BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exviera 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg dasabuvir (als natriummonohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Beige, ovale, filmomhulde tabletten met een afmeting van 14,0 mm x 8,0 mm en aan de ene zijde gemarkeerd met "AV2".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

De aanbevolen dosering is 250 mg dasabuvir (één tablet) tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds).

Dasabuvir mag niet als monotherapie worden toegediend. Dasabuvir moet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HCV (zie rubriek 5.1). Raadpleeg ook de Samenvatting van de productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met dasabuvir worden gebruikt.

De aanbevolen gelijktijdig te gebruiken geneesmiddelen en de aanbevolen behandelduur voor de combinatietherapie met dasabuvir worden in Tabel 1 weergegeven.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 1. Aanbevolen gelijktijdig te gebruiken geneesmiddelen en aanbevolen behandelduur voor dasabuvir per patiëntenpopulatie

Patiëntenpopulatie	Behandeling*	Duur
Genotype 1b, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 weken 8 weken kan worden overwogen bij genotype 1b patiënten met geringe tot matige fibrose** die niet eerder zijn behandeld (zie rubriek 5.1, GARNET studie)
Genotype 1a, zonder cirrose	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirine*	12 weken
Genotype 1a, met gecompenseerde cirrose	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirine*	24 weken (zie rubriek 5.1)
*NB: Volg de doseringsaanbevelingen voor genotype 1a bij patiënten met een onbekend genotype 1-subtype of met een gemengde genotype 1-infectie. ** Voor vaststellen van de ernst van de leverziekte wordt, bij gebruik van non-invasieve methoden, de nauwkeurigheid verbeterd door een combinatie van bepalingen van biomarkers in het bloed, of door een combinatie van de bepaling van de leverstijfheid en bloedonderzoek. Deze gecombineerde bepalingen moeten voorafgaand aan een 8-weekse behandeling uitgevoerd worden bij alle patiënten met een matige fibrose.		

Gemiste doses
Als er een dosis dasabuvir is overgeslagen, kan de voorgeschreven dosis binnen 6 uur na het gebruikelijke tijdstip alsnog worden ingenomen. Als er meer dan 6 uur zijn verstreken sinds het gebruikelijke tijdstip waarop dasabuvir wordt ingenomen, mag de overgeslagen dosis NIET meer worden ingenomen en moet de patiënt de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip innemen. Patiënten moeten erop gewezen worden geen dubbele dosis in te nemen.

Speciale populaties

Gelijktijdige infectie met HIV-1

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

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan
Dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinatie met ribavirine wordt aanbevolen voor een behandelduur van 24 weken bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan. Bij deze patiënten kan een lagere startdosering ribavirine geschikt zijn. In een postlevertransplantatiestudie werd de dosis ribavirine per persoon afgestemd en kregen de meeste patiënten 600 tot 800 mg per dag (zie rubriek 5.1). Voor dosisaanbevelingen met calcineurineremmers, zie rubriek 4.5.

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Leverfunctiestoornissen
Er is geen dosisaanpassing van dasabuvir noodzakelijk voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A). Dasabuvir mag niet gebruikt worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C) (zie rubriek 5.2).

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

Naar verwachting zal gelijktijdige toediening van dasabuvir met geneesmiddelen die sterke of matige enzym-inductoren zijn, de plasmaconcentraties van dasabuvir verlagen waardoor de therapeutische werking afneemt (zie rubriek 4.5). Hieronder vindt u een aantal voorbeelden van gecontra-indiceerde inductoren.

Enzym-inductoren:

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

Geneesmiddelen die sterke CYP2C8-remmers zijn, kunnen de plasmaconcentraties van dasabuvir verhogen en moeten niet gelijktijdig met dasabuvir worden toegediend (zie rubriek 4.5). Hieronder vindt u een aantal voorbeelden van gecontra-indiceerde CYP2C8-remmers.

CYP2C8-remmer:

- gemfibrozil

Dasabuvir wordt toegediend met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voor contra-indicaties van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

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

Risico op leverdecompensatie en leverfalen bij patiënten met cirrose

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

Dasabuvir mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C) (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.8 en 5.2).

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

Verhoogde ALAT-waarden

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

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

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

Hoewel de verhoogde ALAT-waarden die met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in verband worden gebracht, asymptomatisch waren, dient aan patiënten duidelijk gemaakt te worden dat zij alert dienen te zijn op vroege verschijnselen van leverontsteking, zoals vermoeidheid, zwakte, een gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken, maar ook op latere verschijnselen zoals geelzucht en verkleuring van de ontlasting, en dat zij onmiddellijk een arts moeten raadplegen als zich dergelijke symptomen voordoen. Routinematige controle van de leverenzymen is niet nodig bij patiënten zonder

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

cirrose (voor patiënten met cirrose, zie hierboven). Vroegtijdige stopzetting van de behandeling kan leiden tot geneesmiddelenresistentie, maar de gevolgen voor een toekomstige behandeling zijn niet bekend.

Zwangerschap en gelijktijdig gebruik met ribavirine

Zie ook rubriek 4.6.

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

Gebruik met tacrolimus, sirolimus en everolimus

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

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

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

Depressie of psychiatrische ziekte

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

Genotype-specifieke activiteit

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

De werkzaamheid van dasabuvir is niet vastgesteld bij patiënten met andere HCV-genotypes dan genotype 1. dasabuvir dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van patiënten die met andere genotypes geïnfecteerd zijn dan type 1.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gelijktijdige toediening met andere direct werkende antivirale middelen tegen HCV

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

Herbehandeling

De werkzaamheid van dasabuvir bij patiënten die eerder zijn blootgesteld aan dasabuvir of aan geneesmiddelen waarvan wordt verwacht dat ze kruisresistent zijn, is niet aangetoond.

Gebruik met statines

Rosuvastatine
Dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zal de blootstelling aan rosuvastatine naar verwachting met meer dan het drievoudige doen toenemen. Als er tijdens de behandelperiode een behandeling met rosuvastatine nodig is, mag de maximale dagelijkse dosis rosuvastatine niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 4.5, Tabel 2).

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

Behandeling van patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie

Dasabuvir wordt aanbevolen in een combinatietherapie met paritaprevir/ombitasvir/ritonavir. Ritonavir kan proteaseremmerresistentie induceren bij patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie zonder voortgezette antiretrovirale therapie. Patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie die geen suppressieve antiretrovirale therapie krijgen, mogen niet met dasabuvir worden behandeld.
Bij het instellen van de behandeling bij patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie dient zorgvuldig te worden gekeken naar mogelijke geneesmiddeleninteracties (voor meer informatie zie rubriek 4.5, Tabel 2).

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

Als er geen sprake is van uitgebreide proteaseremmerresistentie (verlaagde blootstelling aan darunavir) kan darunavir, in een dosering van eenmaal daags 800 mg worden gebruikt mits het op hetzelfde moment wordt toegediend als ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Opgemerkt dient te worden dat darunavir zonder ritonavir dient te worden ingenomen, aangezien ritonavir 100 mg eenmaal daags reeds een bestanddeel vormt van de vaste dosiscombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voor het gebruik van andere HIV-proteaseremmers dan atazanavir en darunavir.

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

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

Hepatitis B-virus reactivatie

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

Gebruik bij diabetespatiënten

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

Lactose

Exviera bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dasabuvir dient altijd gelijktijdig met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir te worden ingenomen. Als de middelen gelijktijdig worden gebruikt, hebben ze wederzijdse effecten op elkaar (zie rubriek 5.2). Om die reden dient het interactieprofiel van de bestanddelen als een combinatie te worden beschouwd.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige toediening met enzym-inductoren kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen en verhoogde ALAT-waarden (zie Tabel 2). Gelijktijdige toediening met ethinyloestradiol kan leiden tot een verhoogd risico op verhoogde ALAT-waarden (zie rubriek 4.3 en 4.4). De gecontra-indiceerde enzym-inductoren staan vermeld in rubriek 4.3.

Farmacokinetische interacties

Mogelijke effecten van dasabuvir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen
In-vivo-onderzoeken naar interacties met andere geneesmiddelen hebben het netto-effect van de gecombineerde behandeling, inclusief ritonavir, geëvalueerd. In de volgende rubriek staan de specifieke transporters en metaboliserende enzymen die door dasabuvir worden beïnvloed als dasabuvir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir wordt gebruikt. Zie Tabel 2 voor richtlijnen betreffende mogelijke geneesmiddeleninteracties en dosisaanbevelingen voor dasabuvir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4
Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voor meer informatie (zie ook Tabel 2).

Geneesmiddelen die getransporteerd worden door de OATP-familie
Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voor meer informatie over OATP1B1-, OATP1B3- en OATP2B1-substraten (zie ook Tabel 2).

Geneesmiddelen die getransporteerd worden door BCRP
Dasabuvir is *in vivo* een BCRP-remmer. Gelijktijdig gebruik van dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir samen met geneesmiddelen die substraten van BCRP zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze transportersubstraten, waardoor een dosisaanpassing en/of klinische controle mogelijk noodzakelijk kunnen zijn. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn sulfasalazine, imatinib en sommige statines (zie Tabel 2). Zie ook Tabel 2 voor specifiek advies over rosuvastatine dat in een geneesmiddeleninteractieonderzoek is onderzocht.

