undtagelse af øget hyppighed af forbigående hyperbilirubinæmi, når ribavirin var en del af behandlingsregimet.



## Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 3 indeholder en liste over bivirkninger, hvor det som minimumskriterium er rimelig sandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem en given bivirkning og administrationen af dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin. De fleste af bivirkningerne i tabel 3 var af sværhedsgrad 1 i regimer med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

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

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

Hyppighed	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2.044	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Blod og lymfesystem</i>		
Almindelig	Anæmi	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		
Meget almindelig	Søvnløshed	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
Meget almindelig	Kvalme	
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Meget almindelig	Pruritus	
Almindelig		Pruritus
Sjælden	Angioødem	Angioødem
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
Meget almindelig	Asteni Træthed	

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

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Unormale laboratorieværdier*

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

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

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

#### Forhøjet ALAT i serum

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

#### Forhøjet bilirubin i serum

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

#### Patienter med levertransplantat

Den overordnede sikkerhedsprofil hos de HCV-smittede patienter med levertransplantat, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (i tillæg til deres immunsupprimerende medicin), var den samme som hos de forsøgspersoner, der fik Exviera og

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin i kliniske fase 3-studier, selvom visse bivirkninger forekom hyppigere. 10 forsøgspersoner (29,4 %) havde mindst én hæmoglobin-værdi < 10 g/dl efter *baseline*. 10 ud af 34 forsøgspersoner (29,4 %) fik nedsat ribavirin-dosen på grund af fald i hæmoglobin-niveauet, og 2,9 % (1 ud af 34) fik afbrudt behandlingen med ribavirin. Ændringen af ribavirin-dosen havde ingen indvirkning på SVR-raterne. 5 forsøgspersoner havde behov for erythropoietin, og de havde alle fået en startdosis ribavirin på 1.000-1.200 mg pr. dag. Ingen forsøgspersoner fik blodtransfusion.

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

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

#### Bivirkninger observeret efter markedsføring

*Lever og galdeveje:* Der er observeret dekompenseret leversygdom og leversvigt under behandling med Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin (se pkt. 4.4). Hyppigheden af disse bivirkninger er ukendt.

#### Pædiatrisk population

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; direkte virkende antivirale midler; ATC-kode: J05AX16

#### Virkningsmekanisme

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

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

## Aktivitet i cellekulturanalyser og biokemiske studier

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

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

## Resistens

### *I cellekultur*

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

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

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

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

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

## I kliniske studier

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

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

Mål	Opståede aminosyresubstitutioner <sup>a</sup>	Genotype 1a 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>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	--

- Observeret hos mindst 2 forsøgspersoner med samme undertype.
- N = 66 for NS5B-målet.
- Substitutioner blev observeret i kombination med andre opståede substitutioner ved NS3-position R155 eller D168.
- Observeret i kombination hos genotype 1b-smittede forsøgspersoner.
- Observeret i kombination hos 6 % (4/67) af forsøgspersonerne.

Bemærk: Følgende varianter blev selekteret i cellekultur, men var ikke behandlingsrelaterede: NS3-varianter: A156T hos genotype 1a samt R155Q og D168H hos genotype 1b. NS5A-varianter: Y93C/H hos genotype 1a og L31F/V eller Y93H i kombination med L28M, L31F/V eller P58S hos genotype 1b. Og NS5B-varianter: Y448H hos genotype 1a samt M414T og Y448H hos genotype 1b.

### Resistensrelaterede substitutioners persistens

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

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

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

### Krydsresistens

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

### Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

Vedvarende virologisk respons (*sustained virologic response (SVR)*) var det primære endepunkt til bestemmelse af helbredelsesraten for HCV i fase 3-studier og blev defineret som ikke-quantificerbar eller ikke-påviselig HCV-rna 12 uger efter behandlingsafslutning (SVR12). Behandlingsvarigheden var fast i hvert studie og var ikke afhængig af forsøgspersonernes HCV-rna-niveauer (ingen responstilpasset algoritme). I de kliniske studier blev HCV-rna-plasmaværdierne målt ved hjælp af COBAS TaqMan HCV-test (version 2.0) til brug med High Pure System. Analysen havde en nedre kvantificeringsgrænse (lower limit of quantification, LLOQ) på 25 IE/ml.

#### *Kliniske studier med behandlingsnaive voksne*

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

SAPPHIRE I er et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 631 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitis C genotype 1-infektion uden cirrose. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir blev administreret i 12 uger i kombination med ribavirin. Forsøgspersonerne i placebogruppen fik placebo i 12 uger, hvorefter de fik ikke-blindet Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 uger.