Geneesmiddelen die getransporteerd worden door P-gp in de darm
Dasabuvir is *in vitro* een P-gp-remmer; er is echter geen significante verandering waargenomen in de blootstelling van het P-gp-substraat digoxine als dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir werd toegediend. Het kan niet worden uitgesloten dat de systemische blootstelling van dabigatranetexilaat door dasabuvir wordt verhoogd als gevolg van P-gp-remming in de darm.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door glucuronidering
Dasabuvir is *in vivo* een UGT1A1-remmer. Gelijktijdig gebruik van dasabuvir met geneesmiddelen die voornamelijk door UGT1A1 worden gemetaboliseerd, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dergelijke geneesmiddelen; regelmatige klinische controle wordt aanbevolen voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index (bijv. levothyroxine). Zie ook Tabel 2 voor specifiek advies over raltegravir en buprenorfine die in geneesmiddeleninteractieonderzoeken zijn onderzocht. Het is ook gebleken dat dasabuvir UGT1A4, 1A6 en intestinaal UGT2B7 remt *in vitro* en *in vivo* relevante concentraties.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19
Gelijktijdig gebruik van dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan leiden tot een verlaging van de blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytoïne) waardoor een dosisaanpassing/klinische controle noodzakelijk kunnen zijn. CYP2C19-substraten die zijn onderzocht in geneesmiddeleninteractieonderzoeken zijn omeprazol en escitalopram (Tabel 2).

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9
Er was geen invloed op de blootstelling van het CYP2C9-substraat warfarine als dasabuvir samen met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir werd toegediend. Bij andere CYP2C9-substraten (NSAID's (bijv. ibuprofen), antidiabetica (bijv. glimepiride, glipizide) wordt niet verwacht dat dosisaanpassingen nodig zijn.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 of CYP1A2
Er was geen invloed op de blootstelling het CYP2D6/CYP1A2-substraat duloxetine als dasabuvir samen met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir werd toegediend. Blootstelling aan cyclobenzaprine, een CYP1A2-substraat, werd verminderd. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn voor andere CYP1A2-substraten (bijv. ciprofloxacine, cyclobenzaprine, theofylline en cafeïne). Van CYP2D6-substraten (bijv. desipramine, metoprolol en dextromethorfan) wordt niet verwacht dat er dosisaanpassingen nodig zijn.

Geneesmiddelen die middels transporteiwitten via de nieren worden uitgescheiden
Dasabuvir remt de organic anion transporter (OAT1) *in vivo* niet zoals aangetoond door het gebrek aan interactie met tenofovir (OAT1-substraat). *In-vitro*-studies tonen aan dat dasabuvir de organic cation transporters (OCT2), de organic anion transporters (OAT3) of de multidrug en toxin extrusion proteins (MATE1 en MATE2K) niet remmen bij klinisch relevante concentraties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dasabuvir

Geneesmiddelen die CYP2C8 remmen
Gelijktijdig gebruik van dasabuvir met geneesmiddelen die CYP2C8 remmen (bijv. teriflunomide, deferasirox) kunnen de plasmaconcentraties van dasabuvir verhogen. Sterke CYP2C8-remmers zijn gecontra-indiceerd voor gebruik met dasabuvir (zie rubriek 4.3 en Tabel 2).

Enzym-inductoren
Gelijktijdig gebruik van dasabuvir met geneesmiddelen die matige of sterke enzym-inductoren zijn, zal de plasmaconcentraties van dasabuvir naar verwachting doen dalen en het therapeutisch effect verminderen. De gecontra-indiceerde enzym-inductoren staan vermeld in rubriek 4.3 en Tabel 2.

Dasabuvir is *in vitro* een substraat van P-gp en BCRP en de belangrijkste dasabuvirmetaboliet M1 is een substraat van OCT1. Remming van P-gp en BCRP zal naar verwachting niet tot klinisch relevante toenames van de plasmaconcentraties van dasabuvir leiden (Tabel 2).

De dasabuvirmetaboliet M1 is in alle geneesmiddeleninteractieonderzoeken gekwantificeerd. Veranderingen in de blootstelling van de metaboliet waren over het algemeen consistent met de waarnemingen voor dasabuvir, behalve voor onderzoeken met de CYP2C8-remmer gemfibrozil, waar de metabolietblootstellingen met maximaal 95% daalden en met de CYP3A-inductor carbamazepine, waar de metabolietblootstellingen met slechts maximaal 39% daalden.

Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Het nauwgezet controleren van de International Normalised Ratio (INR) waarden wordt aanbevolen, omdat de leverfunctie kan veranderen door de behandeling van dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Studies naar geneesmiddeleninteracties

Aanbeveling voor de gelijktijdige toediening van dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voor een aantal geneesmiddelen worden weergegeven in Tabel 2.

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

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

In Tabel 2 staat het Least Squares Means Ratio-effect (90% betrouwbaarheidsinterval) op de concentratie van dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen vermeld.

De richting van de pijl geeft de richting aan van de verandering in blootstelling (C_{max} en AUC) aan paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir en het gelijktijdig toegediende geneesmiddel (↑= t*oename van meer dan 20%*, ↓ *= afname van meer dan 20%*, ↔ *= geen verandering of een verandering van minder dan 20%*).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Dit is geen volledige lijst. Dasabuvir wordt toegediend met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor interacties met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Tabel 2. Interacties tussen dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
AMINOSALICYLAAT						
Sulfasalazine Mechanisme: BCRP-remming door paritaprevir, ritonavir en dasabuvir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ sulfasalazine				Voorzichtigheid is geboden wanneer sulfasalazine gelijktijdig wordt toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARITMICA						
Digoxine 0,5 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: P-gp-remming door dasabuvir, paritaprevir en ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ digoxine	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Hoewel er geen dosisaanpassing voor digoxine nodig is, wordt een passende monitoring van de digoxinewaarden in het serum aanbevolen.
		↔ 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)	
ANTIBIOTICA (SYSTEMISCHE TOEDIENING)						
Sulfamethoxazol, trimethoprim 800/160 mg tweemaal daags Mechanisme: toename in dasabuvir is mogelijk te wijten aan CYP2C8-remming door trimethoprim	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ Sulfameth-oxazol,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ trimethoprim	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)	N.v.t	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	N.v.t.	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	N.v.t.	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVENS MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
ANTIKANKERMIDDELEN						
Apalutamide Enzalutamide Mitotaan Mechanisme: CYP3A4-inductie door apalutamide, enzalutamide of mitotaan.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Imatinib Mechanisme: BCRP-remming door paritaprevir, ritonavir en dasabuvir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ imatinib				Klinische monitoring en een lagere dosering van imatinib wordt aanbevolen.
ANTICOAGULANTIA						
Warfarine 5 mg enkelvoudige dosis en andere vitamine K-antagonisten	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-warfarine	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Ondanks dat er geen verandering wordt verwacht in de farmacokinetiek van warfarine, wordt nauwgezet controleren van de INR aanbevolen bij alle vitamine K-antagonisten. Dit wordt veroorzaakt door de veranderingen in de leverfunctie tijdens de behandeling met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ S-warfarine	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)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatranetexilaat Mechanisme: Intestinale P-gp-remming door paritaprevir en ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ dabigatranetexilaat				Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan de plasmaconcentratie van dabigatranetexilaat verhogen. Met voorzichtigheid gebruiken.
ANTICONVULSIVA						
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags gevolgd door 200 mg tweemaal daags	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ carbamazepine	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
		↓ carbamazepine 10, 11-epoxide	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	N.v.t.	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
Mechanisme: CYP3A4-inductie door carbamazepine		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	N.v.t.	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	N.v.t.	
Fenobarbital Mechanisme: CYP3A4-inductie door fenobarbital	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Fenytoïne Mechanisme: CYP3A4-inductie door fenytoïne	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
S-mefenytoïne Mechanisme: CYPC219-inductie door s-mefenytoïne	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ S-mefenytoïne				Klinische monitoring en dosisaanpassing kan nodig zijn voor s-mefenytoïne.
ANTIDEPRESSIVA						
Escitalopram 10 mg enkelvoudige dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor escitalopram.
		↑ S-desmethylcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	N.v.t.	
		↔ 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)	
Duloxetine 60 mg enkelvoudige dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetine	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor duloxetine. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ 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)	
ANTIMYCOTICA						
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags Mechanisme: CYP3A4/P-gp-remming door ketoconazol en	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ketoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	N.v.t.	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	N.v.t.	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	N.v.t.	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	N.v.t.	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.						
LIPIDENVERLAGENDE MIDDELEN						
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags Mechanisme: De toename van de blootstelling aan dasabuvir is als gevolg van de CYP2C8-remming en de toename van de blootstelling aan paritaprevir is mogelijk als gevolg van OATP1B1-remming door gemfibrozil.	dasabuvir + paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	N.v.t.	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	N.v.t.	
			--	--	--	
ANTI-MYCOBACTERIËLE MIDDELEN						
Rifampicine Mechanisme: CYP3A4/CYP2C8-inductie door rifampicine	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BIGUANIDE ORALE BLOEDGLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN						
Metformine 500 mg enkelvoudige dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ metformine	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor metformine wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
CALCIUMANTAGONISTEN						
Amlodipine 5 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ amlodipine	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	--	De dosis amlodipine met 50% verlagen en patiënten controleren op klinische effecten.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVENS MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
ANTICONCEPTIEMIDDELEN						
Ethinyloestradiol/ norgestimaat 0,035/0,25 mg eenmaal daags Mechanisme: mogelijk als gevolg van UGT-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ ethinyloestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Ethinyloestradiolbevattende anticonceptiemiddelen zijn gecontra-indiceerd. (zie rubriek 4.3).
		Norgestimaatmetabolieten:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor-elgestromine	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Nor-ethisteron (pil met alleen progestagine) 0,35 mg eenmaal daags	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ nor-ethisteron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Geen dosisaanpassing nodig voor norethisteron of dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
DIURETICA						
Furosemide 20 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: mogelijk als gevolg van UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemide	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	--	Controleer patiënten op klinische effecten; er kan een dosisverlaging van furosemide tot 50% nodig zijn. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + 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)	
HCV-ANTIVIRALE MIDDELEN						
Sofosbuvir 400 mg eenmaal daags Mechanisme: BCRP en P-gp-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor sofosbuvir wanneer het wordt toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	N.v.t.	
		↔ 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)	
KRUIDENGENEESMIDDELEN						

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
Sint-janskruid (*hypericum perforatum*) Mechanisme: CYP3A4-inductie door Sint-janskruid	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: PROTEASEREMMERS Zie rubriek 4.4 (Behandeling van patiënten met een gelijktijdige HIV-infectie) en de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voor een algemene opmerking over de behandeling van patiënten die een gelijktijdige HIV-infectie hebben en een bespreking van diverse antiretrovirale regimes die gebruikt kunnen worden.						
Atazanavir 300 mg eenmaal daags (op hetzelfde moment toegediend) Mechanisme: De toegenomen paritaprevir-blootstelling is mogelijk als gevolg van remming van OATP's door atazanavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	De aanbevolen dosis atazanavir is 300 mg, zonder ritonavir, in combinatie met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir moet op hetzelfde moment toegediend worden als dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. De dosis ritonavir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zorgt voor farmacokinetische versterking van atazanavir. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. De combinatie van atazanavir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir verhoogt de bilirubinewaarden, met name als ribavirine een bestanddeel vormt van het hepatitis C-regime, zie rubriek 4.4 en 4.8.
		↔ 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)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg eenmaal daags ('s avonds toegediend) Mechanisme: De toename van de blootstelling aan paritaprevir is mogelijk als gevolg van remming van OATP1B1/B3 en CYP3A door atazanavir en CYP3A-	dasabuvir + 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)	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
remming door de aanvullende dosis ritonavir.						
Darunavir 800 mg eenmaal daags (op hetzelfde moment toegediend) Mechanisme: Onbekend	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	De aanbevolen dosis darunavir is 800 mg eenmaal daags, zonder ritonavir, wanneer het op hetzelfde moment toegediend wordt als ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +dasabuvir. (De dosis ritonavir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zorgt voor farmacokinetische versterking van darunavir.) Dit schema kan gebruikt worden wanneer er geen sprake is van uitgebreide proteaseremmerresistentie (d.w.z. afwezigheid van met darunavir-resistentie geassocieerde RAM's), zie ook rubriek 4.4. Darunavir in combinatie met ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir + dasabuvir wordt niet aanbevolen met patiënten met uitgebreide PI-resistentie. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags Mechanisme: Onbekend	dasabuvir + 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 eenmaal daags ('s avonds toegediend) Mechanisme: Onbekend	dasabuvir + 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	dasabuvir + 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 tweemaal daags of 800/200 mg eenmaal daags in combinatie met dasabuvir en
		↔ 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)	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
400/100 mg tweemaal daags[1] Mechanisme: De toename van de blootstelling aan paritaprevir is mogelijk het gevolg van de remming van CYP3A/effluxtransporters door lopinavir en een hogere dosis ritonavir.		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is gecontra-indiceerd als gevolg van een verhoogde blootstelling aan paritaprevir (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: NON-NUCLEOSIDE REVERSETRANSCRIPTASEREMMERS						
Rilpivirine[2] 25 mg eenmaal daags toegediend in de ochtend met voedsel Mechanisme: CYP3A-remming door ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rilpivirine	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Gelijktijdig gebruik van dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met rilpivirine eenmaal daags dient alleen te worden overwogen bij patiënten die geen bekende verlenging van het QT-interval hebben en die gelijktijdig geen andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen. Als de combinatie wordt gebruikt dienen er regelmatig ECG-controles plaats te vinden, zie rubriek 4.4. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + 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/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat 600/300/200 mg eenmaal daags Mechanisme: mogelijke enzym-inductie door efavirenz.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Gelijktijdig gebruik van op efavirenz (enzym-inductor) gebaseerde regimes met paritaprevir/ritonavir + dasabuvir leidde tot verhoogde ALAT-waarden en derhalve tot het vervroegd staken van de studie.				Gelijktijdig gebruik van efavirenzbevattende regimes is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
Nevirapine Etravirine	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: INTEGRASEREMMERS ('INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR', INSTI)						
Dolutegravir 50 mg eenmaal daags Mechanisme: mogelijk te wijten aan UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir en CYP3A4-remming door ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Geen dosisaanpassing nodig voor dolutegravir wanneer het wordt toegediend met dasabuvir + 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)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir 400 mg tweemaal daags Mechanisme: UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Geen dosisaanpassing nodig voor raltegravir of dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Tijdens gelijktijdig gebruik zijn geen klinisch relevante wijzigingen in de blootstelling aan dasabuvir, paritaprevir en ombitasvir (gebaseerd op vergelijking met historische gegevens) waargenomen.				
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: NUCLEOSIDEREMMERS						
Abacavir/lamivudine 600/300 mg eenmaal daags	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor abacavir of lamivudine wanneer het wordt toegediend met dasabuvir + 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)	
Emtricitabine/ tenofovir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ emtricitabine	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Geen dosisaanpassing nodig voor emtricitabine/tenofovir en dasabuvir +
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
200 mg eenmaal daags/300 mg eenmaal daags		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS						
Rosuvastatine 5 mg eenmaal daags Mechanisme: OATP1B-remming door paritaprevir en BCRP-remming door dasabuvir, paritaprevir en ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatine	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	De maximale dagelijkse dosis rosuvastatine is 5 mg (zie rubriek 4.4). Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatine 10 mg eenmaal daags Mechanisme: OATP1B1-remming door paritaprevir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatine	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	N.v.t.	Verlaag de dosis pravastatine met 50%. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatine Mechanisme: OATP1B-/BCRP-remming door paritaprevir Pitavastatine Mechanisme: OATP1B-remming door paritaprevir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ fluvastatine ↑ pitavastatine ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Gelijktijdig gebruik met fluvastatine en pitavastatine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Een tijdelijke opschorting van fluvastatine en pitavastatine wordt aanbevolen voor de duur van de behandeling. Als een statinebehandeling gedurende de behandelperiode vereist is, is het mogelijk op een gereduceerde dosis pravastatine of rosuvastatine over te schakelen. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
IMMUNOSUPPRESSIVA						
Ciclosporine eenmaal daags een enkelvoudige dosis van 30 mg [3] Mechanisme: Het effect op ciclosporine is als gevolg van CYP3A4-remming door ritonavir en de toegenomen paritaprevir-blootstelling is mogelijk als gevolg van OATP-/BCRP-/P-gp-remming door ciclosporine.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ciclosporine	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Geef bij aanvang van het gelijktijdig gebruik met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir eenmaal daags een vijfde van de totale dagelijkse dosis ciclosporine met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Houd de ciclosporinespiegels goed in de gaten en pas de dosis en/of doseringsfrequentie zo nodig aan. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Everolimus 0,75 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: Het effect op everolimus is te wijten aan CYP3A4-remming door ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9)[4]	Gelijktijdig gebruik van dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met everolimus wordt niet aanbevolen, vanwege een significante toename in blootstelling van everolimus waarbij de dosering niet naar behoren met de beschikbare doseringsterkten kan worden aangepast.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Sirolimus 0,5 mg enkelvoudige dosis[5] Mechanisme: Het effect op	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ Sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9)[6]	Gelijktijdig gebruik van sirolimus met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir wordt niet aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen tegen
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
sirolimus is te wijten aan CYP3A4-remming door ritonavir.		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	de nadelen (zie rubriek 4.4). Als sirolimus samen met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir wordt gebruikt, dien sirolimus 0,2 mg twee maal per week toe (elke 3 of 4 dagen op wekelijks dezelfde twee dagen). Sirolimus bloedconcentraties moeten elke 4 tot 7 dagen worden gecontroleerd totdat 3 achtereenvolgende dalwaarden stabiele sirolimusconcentraties tonen. Sirolimusdosering en of doseringsfrequentie moet indien nodig worden aangepast. Vijf dagen na voltooiing van de behandeling met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir moet de sirolimusdosering en doseringsfrequentie van vóór de behandeling met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir worden hervat, samen met de routine controle van sirolimus bloedconcentraties.
Tacrolimus 2 mg enkelvoudige dosis[7] Mechanisme: Het effect op tacrolimus is als gevolg van	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir wordt niet aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen tegen de nadelen (zie rubriek 4.4). Als tacromlius met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/rit
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVENS MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
CYP3A4-remming door ritonavir.		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	onavir gelijktijdig wordt gebruikt, moet tacrolimus niet toegediend worden op de dag dat dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir worden geïnitieerd. Op de dag na initiatie van dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, tacrolimus hervatten met een lagere dosis op basis van de tacrolimus bloed-concentraties. De aanbevolen dosis tacrolimus is 0,5 mg om de 7 dagen. Tacrolimus volbloed-concentraties moeten worden gecontroleerd bij aanvang en tijdens gelijktijdige toediening met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en de dosis en/of doseringsfrequentie moeten worden aangepast als dat nodig is. Bij voltooiing van de behandeling met dasabuvir en ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, moet de geschikte dosis en doseringsfrequentie van tacrolimus afgeleid worden van de beoordeling van tacrolimus bloedconcentraties.
IJZERCOMPLEXVORMERS						
Deferasirox	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ dasabuvir				Deferasirox kan de blootstelling aan dasabuvir verhogen en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt.
GENEESMIDDELEN GEBRUIKT BIJ MULTIPLE SCLEROSE						
Teriflunomide	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ dasabuvir				Teriflunomide kan de blootstelling aan dasabuvir verhogen en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt.
OPIOÏDEN						
	dasabuvir + ombitasvir/	↔ R-methadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Geen dosisaanpassing nodig voor methadon en