De behandlede patienter (N = 631) havde en median alder på 52 år (interval: 18-70); 54,5 % var mænd; 5,4 % var sorte; 16,2 % havde et BMI på mindst 30 kg/m<sup>2</sup>; 15,2 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 69,3 % havde genotype IL28B non-C/C; 79,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 15,4 % havde portal fibrose (F2), og 8,7 % havde bridging fibrose (F3); 67,7 % havde HCV genotype 1a-infektion; 32,3 % havde HCV genotype 1b-infektion.

Tabel 7 viser SVR12-raterne for behandlingsnaive genotype 1-smittede forsøgspersoner, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 uger i SAPPHERE I.

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

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

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

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

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

### PEARL III – genotype 1b, behandlingsnaive

PEARL III er et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie med 419 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitis C genotype 1b-infektion uden cirrose. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 uger.

De behandlede patienter (N = 419) havde en median alder på 50 år (interval: 19-70); 45,8 % var mænd; 4,8 % var sorte; 16,5 % havde et BMI på mindst 30 kg/m<sup>2</sup>; 9,3 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 79,0 % havde genotype IL28B non-C/C; 73,3 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 20,3 % havde portal fibrose (F2), og 10,0 % havde bridging fibrose (F3).

Tabel 8 viser SVR12-raterne for behandlingsnaive genotype 1b-smittede forsøgspersoner, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 uger i PEARL III. I dette studie gav Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin næsten samme SVR12-rate (100 %) som Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (99,5 %).



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

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

PEARL IV – genotype 1a, behandlingsnaive

PEARL IV er et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie med 305 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitis C genotype 1a-infektion uden cirrose. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:2 til at få Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 uger.

De behandlede patienter (N = 305) havde en median alder på 54 år (interval: 19-70); 65,2 % var mænd; 11,8 % var sorte; 19,7 % havde et BMI på mindst 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,7 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 69,2 % havde genotype IL28B non-C/C; 86,6 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 18,4 % havde portal fibrose (F2), og 17,7 % havde bridging fibrose (F3).

Tabel 9 viser SVR12-raterne for behandlingsnaive genotype 1a-smittede forsøgspersoner, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 uger i PEARL IV. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin var ikke non-inferiør i forhold til Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin.

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

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

Kliniske studier med peginterferon/ribavirin-erfarne voksneSAPPHIRE II – genotype 1, peginterferon/ribavirin-erfarne

SAPPHIRE II er et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 394 patienter med kronisk hepatitis C genotype 1-infektion uden cirrose, der ikke opnåede SVR ved tidligere behandling med pegIFN/RBV. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin blev administreret i 12 uger. Forsøgspersonerne i placebogruppen fik placebo i 12 uger, hvorefter de fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 uger.

De behandlede patienter (N = 394) havde en median alder på 54 år (interval: 19-71); 49,0 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 21,8 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, og 29,2 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 57,6 % var mænd; 8,1 % var sorte; 19,8 % havde et BMI på mindst 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,6 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 89,6 % havde genotype IL28B non-C/C; 87,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst

800.000 IE/ml ved *baseline*; 17,8 % havde portal fibrose (F2), og 14,5 % havde bridging fibrose (F3); 58,4 % havde HCV genotype 1a-infektion; 41,4 % havde HCV genotype 1b-infektion.

Tabel 10 viser SVR12-raterne for behandlingserfarne forsøgspersoner med genotype 1-infektion, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 uger i SAPPHERE II.

**Tabel 10. SVR12 for peginterferon/ribavirin-erfarne genotype 1-smittede forsøgspersoner i SAPPHERE II**

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

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

#### PEARL II – genotype 1b, peginterferon/ribavirin-erfarne

PEARL II er et globalt, randomiseret, ikke-blindet multicenterstudie med 179 voksne patienter med kronisk hepatitis C genotype 1b-infektion uden cirrose, der ikke opnåede SVR ved tidligere behandling med pegIFN/RBV. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 uger.

De behandlede patienter (N = 179) havde en median alder på 57 år (interval: 26-70); 35,2 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 28,5 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, og 36,3 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 54,2 % var mænd; 3,9 % var sorte; 21,8 % havde et BMI på mindst 30 kg/m<sup>2</sup>; 12,8 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 90,5 % havde genotype IL28B non-C/C; 87,7 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 17,9 % havde portal fibrose (F2), og 14,0 % havde *bridging*-fibrose (F3).

Tabel 11 viser SVR12-raterne for behandlingserfarne genotype 1b-smittede forsøgspersoner, der fik Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden ribavirin i 12 uger i PEARL II. I dette studie gav Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uden ribavirin næsten samme SVR12-rate (100 %) som Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (97,7 %).

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

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

*Klinisk studie med patienter med kompenseret cirrose*

*TURQUOISE II – behandlingsnaive eller peginterferon/ribavirin-erfarne genotype 1-smittede patienter med kompenseret cirrose*

TURQUOISE II er et globalt, randomiseret, ikke-blindet multicenterstudie, der omfattede 380 genotype 1-smittede patienter med kompenseret cirrose (Child-Pugh A), som enten var behandlingsnaive eller ikke havde opnået SVR ved tidligere pegIFN/RBV-behandling. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin blev administreret i enten 12 eller 24 uger.

De behandlede patienter (N = 380) havde en median alder på 58 år (interval: 21-71); 42,1 % var behandlingsnaive, 36,1 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 8,2 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, 13,7 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 70,3 % var mænd; 3,2 % var sorte; 28,4 % havde et BMI på mindst 30 kg/m<sup>2</sup>; 14,7 % havde et trombocytantal på under 90 x 10<sup>9</sup>/l; 49,7 % havde et albuminniveau på under 40 g/l; 86,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 81,8 % havde genotype IL28B non-C/C; 24,7 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 68,7 % havde HCV genotype 1a-infektion, 31,3 % havde HCV genotype 1b-infektion.

Tabel 12 viser SVR12-raterne for genotype 1-smittede patienter med kompenseret cirrose, der var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV.

**Tabel 12. SVR12 for genotype 1-smittede patienter med kompenseret cirrose, der var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV**

Behandlingsresultat	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV					
	12 uger			24 uger		
	n/N	%	KI <sup>a</sup>	n/N	%	KI <sup>a</sup>
<b>Samlet SVR12</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV genotype 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Behandlingsnaive	59/64	92,2		53/56	94,6	
Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotype 1b</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Behandlingsnaive	22/22	100		18/18	100	
Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling	14/14	100		10/10	100	
<b>Resultat for patienter uden SVR12</b>						
VF under behandling	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Andet	4/208	1,9		2/172	1,21	

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

Recidivraten hos patienter med genotype 1a og cirrose ud fra laboratorieværdier ved *baseline* præsenteres i tabel 13.

**Tabel 13. TURQUOISE II: Recidivrate ud fra laboratorieværdier ved *baseline* efter 12 og 24 ugers behandling hos patienter med genotype 1a-infektion og kompenseret cirrose**

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

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

***TURQUOISE-III: Klinisk studie af patienter med GT1b-infektion med cirrose uden RBV***

TURQUOISE-III er et fase 3b, ikke-blindet, enkelt-arm, multicenterstudie, som undersøgte Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavirs(uden ribavirin) virkning og sikkerhed ved administration i 12 uger til voksne med HCV GT1b-infektion, behandlingsnaive og pegIFN/RBV behandlingserfarne med kompenseret cirrose.

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

De vigtigste karakteristika er vist nedenfor:

**Tabel 14. Vigtigste demografiske karakteristika i TURQUOISE-III**

Karakteristika	N = 60
Alder, median (interval) år	60,5 (26-78)
Mænd, køn, n (%)	37 (61)
IL28B Non-C/C genotype, n (%)	50 (83)
Tidligere HCV-behandling:	
naïve, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
<i>Baseline</i> albumin, median g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
<i>Baseline</i> trombocytaltal, median ( $\times 10^9/l$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

Samlede analyser af kliniske studier

*Responsvarighed*

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

*Samlet effektanalyse*

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

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

**Tabel 15. SVR12-rater for de anbefalede behandlingsregimer pr. patientpopulation**

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

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

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

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

#### *Klinisk studie hos forsøgspersoner med HCV genotype 1-infektion og samtidig infektion med HIV-1*

I et åbent klinisk studie (TURQUOISE I) blev sikkerheden ved og virkningen af 12 eller 24 ugers behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin undersøgt hos 63 forsøgspersoner med kronisk hepatitis C genotype 1 og samtidig HIV-1-infektion. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger hos patienter med HCV og samtidig HIV-1-infektion. Forsøgspersonerne var på en stabil HIV-1-antiretroviral behandling (*antiretroviral therapy* (ART)), der omfattede ritonavir-boostet atazanavir eller raltegravir, der blev administreret samtidig med en baggrundsbehandling bestående af tenofovir + emtricitabin eller lamivudin.