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
Methadon 20-120 mg eenmaal daags[8]	paritaprevir /ritonavir	↔ S-methadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir/paritaprevir en dasabuvir (gebaseerd op de cross-study-vergelijking)				
Buprenorfine/ naloxon 4-24 mg/1-6 mg eenmaal daags[8] Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir en UGT-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ buprenorfine	2.18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Geen dosisaanpassing nodig voor buprenorfine/naloxon en dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ nor-buprenorfine	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1.49- 2.97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	N.v.t.	
		↔ ombitasvir/paritaprevir en dasabuvir (gebaseerd op de cross-study-vergelijking)				
SPIERVERSLAPPERS						
Carisoprodol 250 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor carisoprodol; verhoog de dosis als dat klinisch geïndiceerd is.
		↔ 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)	
Cyclobenzaprine 5 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: vermindering is mogelijk te wijten aan CYP1A2-inductie door ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ cyclobenzaprine	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor cyclobenzaprine: verhoog de dosis als dat klinisch geïndiceerd is.
		↔ 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)	
NARCOTISCHE ANALGETICA						
Paracetamol (gegeven als vaste	dasabuvir + ombitasvir/p	↔ Paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor paracetamol wanneer het toegediend

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
dosiscombinatie hydrocodon/paracetamol) 300 mg enkelvoudige dosis	aritaprevir/ritonavir	↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	wordt met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
Hydrocodon (gegeven als vaste dosiscombinatie hydrocodon/paracetamol) 5 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ hydrocodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	N.v.t.	Wanneer toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir moet een verlaging van de hydrocodon dosering met 50% en/of klinische controle overwogen worden.
		Aanpassingen voor dasabuvir en ombitasvir, paritaprevir zijn gelijk aan de bovenvermelde aanpassingen voor paracetamol.				
PROTONPOMPREMMERS						
Omeprazol 40 mg eenmaal daags Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	N.v.t.	Er dient een hogere doses omeprazol te worden gebruikt als dat klinisch geïndiceerd is. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol Lansoprazol Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Een hogere doses esomeprazol,/lansoprazol kan nodig zijn als dat klinisch geïndiceerd is.
KALMERENDE MIDDELEN/SLAAPMIDDELEN						
Zolpidem 5 mg enkelvoudige dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor zolpidem.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel/ Mogelijk interactiemechanisme	GEGEVEN MET	EFFECT	C_{max}	AUC	C_{dal}	Klinische opmerkingen
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + 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 enkelvoudige dosis Mechanisme: CYP2C19-inductie door ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	N.v.t.	Geen dosisaanpassing nodig voor diazepam: verhoog de dosis als dat klinisch geïndiceerd is.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	N.v.t.	
		↔ 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)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam 0,5 mg enkelvoudige dosis Mechanisme: CYP3A4-remming door ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	N.v.t.	Klinische monitoring van patiënten wordt aanbevolen. Op basis van de klinische respons kan een verlaging van de dosis alprazolam worden overwogen. Geen dosisaanpassing nodig voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
SCHILDKLIERHORMONEN						
Levothyroxine Mechanisme: UGT1A1-remming door paritaprevir, ombitasvir en dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ Levothyroxine				Klinische monitoring en dosisaanpassing kan nodig zijn voor levothyroxine.

1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg eenmaal daags ('s avonds toegediend) werd ook toegediend met dasabuvir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Het effect op de C_{max} en de AUC van DAA's en lopinavir was vergelijkbaar met het effect dat werd waargenomen wanneer lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags werd toegediend met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

2. Rilpivirine is in het onderzoek ook 's avonds met voedsel toegediend en 4 uur na het avondeten met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Het effect op de blootstelling aan rilpivirine was vergelijkbaar met het effect dat werd waargenomen wanneer rilpivirine 's ochtends met voedsel werd toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

3. Ciclosporine 100 mg alleen toegediend en 30 mg toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosis-genormaliseerde ciclosporineratio's worden getoond voor interactie met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

4. C_{12}:= concentratie bij 12 uren na een enkelvoudige dosis everolimus.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

5. Sirolimus 2 mg was alleen gedoseerd, 0,5 mg werd toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosis-genormaliseerde sirolimusratio's blijken interactie te vertonen met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir.

6. C_{24}:= concentratie bij 24 uren na een enkelvoudige dosis ciclosporine, tacrolimus of sirolimus.

7. Tacrolimus 2 mg werd alleen toegediend en 2 mg werd toegediend met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosis-genormaliseerde ratio's tacrolimus worden getoond voor interactie met dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

8. Dosis-genormaliseerde parameters gerapporteerd voor methadon, buprenorfine en naloxon.

NB: De voor dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gebruikte doses waren: paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, ombitasvir 25 mg eenmaal daags en dasabuvir 400 mg tweemaal daags of 250 mg tweemaal daags. De blootstellingen aan dasabuvir verkregen met het 400 mg-preparaat en de 250 mg-tablet zijn vergelijkbaar. dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir werd in alle geneesmiddeleninteractieonderzoeken als meerdere doses toegediend behalve in de geneesmiddeleninteractieonderzoeken met carbamazepine, gemfibrozil, ketoconazol en sulfamethoxazol/trimethoprim.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

Vrouwelijke patiënten: Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen geen ribavirine gebruiken tenzij zij een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ribavirine en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling.

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

Ethinyloestradiol is gecontra-indiceerd in combinatie met dasabuvir (zie rubriek 4.3). Raadpleeg rubriek 4.3 en 4.4 voor meer informatie over specifieke hormonale anticonceptiva.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van dasabuvir bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van dasabuvir te vermijden tijdens de zwangerschap.

Indien ribavirine gelijktijdig met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir wordt toegediend, zijn de contra-indicaties met betrekking tot het gebruik van ribavirine tijdens de zwangerschap van toepassing (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Borstvoeding

Het is niet bekend of dasabuvir/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat dasabuvir en de metabolieten in de melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Vanwege het risico op bijwerkingen van het geneesmiddel voor zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met dasabuvir moet worden gestaakt, waarbij het belang van de behandeling voor de moeder in overweging moet worden genomen. Patiënten die ribavirine gebruiken, dienen ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine te raadplegen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met bijwerkingen

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

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

Tabel 3. Bijwerkingen die zijn vastgesteld met dasabuvir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en ribavirine

Frequentie	**dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirine*** **N = 2.044**	**dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir** **N = 588**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Vaak	Anemie	
Immuunsysteemaandoeningen		

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Frequentie niet bekend	Anafylactische reacties	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Soms	Dehydratie	
Psychische stoornissen		
Zeer vaak	Slapeloosheid	
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Misselijkheid, Diarree	
Vaak	Braken	
Lever- en galaandoeningen		
Frequentie niet bekend	Leverdecompensatie en leverfalen	Leverdecompensatie en leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak	Jeuk	
Vaak		Jeuk
Zelden	Angio-oedeem	Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak	Asthenie Vermoeidheid	

*De gegevens omvatten alle met genotype 1 geïnfecteerde patiënten in klinische fase 2- en 3-onderzoeken inclusief patiënten met cirrose. NB: Voor afwijkende laboratoriumwaarden zie Tabel 4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Afwijkende laboratoriumwaarden