De behandlede patienter (N = 63) havde en gennemsnitsalder på 51 år (interval: 31-69), 24 % var sorte, 81 % havde genotype IL28B non-C/C, 19 % havde kompenseret cirrose, 67 % var HCV-behandlingsnaive, 33 % havde oplevet behandlingssvigt med pegIFN/RBV, og 89 % havde HCV genotype 1a-infektion.

I tabel 16 vises SVR12-raterne for patienter med HCV genotype 1-infektion og samtidig HIV-1-infektion i TURQUOISE I.

**Tabel 16. SVR12 for forsøgspersoner med samtidig HIV-1-infektion i TURQUOISE I**

<b>Endepunkt</b>	<b>Gruppe A 12 uger N = 31</b>	<b>Gruppe B 24 uger N = 32</b>
SVR12, n/N (%) [95 %-KI]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12		
Virologisk svigt under behandling	0	1
Recidiv efter behandling	1	2 <sup>a</sup>
Andet	1	0

- a. På baggrund af prøver fra *baseline* og virologiske analyser synes disse tilfælde af virologisk svigt at skyldes reinfektion.

I TURQUOISE I var SVR12-raterne hos HCV-forsøgspersoner med samtidig HIV-1-infektion konsistente med SVR12-raterne hos forsøgspersonerne i fase 3-studier, der kun var inficeret med HCV. 7 ud af 7 forsøgspersoner med genotype 1b-infektion og 51 ud af 56 forsøgspersoner med genotype 1a-infektion opnåede SVR12. Fem (5) ud af 6 forsøgspersoner med kompenseret cirrose i hver gruppe opnåede SVR12.

#### *Klinisk studie hos patienter med levertransplantat*

I CORAL-I-studiet blev sikkerheden ved og virkningen af Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin i 24 uger undersøgt hos 34 HCV genotype 1-smittede patienter med levertransplantat, som ved inklusion i studiet havde fået foretaget levertransplantationen for mere end 12 måneder siden. Ribavirin-dosen blev fastsat individuelt efter investigators skøn; de fleste patienter fik 600-800 mg som startdosis, og de fleste patienter fik også 600-800 mg pr. dag ved slutningen af behandlingen.

34 forsøgspersoner (29 med HCV genotype 1a-infektion og 5 med HCV genotype 1b-infektion), som ikke havde fået behandling for HCV-infektion efter transplantationen, og som havde en METAVIR-fibrose-score på F2 eller lavere, blev rekrutteret. 33 ud af de 34 forsøgspersoner (97,1 %) opnåede SVR12 (96,6 % hos forsøgspersoner med genotype 1a-infektion og 100 % hos forsøgspersoner med genotype 1b-infektion). Én forsøgsperson med HCV genotype 1a-infektion fik recidiv efter behandlingen.

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

I et åbent fase 2 enkeltgruppe-studie på flere centre fik 38 behandlingsnaive eller peginterferon/ribavirin-erfarne, ikke-cirrotiske forsøgspersoner med genotype 1-infektion og på stabil dosis metadon (N = 19) eller buprenorphin med eller uden naloxon (N = 19) 12 ugers behandling med Exviera i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin. De behandlede forsøgspersoner havde en median alder på 51 år (interval: 26-64), 65,8 % var mænd og 5,3 % var sorte. Størstedelen (86,8 %) havde HCV-rna-niveauer ved *baseline* på mindst 800.000 IE/ml, og størstedelen (84,2 %) havde genotype 1a-infektion; 68,4 % havde genotype IL28B non-C/C, 15,8 % havde portal fibrose (F2), og 5,3 % havde bridging fibrose (F3), mens 94,7 % var HCV-behandlingsnaive.

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

## Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

**Tabel 17. Geometrisk gennemsnit af  $C_{max}$  og AUC for multiple doser af Exviera 250 mg to gange dagligt og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg én gang dagligt sammen med mad hos raske forsøgspersoner**

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

## Absorption

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

## *Virkingen af mad*

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

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

## Fordeling

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

## Biotransformation

Dasabuvir metaboliseres hovedsagelig af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP3A. Efter en dosis på 400 mg  $^{14}C$ -dasabuvir hos mennesker var uomdannet dasabuvir den væsentligste komponent



(ca. 60 %) i den lægemiddelrelaterede radioaktivitet i plasma. Syv metabolitter blev identificeret i plasma. Den mest udbredte plasmametabolit var M1, der repræsenterede 21 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet (AUC) i kredsløbet (AUC) efter en enkelt dosis; metabolitten dannes ved oxidativ metabolisme, hovedsagelig via CYP2C8.