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 4. Afwijkende laboratoriumwaarden tijdens de behandeling

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

Verhoogde ALAT-serumwaarden

In een gepoolde analyse van klinische studies met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder ribavirine, had 1% van de patiënten ALAT-serumwaarden van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) nadat met de behandeling was gestart. De incidentie van dergelijke verhoogde waarden was 26% bij vrouwen die gelijktijdig geneesmiddelen met ethinyloestradiol innamen. Om die reden zijn deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd in combinatie met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Er is geen incidentie van verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij andere soorten systemische oestrogenen die algemeen gebruikt worden bij hormoonvervangingstherapie (bijv. oestradiol en geconjugeerde oestrogenen). Verhoogde ALAT-waarden waren doorgaans asymptomatisch, deden zich over het algemeen voor gedurende de eerste 4 weken van de behandeling (gemiddeld 20 dagen, tussen 8-57 dagen) en de meeste verdwenen naarmate de behandeling voortduurde. Twee patiënten, onder wie één patiënt die ethinyloestradiol gebruikte, stopten met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir vanwege verhoogde ALAT-waarden. Drie patiënten, onder wie één patiënt die ethinyloestradiol gebruikte, onderbraken de behandeling met dsabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gedurende één tot zeven dagen. De meeste van deze verhoogde ALAT-waarden waren van voorbijgaande aard en werden beoordeeld als gerelateerd aan dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Verhoogde ALAT-waarden werden over het algemeen niet in verband gebracht met verhoogde waarden van bilirubine. Cirrose was geen risicofactor voor verhoogde ALAT-waarden (zie rubriek 4.4).

Verhoogde serum-bilirubinewaarden

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan

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

Patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd waren met HIV/HCV

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

GT1-geïnfecteerde patiënten met of zonder cirrose met ernstige nierinsufficiëntie of eindstadium nierfalen (ESRD)
Dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine werden beoordeeld bij 68 patiënten met een genotype 1-infectie met of zonder cirrose die ernstige nierinsufficiëntie of ESRD hebben (zie rubriek 5.1). Het totale veiligheidsprofiel bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was vergelijkbaar met die van patiënten zonder ernstige nierinsufficiëntie in eerdere fase 3-studies. Een groter deel van de patiënten had echter behandeling nodig door ribavirine-geassocieerde afname in serumhemoglobine. De gemiddelde baseline van de hemoglobinewaarde was 12,1 g/dl en de gemiddelde daling van hemoglobine aan het einde van de behandeling voor patiënten die RBV namen was 1,2 g/dl. Negenendertig van de 50 patiënten die ribavirine kregen, moesten de behandeling met ribavirine onderbreken, en 11 van deze patiënten werden ook behandeld met erytropoëtine. Vier patiënten hadden een hemoglobinewaarde <8 g/dl. Twee patiënten kregen een bloedtransfusie. Bijwerkingen van bloedarmoede werden niet gezien bij de 18 GT1b-geïnfecteerde patiënten die geen ribavirine kregen. Dasabuvir met of zonder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir werd ook geëvalueerd zonder ribavirine bij 18 GT1a- en GT4-geïnfecteerde patiënten; bij deze patiënten werden geen bijwerkingen van bloedarmoede waargenomen.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

De hoogst gedocumenteerde enkelvoudige dosis dasabuvir die werd toegediend aan gezonde vrijwilligers was 2 g. Er werden geen geneesmiddelengerelateerde bijwerkingen in het onderzoek of klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden geconstateerd. In geval van een overdosis wordt aanbevolen de patiënt in de gaten te houden om te kijken of zich klachten of symptomen van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bijwerkingen of effecten voordoen en dient er onmiddellijk een passende symptomatische behandeling in gang te worden gezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; direct werkende antivirale middelen, ATC-code: J05AP09

Werkingsmechanisme

Dasabuvir is een non-nucleoside remmer van het door het NS5B-gen gecodeerde RNA-afhankelijke RNA-polymerase van HCV, een enzym dat essentieel is voor de replicatie van het virale genoom.

Gelijktijdig gebruik van dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combineert drie direct werkende antivirale geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen en niet-overlappende resistentieprofielen om het HCV in meerdere fases in de virale levenscyclus te kunnen bestrijden. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voor de farmacologische eigenschappen.

Activiteit in celkweken en biochemische studies

De EC_{50} van dasabuvir tegen genotype 1a-H77- en 1b-Con1-stammen in HCV-repliconcelkweektests bedroeg respectievelijk 7,7 en 1,8 nM. De repliconactiviteit van dasabuvir werd 12 tot 13 maal verzwakt in de aanwezigheid van 40% humaan plasma. De gemiddelde EC_{50} van dasabuvir tegen replicons die NS5B bevatten van een panel niet eerder behandelde genotype 1a- en 1b-isolaten bedroeg in de HCV-repliconcelkweektest respectievelijk 0,77 nM (bereik 0,4 tot 2,1 nM; n=11) en 0,46 nM (bereik 0,2 tot 2 nM; n=10). In biochemische tests remde dasabuvir een panel genotype 1a- en 1b-polymerasen met een gemiddelde IC_{50}-waarde van 4,2 nM (bereik 2,2 tot 10,7 nM; n=7).

De dasabuvirmetaboliet M1 had EC_{50}-waarden van respectievelijk 39 en 8 nM tegen genotype 1a-H77- en 1b-Con1-stammen in HCV-repliconcelkweektests, en de activiteit van de M1-metaboliet werd met een factor 3 tot 4 verzwakt in de aanwezigheid van 40% humaan plasma. Dasabuvir had een verlaagde activiteit in biochemische tests tegen NS5B-polymerases van HCV-genotypes 2a, 2b, 3a en 4a (IC_{50}-waarden variërend van 900 nM tot >20 μM).

Resistentie

In celkweken
Resistentie tegen dasabuvir of resistentie die is veroorzaakt door varianten in NS5B, geselecteerd in een celkweek of geïdentificeerd in klinische fase 2b- en 3-onderzoeken, werden fenotypisch getypeerd in cellen die het juiste genotype 1a- of 1b-replicons bevatten.

Bij genotype 1a verlaagden C316Y-, M414T-, Y448H-, A553T-, G554S-, S556G/R-substituties en Y561H-substitutie in HCV NS5B de gevoeligheid voor dasabuvir. Bij het genotype 1a-replicon werd de activiteit van dasabuvir verlaagd met een factor 21 tot 32 door de M414T-, S556G- of Y561H-substituties; met een factor 152 tot 261 door de A553T-, G554S- of S556R- substituties; en met een factor 1472 en 975 door respectievelijk de C316Y- en Y448H-substituties. G558R en D559G/N werden waargenomen als tijdens de behandeling optredende substituties, maar de activiteit van dasabuvir tegen deze varianten kon niet worden beoordeeld vanwege een slechte replicatiecapaciteit. Bij genotype 1b verlaagden C316N-, C316Y-, M414T-, Y448H-substituties en S556G-substitutie in HCV NS5B de gevoeligheid voor dasabuvir. De activiteit van dasabuvir werd met een factor 5 en 11 verlaagd door respectievelijk C316N en S556G; met een factor 46 door M414T of Y448H; en met een factor 1569 door de C316Y-substituties in het genotype 1b-replicon. Dasabuvir behield zijn volledige

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

activiteit tegen replicons die S282T-substituties bevatten op de bindingsplaats van nucleoside, M423T op de "lower thumb site" en P495A/S, P496S of V499A op de "upper thumb site".

Effect van HCV-substituties/polymorfismen bij aanvang van de behandeling op de behandelrespons
Er werd een gepoolde analyse uitgevoerd van patiënten met HCV-genotype 1 die in klinische fase 2b- en 3-onderzoeken met dasabuvir, ombitasvir en paritaprevir met of zonder ribavirine waren behandeld om te onderzoeken of er een verband bestond tussen NS3/4A-, NS5A- of NS5B-substituties/polymorfismen bij aanvang van de behandeling en het resultaat van de behandeling bij deze aanbevolen regimes.

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

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

a. Waargenomen bij ten minste twee patiënten van hetzelfde subtype.
b. N=66 voor het NS5B-doelwit.
c. Er werden substituties waargenomen in combinatie met andere ontstane substituties op NS3-positie R155 of D168.
d. Waargenomen in combinatie bij met genotype 1b geïnfecteerde patiënten.
e. Waargenomen in combinatie bij 6% (4/67) van de patiënten.
NB: De volgende varianten waren geselecteerd in de celkweek maar traden tijdens de behandeling niet op: NS3-varianten A156T bij genotype 1a, en R155Q en D168H bij genotype 1b; NS5A-varianten Y93C/H bij genotype 1a, en L31F/V of Y93H in combinatie met L28M, L31F/V of P58S bij genotype 1b; en NS5B-varianten Y448H bij genotype 1a, en M414T en Y448H bij genotype 1b.

Persistentie van met resistentie gepaard gaande substituties

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

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

Het niet detecteren van virus dat een met resistentie gepaard gaande substitutie bevat, betekent niet dat het resistente virus niet langer in klinisch significante mate aanwezig is. Onbekend is wat het klinische langetermijneffect op toekomstige behandelingen is van het ontstaan of de persistentie van virus met substituties met resistentie tegen dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Kruisresistentie

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Tabel 6.Internationale multicenter fase 3-studies uitgevoerd met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, met of zonder ribavirine (RBV).

Onderzoek	Aantal behandelde patiënten	HCV-genotype (GT)	Samenvatting studieopzet
Nog niet eerder behandeld, zonder cirrose			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (open-label)	166	GT1b	dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 weken)
Eerder behandeld met peginterferon+ribavirine [5], zonder cirrose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (open-label)	179	GT1b	Arm A: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Nog niet eerder behandeld en eerder behandeld met peginterferon+ribavirine, met gecompenseerde cirrose			
TURQUOISE II (open-label)	380	GT1	Arm A: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 weken) Arm B: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 weken)
TURQUOISE III (open-label)	60	GT1b	dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 weken)

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Klinische onderzoeken bij nog niet eerder behandelde volwassenen

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

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

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

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

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

a. Bevestigd HCV ≥ 25 IU/ml na HCV RNA < 25 IU/ml gedurende de behandeling, bevestigde stijging van de HCV RNA-concentratie vanuit nadir met 1 log10 IU/ml of een HCV RNA van aanhoudend ≥ 25 IU/ml na ten minste 6 weken behandeling.
b. Overige omvat vroegtijdige stopzetting van de behandeling welke niet te wijten is aan virologisch falen en missende HCV RNA-waarden in het SVR12-window.

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

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

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

De behandelde patiënten (N=419) hadden een mediane leeftijd van 50 jaar (spreiding: 19 tot 70); 45,8% was man; 4,8% was zwart; 9,3% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis;

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

73,3% had baseline HCV RNA-niveaus van ten minste 800.000 IU/ml; 20,3% had portale fibrose (F2) en 10,0% had 'brugvormende' fibrose (F3).

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

Behandelresultaat	dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gedurende 12 weken					
	Met RBV			Zonder RBV		
	n/N	%	95% BI	n/N	%	95%-BI
SVR12 totaal	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Resultaat voor patiënten zonder SVR12						
On-treatment VF	1/210	0,5		0/209	0	
Recidief	0/210	0		0/209	0	
Overige	0/210	0		0/209	0	

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

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

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

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

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

GARNET – genotype 1b, niet eerder behandeld zonder cirrose

Opzet: open-label, één arm, wereldwijd multicenter
Behandeling: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gedurende 8 weken

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

	dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gedurende 8 weken n/N (%)
SVR_{12}	160/163 (98,2)
95%-BI[a]	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3)[b]
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7)[c]

a. Berekend door gebruik te maken van de normale benadering van de binomiale verdeling
b. 1 patiënt stopte als gevolg van therapieontrouw
c. Recidieven bij 2/15 patiënten (bevestigd HCV RNA ≥ 15 IU/ml na de behandeling voor of in het SVR12-window bij patiënten die ten minste 51 dagen zijn behandeld en die bij de laatste observatie een HCV RNA < 15 IU/ml hadden.

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

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

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

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

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Behandelresultaat	dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met RBV gedurende 12 weken		
	n/N	%	95%-BI
Overige	4/297	1,3	

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

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

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd multicenter, open-label, regime-gecontroleerd
Behandeling: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zonder ribavirine of met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 weken

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

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

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

Klinische studie bij patiënten met gecompenseerde cirrose

TURQUOISE-II – niet eerder behandelde of eerder met pegIFN+RBV behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd multicenter, open-label
Behandeling: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 of 24 weken

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Behandelresultaat	dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met RBV					
	12 weken			24 weken		
	n/N	%	BI[a]	n/N	%	BI[a]
SVR12 totaal	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV-genotype 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Niet eerder behandeld	59/64	92,2		53/56	94,6	
Eerdere afwezigheid van respons op pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Eerdere partiële respons op pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Eerder recidief na pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV-genotype 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Niet eerder behandeld	22/22	100		18/18	100	
Eerdere afwezigheid van respons op pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Eerdere partiële respons op pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Eerder recidief na pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Resultaat voor patiënten zonder SVR12						
On-treatment VF	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidief	12/203	5,9		1/164	0,6	
Overige	4/208	1,9		2/172	1,21	

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

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

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

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

Opzet: wereldwijd multicenter, open-label
Behandeling: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zonder ribavirine gedurende 12 weken

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

Tabel 15. Voornaamste demografische gegevens in TURQUOISE-III

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gepoolde analyses van klinische studies

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

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

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

Tabel 16. SVR12-percentages voor aanbevolen behandelregimes per patiëntenpopulatie

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

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

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

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

Opzet: gerandomiseerd, wereldwijd multicenter, open-label
Behandeling: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir gelijktijdig toegediend met of zonder op gewicht gebaseerde ribavirine gedurende 12 of 24 weken

Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HCV/HIV-1. Patiënten kregen een stabiel regime van HIV-1 antiretrovirale therapie (ART) met ritonavir versterkte atazanavir of raltegravir, doltugravir (alleen Deel 2), of darunavir (alleen Deel 1b en Deel 2

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GT4), gelijktijdig toegediend met een backbone van tenofovir plus emtricitabine of lamivudine. Deel 1 van de studie was een fase 2-pilot-cohort bestaande uit 2 delen: Deel 1a (63 patiënten) en Deel 1b (22 patiënten). Deel 2 was een fase 3-cohort bestaande uit 233 patiënten.

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

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

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

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

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

a.

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

a. Omvat alle HCV-GT1 patiënten in Deel 2 met uitzondering van patiënten uit arm G die niet de aanbevolen regimes kregen.
b. Omvat patiënten die zijn gestopt wegens bijwerkingen, verloren tijdens follow-up of uit de studie gestapt en patiënten met een herinfectie.

Werkzaamheidsanalyses uitgevoerd op andere delen van de studie vertoonden vergelijkbare hoge SVR12-waarden. In Deel 1a bereikten 29/31 (93,5%) (95%-BI: 79,3% - 98,2%) patiënten in de 12 weken durende arm SVR12 en 29/32 (90,6%) (95%-BI: 75,8 - 96,8%) patiënten in de 24 weken durende arm. Er was 1 recidief in de 12 weken durende arm en 1 on-treatment virologisch falen in de 24 weken durende arm. In Deel 1b bereikten 22/22 (100%) (95% BI: 85,1% - 100%) patiënten SVR12. In Deel 2 werd SVR12 bereikt in 27/28 (96,4%) patiënten met gelijktijdige HCV-GT4/HIV-1-infectie (95%-BI: 82,3% – 99,4%) zonder virologisch falen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

CORAL-I: nog niet eerder behandelde of met peg-IFN+RBV behandelde, met GT1 of GT4 geïnfecteerde patiënten, minimaal 3 maanden na een levertransplantatie of 12 maanden na een niertransplantatie

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

Patiënten met een levertransplantatie zonder cirrose en met GT1-infectie werden behandeld met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gedurende 12 – 24 weken, met en zonder RBV. Levertransplantatiepatiënten met cirrose werden behandeld met dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met RBV (GT1a gedurende 24 weken [n=4], GT1b gedurende 12 weken [n=2]). Niertransplantatiepatiënten zonder cirrose werden behandeld gedurende 12 weken (met RBV bij GT1a [n=9], zonder RBV bij GT1b [n=3]). Levertransplantatiepatiënten met GT4-infectie werden behandeld met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met RBV (niet-cirrotische patiënten gedurende 12 weken [n=2] en cirrotische patiënten gedurende 24 weken [n=1]). De dosis ribavirine werd naar het oordeel van de onderzoeker individueel afgesteld, waarbij de meeste patiënten tussen de 600 en 800 mg als aanvangsdosis kregen en de meeste patiënten ook aan het eind van de behandeling 600 tot 800 mg kregen.

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

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

Klinische studie bij patiënten die een chronische opioïde substitutietherapie kregen

In een multicenter, open-label fase 2-studie met één arm kregen 38 niet-cirrotische patiënten met een genotype 1-infectie die niet eerder behandeld waren of behandeld waren met pegIFN/RBV, die stabiele doses methadon (N=19) of buprenorfine met of zonder naloxon (N=19) gebruikten, 12 weken dasabuvir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en ribavirine. De behandelde patiënten hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 26 tot 64); 65,8% was man 5.3% was zwart. Een meerderheid (86,8%) had bij aanvang een HCV RNA-niveau van minstens 800.000 IU/ml en een meerderheid (84,2%) had een genotype 1a-infectie; 15,8% had portale fibrose (F2)en 5,3% had 'brugvormende' fibrose (F3); en 94,7% had nog niet eerder een HCV-behandeling gekregen.

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

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

Opzet: multicenter, open-label
Behandeling: dasabuvir en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder RBV gedurende 12 of 24 weken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Ernstige nierinsufficiëntie of ESRD omvat CKD-stadium 4 gedefinieerd als eGFR <30-15 ml/min/1,73 m2 of CKD-stadium 5 gedefinieerd als <15 ml/min/1,73 m2 of zij die hemodialyse nodig hebben. Behandelde patiënten (N = 68) hadden een mediane leeftijd van 58 jaar (spreiding: 32-77 jaar); 83,8% was man; 58,8% was zwart; 73,5% van de patiënten was geïnfecteerd met HCV GT1a; 75,0 % had stadium 5 CKD en 69,1% kreeg hemodialyse.