### Elimination

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

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

### Særlige populationer

#### *Ældre*

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

#### *Køn og vægt*

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

#### *Race og etnisk oprindelse*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

Ændringerne i eksponeringen for dasabuvir hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion anses ikke for at være klinisk signifikante. Begrænset dokumentation hos patienter med nyresygdom i slutstadiet indikerer ikke væsentlige kliniske ændringer i eksponeringen hos denne patientgruppe. Dosisjustering af Exviera er ikke krævet hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller hos patienter i dialyse med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2).

### *Nedsat leverfunktion*

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

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

### *Pædiatrisk population*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))

Laktosemonohydrat

Copovidon

Croscarmellosematrik

Kolloid vandfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Titaniumdioxid (E171)

Polyethylenglykol 3350

Talkum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Exviera filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger fremstillet af PVC/PE/PCTFE-aluminiumsfolie. 56 tabletter (multipakning med 4 æsker, som indeholder hver 14 tabletter).

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Ltd

Maidenhead

SL6 4UB

Storbritannien

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

EU/1/14/983/001

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 januar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

### • Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

### • RisikostyringsPlan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### • Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at vurdere recidiv af hepatocellulært karcinom associeret med Exviera skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt sikkerhedsstudie baseret på en vedtagen protokol med brug af data fra en kohorte af en veldefineret gruppe patienter. Den endelige studierapport skal indsendes i:	2. kvartal 2021

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

## **A. ETIKETERING**



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

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

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg filmovertrukne tabletter  
dasabuvir

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

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

Multipakning: 56 (4 æsker a 14) filmovertrukne tabletter

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

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/983/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

exviera

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

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

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

PC  
SN

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

**Indre æske i multipakning a 14 filmovertrukne tabletter – uden blue box**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg filmovertrukne tabletter  
dasabuvir

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose.

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

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

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

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/983/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

exviera

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exviera 250 mg tabletter  
dasabuvir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Ltd

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Exviera 250 mg filmovertrukne tabletter dasabuvir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

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

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

#### **Oversigt over indlægssedlen**

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

### **1. Virkning og anvendelse**

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

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

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

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

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

#### **Tag ikke Exviera:**

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

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir virker på, ligesom Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan påvirke den måde, de andre lægemidler virker på.

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

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

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

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

- har en anden leversygdom end hepatitis C;
- har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.

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

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

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

### **Blodprøver**

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

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

### **Børn og unge**

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

### **Brug af anden medicin sammen med Exviera**

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

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

**Tal med lægen eller apotekspersonalet**, før du tager Exviera, hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er angivet i tabellen nedenfor. Lægen vil vurdere, om din dosis af disse lægemidler



skal ændres. Du skal også tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Exviera, hvis du tager hormonale præventionsmidler. Se punktet om prævention nedenfor.

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

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

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

### **Graviditet og prævention**

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

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

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

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

- Der er risiko for fødselsdefekter, når ribavirin tages af kvindelige patienter, som bliver gravide.
- Der kan også være risiko for fødselsdefekter, hvis ribavirin tages af en mandlig patient, hvis kvindelige partner bliver gravid.

- Læs punktet om “Prævention” i indlægssedlen for ribavirin meget grundigt. Det er vigtigt at både mænd og kvinder læser informationen.
- Hvis du eller din partner bliver gravide under behandlingen med Exviera og ribavirin eller i de efterfølgende måneder, skal du straks kontakte din læge.

#### **Amning**

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

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

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

#### **Exviera indeholder laktose**

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

### **3. Sådan skal du tage Exviera**

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

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

#### **Så meget skal du tage**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4. Bivirkninger

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

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

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

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

- kløe.

**Sjælden:** forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede

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

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

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

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

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

- anæmi (nedsat antal røde blodlegemer).

**Sjælden:** forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede

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

### Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Exviera indeholder:**

- Aktivt stof: Hver tablet indeholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), laktosemonohydrat, copovidon, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica (E551), magnesiumstearat (E470b).
  - Filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), titaniumdioxid (E171), polyethylenglykol 3350, talkum (E553b), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

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

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Storbritannien

### **Fremstiller**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

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

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

### **Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

### **España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

### **France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

### **Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

### **Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

### **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

### **Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

### **România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

### **Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**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

**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**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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