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van de combinatie van dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zijn beoordeeld bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met chronische hepatitis C. In Tabel 18 staan de gemiddelde C_{max} en AUC van dasabuvir 250 mg tweemaal daags met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg eenmaal daags na meerdere doses, ingenomen met voedsel, bij gezonde vrijwilligers.

Tabel 18. Geometrisch gemiddelde C_{max}, AUC van meerdere doses dasabuvir 250 mg tweemaal daags en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg eenmaal daags ingenomen met voedsel bij gezonde vrijwilligers

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

Absorptie

Dasabuvir werd na orale toediening geabsorbeerd met een gemiddelde T_{max} van ongeveer 4 tot 5 uur. De dasabuvirblootstellingen namen dosisproportioneel toe en de accumulatie was minimaal. De farmacokinetische plateaufase (steady state) voor dasabuvir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir wordt na ongeveer 12 dagen behandeling bereikt.

Effecten van voedsel

Dasabuvir moet met voedsel worden toegediend. In alle klinische onderzoeken met dasabuvir werden de geneesmiddelen met voedsel ingenomen.

Voedsel verhoogde de blootstelling (AUC) aan dasabuvir met tot 30% in vergelijking met inname in nuchtere toestand. De toename in blootstelling was gelijk ongeacht het soort maaltijd (bijv. vetrijk versus matig vethoudend) of de hoeveelheid calorieën (ongeveer 600 kcal versus ongeveer 1000 kcal).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Voor een optimale absorptie dient dasabuvir met voedsel te worden ingenomen. De hoeveelheid vet en calorieën in het voedsel doet daarbij niet ter zake.

Distributie

Dasabuvir bindt in hoge mate aan plasmaproteïnen. De plasmaproteïnebinding verloopt niet wezenlijk anders bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De bloed-plasmaconcentratieratio's bij de mens varieerden van 0,5 tot 0,7 wat erop wijst dat dasabuvir bij voorkeur in het plasmacompartiment van volbloed wordt gedistribueerd. Dasabuvir wordt voor meer dan 99,5% en de belangrijkste dasabuvirmetaboliet M1 wordt voor 94,5% gebonden aan humane plasmaproteïnen over een concentratiebereik van 0,05 tot 5 µg/ml. In de plateaufase (steady state) is de blootstellingsratio van M1 t.o.v. dasabuvir ongeveer 0,6. Rekening houdend met de proteïnebinding en *in-vitro*-activiteit van M1 tegen HCV-genotype 1, wordt verwacht dat de bijdrage aan de werkzaamheid vergelijkbaar is aan die van dasabuvir. Daarnaast is M1 een substraat van de leveropnametransporters OATP-familie en OCT1 en dus kan de hepatocytenconcentratie en daardoor de bijdrage aan de werkzaamheid groter zijn dan die van dasabuvir.

Biotransformatie

Dasabuvir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2C8 en in mindere mate door CYP3A. Na een dosis ^{14}C-dasabuvir van 400 mg bij mensen, was onveranderde dasabuvir de belangrijkste component (ongeveer 60%) van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit in het plasma. Er werden zeven metabolieten geïdentificeerd in het plasma. De meest voorkomende metaboliet in het plasma was M1, die 21% van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit in de bloedsomloop (AUC) vertegenwoordigde na een enkelvoudige dosis; deze metaboliet wordt gevormd door oxidatieve metabolisering, hoofdzakelijk door CYP2C8.

Eliminatie

Na een dosering dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, bedroeg de gemiddelde plasmahalfwaardetijd van dasabuvir ongeveer 6 uur. Na een dosis van 400 mg ^{14}C-dasabuvir, werd ongeveer 94,4% van de radioactiviteit aangetroffen in de feces, met een gelimiteerde hoeveelheid radioactiviteit (2%) in de urine. Onveranderde dasabuvir vormde 26,2% en M1 31,5% van de totale dosis in de feces. M1 wordt hoofdzakelijk direct in de gal uitgescheiden met de inbreng van UGT-gemedieerde glucuronidering en in mindere mate door oxidatieve metabolisering.

Dasabuvir remt de organic anion transporter (OAT1) *in vivo* niet en er wordt niet verwacht dat dasabuvir de organic cation transporters (OCT2), de organic anion transporter (OAT3) of de multidrug en toxin extrusion proteins (MATE1 en MATE2K) zal remmen bij klinisch relevante concentraties; om die reden heeft dasabuvir geen invloed op het transport van geneesmiddelen door deze proteïnen.

Speciale populaties

Oudere patiënten
Op basis van farmacokinetische analyses van populatiegegevens uit klinische fase 3-onderzoeken blijkt dat een stijging of daling in leeftijd van 10 jaar ten opzichte van de leeftijd van 54 jaar (de gemiddelde leeftijd in de fase 3-onderzoeken) leidt tot < 10% verandering in de blootstelling aan dasabuvir. Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar voor patiënten > 75 jaar.

Geslacht of lichaamsgewicht
Op basis van farmacokinetische analyses van populatiegegevens uit klinische fase 3-onderzoeken blijkt dat de blootstelling aan dasabuvir bij vrouwelijke patiënten ongeveer 14% tot 30% hoger was dan bij mannelijke patiënten. Een gewichtsverschil van 10 kg ten opzichte van een lichaamsgewicht van 76 kg leidt tot < 10% verandering in de blootstelling aan dasabuvir.

Ras of etniciteit

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Op basis van farmacokinetische analyses van populatiegegevens uit klinische fase 3-onderzoeken blijkt dat de blootstelling aan dasabuvir bij Aziatische patiënten 29% tot 39% hoger was dan bij niet-Aziatische patiënten.

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

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis lagen de gemiddelde AUC-waarden van dasabuvir respectievelijk 21%, 37% en 50% hoger. De AUC-waarden van dasabuvir M1 waren respectievelijk 6%, 10% en 13% lager.

De veranderingen in blootstelling aan dasabuvir bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis worden niet als klinisch significant beschouwd. Beperkte gegevens over patiënten met eindstadium nierfalen duiden ook in deze patiëntengroep niet op klinisch significante verschillen in blootstelling. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk van dasabuvir voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of voor patiënten met eindstadium nierfalen die dialyse krijgen (zie rubriek 4.2).

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

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis lagen de AUC-waarden van dasabuvir respectievelijk 17% hoger, 16% lager en 325% hoger. De AUC-waarden van de dasabuvirmetaboliet M1 lagen respectievelijk op hetzelfde niveau, 57% lager en 77% hoger. De plasmaproteïnebinding van dasabuvir en zijn M1-metaboliet verschilde niet significant bij patiënten met een leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van dasabuvir met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bij pediatrische patiënten is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dasabuvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifeer bloed en *in-vivo*-micronucleustests bij ratten.

Een zes maanden durend carcinogeniciteitsonderzoek met transgene muizen duidde niet op een carcinogeen potentieel van dasabuvir bij de hoogste geteste dosis (2 g/kg/dag). De AUC-blootstelling aan dasabuvir was in dit onderzoek ongeveer 19 maal hoger dan de klinische blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis van 500 mg (tweemaal daags 250 mg).

Ook in een twee jaar durende studie met ratten was dasabuvir tot de hoogst geteste dosis (800 mg/kg/dag) niet carcinogeen. De blootstelling aan dasabuvir was ongeveer 19 maal hoger dan die bij mensen bij een dosis van 500 mg.

Dasabuvir had bij knaagdieren geen effecten op de levensvatbaarheid van embryo's/foetussen of de vruchtbaarheid, en was niet teratogeen bij de twee soorten. Er zijn geen bijwerkingen gemeld met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen. Bij de hoogst geteste

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

dosis dasabuvir was de blootstelling gelijk aan 16 tot 24 maal (rat) of 6 maal (konijn) de blootstelling bij mensen bij de maximaal aanbevolen klinische dosis.

Dasabuvir was de overheersende component in de melk van zogende ratten, zonder dat dit effect had op de gezoogde jongen. De eliminatiehalfwaardetijd in rattenmelk was iets korter dan in plasma, de AUC was ongeveer twee keer zo groot als die in het plasma. Aangezien dasabuvir een BCRP-substraat is, kan de distributie in de moedermelk veranderen als de transporter wordt geremd of geïnduceerd door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen. Van dasabuvir afgeleide stoffen passeerden de placenta in zeer kleine hoeveelheden bij drachtige ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose (E 460(i))
Lactosemonohydraat
Copovidon
Croscarmellose-natrium
Watervrij colloïdaal silicium (E 551)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Filmomhulling
Poly(vinylalcohol) (E 1203)
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol (3350)
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E 172)
IJzeroxide rood (E 172)
IJzeroxide zwart (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

EU/1/14/983/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2015
Datum van laatste verlenging: 26 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
DUITSLAND

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

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

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

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exviera 250 mg filmomhulde tabletten
dasabuvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg dasabuvir (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.
Neem 's ochtends **één** tablet in.
Neem 's avonds **één** tablet in.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

EU/1/14/983/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

exviera

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Binnenverpakking van een multipack met 14 filmomhulde tabletten - zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exviera 250 mg filmomhulde tabletten
dasabuvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg dasabuvir (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.
Neem 's ochtends **één** tablet in.
Neem 's avonds **één** tablet in.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

EU/1/14/983/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

exviera

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exviera 250 mg tabletten
dasabuvir

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

AbbVie (als logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Exviera 250 mg filmomhulde tabletten
dasabuvir

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Exviera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Exviera bevat de werkzame stof dasabuvir. Exviera is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een chronische (langdurige) infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen. Het hepatitis C-virus is een virus dat een infectie van de lever veroorzaakt.

Exviera werkt doordat het voorkomt dat het hepatitis C-virus zich verder in uw lichaam vermenigvuldigt en nieuwe cellen infecteert, zodat het virus na verloop van tijd uit uw bloed verdwijnt.

Exviera-tabletten werken niet als ze op zichzelf worden gebruikt. Ze worden altijd in combinatie met een ander antiviraal geneesmiddel gebruikt dat ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bevat. Sommige patiënten kunnen ook het antivirale geneesmiddel ribavirine gebruiken. Uw arts zal met u bespreken welke van deze geneesmiddelen u samen met Exviera moet gebruiken.

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

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

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

Geneesmiddelen die u niet mag gebruiken in combinatie met Exviera

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel of werkzame stof	Doel van het geneesmiddel
carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital	behandeling van epilepsie
efavirenz, etravirine, nevirapine	behandeling van HIV-infectie
apalutamide, enzalutamide	behandeling van prostaatkanker
geneesmiddelen die ethinyloestradiol bevatten zoals de meeste anticonceptiepillen en voor anticonceptie gebruikte vaginale ringen	anticonceptie
gemfibrozil	om het cholesterolgehalte en andere vetgehaltes in het bloed te verlagen
mitotaan	behandeling van sommige tumoren van de bijnieren
rifampicine	behandeling van bacteriële infecties
Sint-janskruid (Hypericum perforatum)	een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van angst en lichte depressie. Dit geneesmiddel is zonder recept verkrijgbaar.

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt, als u:
-behalve hepatitis C nog andere leveraandoeningen heeft;
-een huidige of een eerdere infectie met het hepatitis B-virus heeft (gehad), omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren;
-diabetes hebt. Na start van de behandeling met Exviera moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesmedicatie worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Exviera een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

Als u Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gebruikt, neem dan contact op met uw arts of apotheker als u last krijgt van een van de volgende symptomen aangezien deze symptomen een teken kunnen zijn dat de leverproblemen verergeren:
- u voelt zich misselijk, moet overgeven of heeft een gebrek aan eetlust
- u merkt dat uw huid of ogen geel worden
- u merkt dat uw urine donkerder is dan normaal
- verwarring
- u merkt op dat het gebied rondom uw maag is opgezwollen

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

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

Bloedonderzoek
Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met Exviera. Dit gebeurt omdat uw arts dan kan:
- bepalen welke andere geneesmiddelen u samen met Exviera moet gebruiken en voor hoe lang;
- bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u hepatitis C-virusvrij bent.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- controleren op bijwerkingen van Exviera en van andere antivirale geneesmiddelen die uw arts u heeft voorgeschreven voor gelijktijdig gebruik met Exviera (zoals "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" en "ribavirine").

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

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

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

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

Geneesmiddelen die u moet melden aan uw arts voordat u Exviera gaat gebruiken	
Geneesmiddel of werkzame stof	**Doel van het geneesmiddel**
alprazolam, diazepam	behandeling van angst, paniekaanvallen en slaapproblemen
ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus	het onderdrukken van het immuunsysteem
cyclobenzaprine, carisoprodol	behandeling van spierspasmen
dabigatran	om het bloed te verdunnen
deferasirox	helpt de ijzerspiegels in het bloed te verlagen
digoxine, amlodipine	behandeling van hartproblemen of een hoge bloeddruk
furosemide	bevordering van de waterafscheiding
hydrocodon	behandeling van pijn
imatinib	behandeling van sommige bloedkankers
levothyroxine	behandeling van schildklierproblemen
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirine	behandeling van HIV-infectie
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	behandeling van maagzweren en andere maagproblemen
rosuvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine	verlagen van het cholesterolgehalte
s-mefenytoïne	behandeling van epilepsie
teriflunomide	behandeling van multiple sclerose
sulfasalazine	behandeling en onder controle houden van chronische darmontstekingen of de behandeling van reumatoïde artritis
warfarine en andere soortgelijke middelen genaamd vitamine K-antagonisten*	om het bloed te verdunnen

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Zwangerschap en anticonceptie

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

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

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

- Er is een risico op aangeboren afwijkingen wanneer ribavirine wordt gegeven aan een vrouwelijke patiënt die zwanger wordt.

- Er kan ook een risico op aangeboren afwijkingen zijn als ribavirine wordt gebruikt door een mannelijke patiënt van wie de vrouw zwanger wordt.

- Lees de rubriek "Anticonceptie" in de bijsluiter van ribavirine zeer zorgvuldig. Het is belangrijk dat zowel mannen als vrouwen de informatie lezen.

- Als u of uw partner zwanger wordt tijdens de behandeling met Exviera en ribavirine of in de maanden die volgen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Borstvoeding
Tijdens de behandeling met Exviera mag u geen borstvoeding geven. Het is niet bekend of de werkzame stof in Exviera (dasabuvir) in de moedermelk wordt uitgescheiden.

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

Exviera bevat lactose
Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Exviera-tabletten werken niet als ze op zichzelf worden gebruikt. Ze worden altijd in combinatie met een ander antiviraal geneesmiddel zoals ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gebruikt. Uw arts kan u ook het antivirale geneesmiddel "ribavirine" voorschrijven.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Aanbevolen dosering
De aanbevolen dosering is tweemaal daags één tablet. Neem 's ochtends één tablet in en 's avonds één tablet in.

Hoe neemt u dit middel in?
- Neem de tabletten in met voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek de tablet niet door aangezien de tablet een bittere smaak kan hebben.

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

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat. Als u een dosis heeft overgeslagen en:
- het **meer dan 6 uur** duurt voor u uw volgende dosis moet innemen, neem dan de gemiste tablet zo snel mogelijk met voedsel in.
- het **minder dan 6 uur** duurt voor u uw volgende dosis moet innemen, neem dan de gemiste tablet niet meer in en neem de volgende tablet op het gebruikelijk tijdstip met voedsel in.

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Stop met het gebruik van Exviera en neem contact op met uw arts of zoek onmiddellijk hulp als ten minste één van de volgende situaties plaatsvindt:

Bijwerkingen bij gebruik van Exviera met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine:
Frequentie niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- Ernstige allergische reacties, waaronder:
  - Ademhalingsmoeilijkheden of slikproblemen
  - Duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, wat kan zijn veroorzaakt door een lage bloeddruk
  - Zwelling van het gezicht, lippen, tong of keel
  - Uitslag en jeuk van de huid
- Verergering van leverproblemen. Symptomen zijn onder andere:
  - Misselijkheid, braken of verlies van eetlust
  - U merkt op dat uw huid of ogen gelig zijn
  - Uw urine is donkerder dan normaal
  - Verwardheid

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- U merkt op dat het gebied rond uw buik opgezwollen is

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

Bijwerkingen bij gebruik van Exviera met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:
Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen
- Jeuk.

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen
- Zwelling van de huidlagen wat invloed kan hebben op elk deel van het lichaam, waaronder het gezicht, de tong of keel en slikproblemen of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken (angio-oedeem).

Bijwerkingen bij gebruik van Exviera met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met ribavirine:
Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen
- Gevoel van ernstige vermoeidheid
- Misselijkheid
- Jeuk
- Slaapproblemen
- Gevoel van zwakte of gebrek aan energie
- Diarree

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen
- Bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
- Braken

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 van de 100 mensen
- Uitdroging

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen
- Zwelling van de huidlagen wat invloed kan hebben op elk deel van het lichaam, waaronder het gezicht, de tong of keel en slikproblemen of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken (angio-oedeem).

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dasabuvir (als natriummonohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose (E 460(i)), lactosemonohydraat, copovidon, croscarmellose-natrium, watervrij colloïdaal silicium (E 551), magnesiumstearaat (E 470b).
  - Filmomhulling: poly(vinylalcohol) (E 1203), titaniumdioxide (E 171), macrogol (3350), talk (E 553b), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172) en zwart ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet Exviera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Exviera-tabletten zijn beige, ovale, filmomhulde tabletten met een afmeting van 14,0 mm x 8,0 mm, gemerkt met "AV2". De Exviera-tabletten zitten verpakt in doordrukstrips met 2 tabletten. Elke doos bevat 56 tabletten (multipack met 4 doosjes met elk 14 tabletten).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd