

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

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

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

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 44,94 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 van dasabuvir is 250 mg (één tablet) tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds).

Exviera mag niet als monotherapie worden toegediend. Exviera 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 Exviera worden gebruikt.

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

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

| <b>Patiëntenpopulatie</b>  | <b>Behandeling*</b>                                       | <b>Duur</b>                |
|--|---|----------------------------|
| <b>Genotype 1b, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose</b> | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir               | 12 weken                   |
| <b>Genotype 1a, zonder cirrose</b>                               | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirine* | 12 weken                   |
| <b>Genotype 1a, met gecompenseerde cirrose</b>                   | Exviera + 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.

#### *Gemiste doses*

Als er een dosis Exviera 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 Exviera 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*

Volg de dosisaanbevelingen in Tabel 1. Voor dosisaanbevelingen met antivirale HIV-middelen, zie rubriek 4.4 en 4.5. Zie rubriek 4.8 en 5.1 voor meer informatie.

##### *Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan*

Exviera 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 Exviera 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.

##### *Leverfunctiestoornissen*

Er is geen dosisaanpassing van Exviera noodzakelijk voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A). Exviera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Exviera mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh 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 Exviera-tabletten met voedsel te worden ingenomen. De hoeveelheid vet en calorieën in het voedsel doet daarbij niet ter zake (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

Naar verwachting zal gelijktijdige toediening van Exviera 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
- enzalutamide
- mitotaan
- rifampicine,
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

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

CYP2C8-remmer:

- gemfibrozil

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

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

#### Algemeen

Exviera 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 Exviera 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.

Exviera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B). Exviera mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Voor patiënten met cirrose:

- Controleer 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.
- Staak de behandeling 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 hormoonvervangings therapie (d.w.z. oraal en topisch estradiol 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 Exviera 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 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 Exviera 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.

## 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. Exviera dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van patiënten die met andere genotypes geïnfecteerd zijn dan type 1.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Exviera zijn vastgesteld als Exviera in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir wordt gebruikt, met of zonder ribavirine. De gelijktijdige toediening van Exviera 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

Exviera 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.

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 directwerkende 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.

#### 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.

#### Lactose

Exviera bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-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 Exviera 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 Exviera in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

#### *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 Exviera 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. glicempiride, glicipzide) 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.

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 Exviera met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

#### Studies naar geneesmiddeleninteracties

Aanbeveling voor de gelijktijdige toediening van Exviera 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 Exviera 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 Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dan dienen de doses weer te worden aangepast als de behandeling met Exviera 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 ( $\uparrow$  = toename van meer dan 20%,  $\downarrow$  = afname van meer dan 20%,  $\leftrightarrow$  = geen verandering of een verandering van minder dan 20%).

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

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

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme  | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT  | $C_{max}$           | AUC                 | $C_{dal}$           | Klinische opmerkingen   |
|--|--|---|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| <b>AMINOSALICYLAAT</b>   |  |   |                     |                     |                     |   |
| Sulfasalazine<br><br>Mechanisme:<br>BCRP-<br>remming door<br>paritaprevir,<br>ritonavir en<br>dasabuvir  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>$\uparrow$ sulfasalazine |                     |                     |                     | Voorzichtigheid is<br>geboden wanneer<br>sulfasalazine gelijktijdig<br>wordt toegediend met<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.  |
| <b>ANTIARITMICA</b>  |  |   |                     |                     |                     |   |
| Digoxine<br><br>0,5 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>P-gp-remming<br>door dasabuvir,<br>paritaprevir en<br>ritonavir.                         | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | $\leftrightarrow$<br>digoxine                             | 1,15<br>(1,04-1,27) | 1,16<br>(1,09-1,23) | 1,01<br>(0,97-1,05) | Hoewel er geen<br>dosisaanpassing voor<br>digoxine nodig is, wordt<br>een passende monitoring<br>van de digoxinewaarden<br>in het serum aanbevolen. |
|  |  | $\leftrightarrow$<br>dasabuvir                            | 0,99<br>(0,92-1,07) | 0,97<br>(0,91-1,02) | 0,99<br>(0,92-1,07) |   |
|  |  | $\leftrightarrow$<br>ombitasvir                           | 1,03<br>(0,97-1,10) | 1,00<br>(0,98-1,03) | 0,99<br>(0,96-1,02) |   |
|  |  | $\leftrightarrow$<br>paritaprevi<br>r                     | 0,92<br>(0,80-1,06) | 0,94<br>(0,81-1,08) | 0,92<br>(0,82-1,02) |   |
| <b>ANTIBIOTICA (SYSTEMISCHE TOEDIENING)</b>  |  |   |                     |                     |                     |   |
| Sulfamethoxazo<br>l, trimethoprim<br><br>800/160 mg<br>tweemaal daags<br><br>Mechanisme:<br>toename in<br>dasabuvir is<br>mogelijk te<br>wijten aan<br>CYP2C8- | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | $\uparrow$<br>Sulfameth-<br>oxazol,                       | 1,21<br>(1,15-1,28) | 1,17<br>(1,14-1,20) | 1,15<br>(1,10-1,20) | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.  |
|  |  | $\uparrow$<br>trimethopri<br>m                            | 1,17<br>(1,12-1,22) | 1,22<br>(1,18-1,26) | 1,25<br>(1,19-1,31) |   |
|  |  | $\uparrow$ dasabuvir                                      | 1,15<br>(1,02-1,31) | 1,33<br>(1,23-1,44) | N.v.t               |   |
|  |  | $\leftrightarrow$<br>ombitasvir                           | 0,88<br>(0,83-0,94) | 0,85<br>(0,80-0,90) | N.v.t.              |   |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT   | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>    | Klinische opmerkingen  |
|---|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| remming door<br>trimethoprim  |  | ↓<br>paritaprevir  | 0,78<br>(0,61-1,01) | 0,87<br>(0,72-1,06) | N.v.t.              |  |
| <b>ANTI-KANKERMIDDELEN</b>  |  |  |                     |                     |                     |  |
| Enzalutamide<br>Mitotaan<br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>inductie door<br>enzalutamide of<br>mitotaan.         | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir |                     |                     |                     | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).  |
| Imatinib<br>Mechanisme:<br>BCRP-<br>remming door<br>paritaprevir,<br>ritonavir en<br>dasabuvir              | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↑ imatinib                                    |                     |                     |                     | Klinische monitoring en<br>een lagere dosering van<br>imatinib wordt<br>aanbevolen.  |
| <b>ANTICOAGULANTIA</b>  |  |  |                     |                     |                     |  |
| Warfarine<br><br>5 mg<br>enkelvoudige<br>dosis en andere<br>vitamine K-<br>antagonisten                     | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>R-<br>warfarine   | 1,05<br>(0,95-1,17) | 0,88<br>(0,81-0,95) | 0,94<br>(0,84-1,05) | Ondanks dat er geen<br>verandering wordt<br>verwacht in de<br>pharmacokinetiek van<br>warfarine, wordt<br>nauwgezet controleren<br>van de INR aanbevolen<br>bij alle vitamine K-<br>antagonisten. Dit wordt<br>veroorzaakt door de<br>veranderingen in de<br>leverfunctie tijdens de<br>behandeling met<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir<br>/ritonavir. |
|   |  | ↔<br>S-<br>warfarine   | 0,96<br>(0,85-1,08) | 0,88<br>(0,81-0,96) | 0,95<br>(0,88-1,02) |  |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,97<br>(0,89-1,06) | 0,98<br>(0,91-1,06) | 1,03<br>(0,94-1,13) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,94<br>(0,89-1,00) | 0,96<br>(0,93-1,00) | 0,98<br>(0,95-1,02) |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevir  | 0,98<br>(0,82-1,18) | 1,07<br>(0,89-1,27) | 0,96<br>(0,85-1,09) |  |
| Dabigatranetexilaat<br>Mechanisme:<br>Intestinale P-<br>gp-remming<br>door<br>paritaprevir en<br>ritonavir. | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↑ dabigatranetexilaat                         |                     |                     |                     | Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan de<br>plasmaconcentratie van<br>dabigatranetexilaat<br>verhogen. Met<br>voorzichtigheid<br>gebruiken.   |
| <b>ANTICONVULSIVA</b>   |  |  |                     |                     |                     |  |
| Carbamazepine<br><br>200 mg<br>tweemaal daags<br>gevolgd door<br>200 mg                                     | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>carbamazepine   | 1,10<br>(1,07-1,14) | 1,17<br>(1,13-1,22) | 1,35<br>(1,27-1,45) | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).  |
|   |  | ↓<br>carbamazepine 10,<br>11-epoxide   | 0,84<br>(0,82-0,87) | 0,75<br>(0,73-0,77) | 0,57<br>(0,54-0,61) |  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme                                     | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT   | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>    | Klinische opmerkingen   |
|---|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| tweemaal daags<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>inductie door<br>carbamazepine            |  | ↓<br>dasabuvir   | 0,45<br>(0,41-0,50) | 0,30<br>(0,27-0,33) | N.v.t.              |   |
|   |  | ↓<br>ombitasvir  | 0,69<br>(0,61-0,78) | 0,69<br>(0,64-0,74) | N.v.t.              |   |
|   |  | ↓<br>paritaprevir  | 0,34<br>(0,25-0,48) | 0,30<br>(0,23-0,38) | N.v.t.              |   |
| Fenobarbital<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>inductie door<br>fenobarbital               | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↓ dasabuvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ ombitasvir |                     |                     |                     | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).   |
| Fenytoïne<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>inductie door<br>fenytoïne                     | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↓ dasabuvir<br>↓ paritaprevir<br>↓ ombitasvir |                     |                     |                     | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).   |
| S-mefenytoïne<br><br>Mechanisme:<br>CYPC219-<br>inductie door s-<br>mefenytoïne           | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↓ S-mefenytoïne                               |                     |                     |                     | Klinische monitoring en<br>dosisaanpassing kan<br>nodig zijn voor s-<br>mefenytoïne.  |
| <b>ANTIDEPRESSIVA</b>   |  |  |                     |                     |                     |   |
| Escitalopram<br>10 mg<br>enkelvoudige<br>dosis  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔ es-<br>citalopram  | 1,00<br>(0,96-1,05) | 0,87<br>(0,80-0,95) | N.v.t.              | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor escitalopram.  |
|   |  | ↑ S-<br>desmethylc<br>italopram  | 1,15<br>(1,10-1,21) | 1,36<br>(1,03-1,80) | N.v.t.              |   |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 1,10<br>(0,95-1,27) | 1,01<br>(0,93-1,10) | 0,89<br>(0,79-1,00) |   |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 1,09<br>(1,01-1,18) | 1,02<br>(1,00-1,05) | 0,97<br>(0,92-1,02) |   |
|   |  | ↔<br>paritaprevir  | 1,12<br>(0,88-1,43) | 0,98<br>(0,85-1,14) | 0,71<br>(0,56-0,89) |   |
| Duloxetine<br>60 mg<br>enkelvoudige<br>dosis  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↓<br>duloxetine  | 0,79<br>(0,67-0,94) | 0,75<br>(0,67-0,83) | N.v.t.              | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor duloxetine.  |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,94<br>(0,81-1,09) | 0,92<br>(0,81-1,04) | 0,88<br>(0,76-1,01) | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,98<br>(0,88-1,08) | 1,00<br>(0,95-1,06) | 1,01<br>(0,96-1,06) |   |
|   |  | ↓<br>paritaprevir  | 0,79<br>(0,53-1,16) | 0,83<br>(0,62-1,10) | 0,77<br>(0,65-0,91) |   |
| <b>ANTIMYCOTICA</b>   |  |  |                     |                     |                     |   |
| Ketoconazol<br>400 mg<br>eenmaal daags<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4/P-gp-<br>remming door | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑ keto-<br>conazol   | 1,15<br>(1,09-1,21) | 2,17<br>(2,05-2,29) | N.v.t.              | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>de Samenvatting van de<br>productkenmerken van<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir). |
|   |  | ↑<br>dasabuvir   | 1,16<br>(1,03-1,32) | 1,42<br>(1,26-1,59) | N.v.t.              |   |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,98<br>(0,90-1,06) | 1,17<br>(1,11-1,24) | N.v.t.              |   |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT   | C <sub>max</sub>    | AUC                   | C <sub>dal</sub>    | Klinische opmerkingen  |
|---|--|--|---------------------|-----------------------|---------------------|--|
| ketoconazol en<br>paritaprevir/rito<br>navir/ombitasvi<br>r.  |  | ↑<br>paritaprevir  | 1,37<br>(1,11-1,69) | 1,98<br>(1,63-2,42)   | N.v.t.              |  |
| <b>LIPIDENVERLAGENDE MIDDELEN</b>   |  |  |                     |                       |                     |  |
| Gemfibrozil<br>600 mg<br>tweemaal daags<br><br>Mechanisme:<br>De toename van<br>de blootstelling<br>aan dasabuvir is<br>als gevolg van<br>de CYP2C8-<br>remming en de<br>toename van de<br>blootstelling<br>aan paritaprevir<br>is mogelijk als<br>gevolg van<br>OATP1B1-<br>remming door<br>gemfibrozil. | Exviera +<br>paritaprevir/<br>ritonavir                | ↑<br>dasabuvir   | 2,01<br>(1,71-2,38) | 11,25<br>(9,05-13,99) | N.v.t.              | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).  |
|   |  | ↑<br>paritaprevir  | 1,21<br>(0,94-1,57) | 1,38<br>(1,18-1,61)   | N.v.t.              |  |
|   |  |  | --                  | --                    | --                  |  |
| <b>ANTI-MYCOBACTERIELE MIDDELEN</b>   |  |  |                     |                       |                     |  |
| Rifampicine<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4/CYP2<br>C8-inductie<br>door<br>rifampicine   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir |                     |                       |                     | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).  |
| <b>BIGUANIDE ORALE BLOEDGLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN</b>  |  |  |                     |                       |                     |  |
| Metformine<br>500 mg<br>enkelvoudige<br>dosis   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↓<br>metformine  | 0,77<br>(0,71-0,83) | 0,90<br>(0,84-0,97)   | N.v.t.              | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor metformine<br>wanneer het gelijktijdig<br>wordt toegediend met<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,83<br>(0,74-0,93) | 0,86<br>(0,78-0,94)   | 0,95<br>(0,84-1,07) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,92<br>(0,87-0,98) | 1,01<br>(0,97-1,05)   | 1,01<br>(0,98-1,04) |  |
|   |  | ↓<br>paritaprevir  | 0,63<br>(0,44-0,91) | 0,80<br>(0,61-1,03)   | 1,22<br>(1,13-1,31) |  |
| <b>CALCIUMANTAGONISTEN</b>  |  |  |                     |                       |                     |  |
| Amlodipine<br>5 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>remming door<br>ritonavir.   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>amlodipine  | 1,26<br>(1,11-1,44) | 2,57<br>(2,31-2,86)   | --                  | De dosis amlodipine met<br>50% verlagen en<br>patiënten controleren op<br>klinische effecten.  |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 1,05<br>(0,97-1,14) | 1,01<br>(0,96-1,06)   | 0,95<br>(0,89-1,01) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 1,00<br>(0,95-1,06) | 1,00<br>(0,97-1,04)   | 1,00<br>(0,97-1,04) |  |
|   |  | ↓<br>paritaprevir  | 0,77<br>(0,64-0,94) | 0,78<br>(0,68-0,88)   | 0,88<br>(0,80-0,95) |  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme  | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT                     | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>     | Klinische opmerkingen  |
|--|--|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--|
| <b>ANTICONCEPTIEMIDDELEN</b>   |  |                            |                     |                     |                      |  |
| Ethinylestradiol<br>/ norgestimaat<br><br>0,035/0,25 mg<br>eenmaal daags<br><br>Mechanisme:<br>mogelijk als<br>gevolg van<br>UGT-remming<br>door<br>paritaprevir,<br>ombitasvir en<br>dasabuvir. | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>ethinylestr<br>adiol  | 1,16<br>(0,90-1,50) | 1,06<br>(0,96-1,17) | 1,12<br>(0,94-1,33)  | Ethinylestradiolbevatten<br>de anticonceptiemiddelen<br>zijn gecontra-indiceerd.<br>(zie rubriek 4.3).   |
|  |  | Norgestimaatmetabolieten:  |                     |                     |                      |  |
|  |  | ↑<br>norgestrel            | 2,26<br>(1,91-2,67) | 2,54<br>(2,09-3,09) | 2,93<br>(2,39-3,57)  |  |
|  |  | ↑ nor-<br>elgestromi<br>ne | 2,01<br>(1,77-2,29) | 2,60<br>(2,30-2,95) | 3,11<br>(2,51-3,85)  |  |
|  |  | ↓<br>dasabuvir             | 0,51<br>(0,22-1,18) | 0,48<br>(0,23-1,02) | 0,53<br>(0,30- 0,95) |  |
|  |  | ↔<br>ombitasvir            | 1,05<br>(0,81-1,35) | 0,97<br>(0,81-1,15) | 1,00<br>(0,88- 1,12) |  |
|  |  | ↓<br>paritaprevi<br>r      | 0,70<br>(0,40-1,21) | 0,66<br>(0,42-1,04) | 0,87<br>(0,67-1,14)  |  |
| Nor-ethisteron<br>(pil met alleen<br>progestagine)<br>0,35 mg<br>eenmaal daags   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔ nor-<br>ethisteron       | 0,83<br>(0,69-1,01) | 0,91<br>(0,76-1,09) | 0,85<br>(0,64-1,13)  | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor norethisteron<br>of Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.   |
|  |  | ↔<br>dasabuvir             | 1,01<br>(0,90-1,14) | 0,96<br>(0,85-1,09) | 0,95<br>(0,80-1,13)  |  |
|  |  | ↔<br>ombitasvir            | 1,00<br>(0,93-1,08) | 0,99<br>(0,94-1,04) | 0,97<br>(0,90-1,03)  |  |
|  |  | ↑<br>paritaprevi<br>r      | 1,24<br>(0,95-1,62) | 1,23<br>(0,96-1,57) | 1,43<br>(1,13-1,80)  |  |
| <b>DIURETICA</b>   |  |                            |                     |                     |                      |  |
| Furosemide<br><br>20 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>mogelijk als<br>gevolg van<br>UGT1A1-<br>remming door<br>paritaprevir,<br>ombitasvir en<br>dasabuvir.                     | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>furosemide            | 1,42<br>(1,17-1,72) | 1,08<br>(1,00-1,17) | --                   | Controleer patiënten op<br>klinische effecten; er kan<br>een dosisverlaging van<br>furosemide tot 50% nodig<br>zijn.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
|  |  | ↔<br>dasabuvir             | 1,12<br>(0,96-1,31) | 1,09<br>(0,96-1,23) | 1,06<br>(0,98-1,14)  |  |
|  |  | ↔<br>ombitasvir            | 1,14<br>(1,03-1,26) | 1,07<br>(1,01-1,12) | 1,12<br>(1,08-1,16)  |  |
|  |  | ↔<br>paritaprevi<br>r      | 0,93<br>(0,63-1,36) | 0,92<br>(0,70-1,21) | 1,26<br>(1,16-1,38)  |  |
| <b>HCV ANTIVIRALEMIDDELEN</b>  |  |                            |                     |                     |                      |  |
| Sofosbuvir<br><br>400 mg<br>eenmaal daags<br><br>Mechanisme:<br>BCRP en P-gp-<br>remming door<br>paritaprevir,<br>ombitasvir en<br>dasabuvir.  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>sofosbuvir            | 1,61<br>(1,38-1,88) | 2,12<br>(1,91-2,37) | N.v.t.               | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor sofosbuvir<br>wanneer het wordt<br>toegediend met Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.   |
|  |  | ↑ GS-<br>331007            | 1,02<br>(0,90-1,16) | 1,27<br>(1,14-1,42) | N.v.t.               |  |
|  |  | ↔<br>dasabuvir             | 1,09<br>(0,98-1,22) | 1,02<br>(0,95-1,10) | 0,85<br>(0,76-0,95)  |  |
|  |  | ↔<br>ombitasvir            | 0,93<br>(0,84-1,03) | 0,93<br>(0,87-0,99) | 0,92<br>(0,88-0,96)  |  |
|  |  | ↔<br>paritaprevi<br>r      | 0,81<br>(0,65-1,01) | 0,85<br>(0,71-1,01) | 0,82<br>(0,67-1,01)  |  |
| <b>KRUIDENGENEESMIDDELEN</b>   |  |                            |                     |                     |                      |  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT   | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>      | Klinische opmerkingen   |
|---|--|--|---------------------|---------------------|-----------------------|---|
| St-Janskruid<br>( <i>hypericum<br/>perforatum</i> )<br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>inductie door<br>St-Janskruid  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir |                     |                     |                       | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).   |
| <b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: PROTEASEREMMERS</b>   |  |  |                     |                     |                       |   |
| 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<br><br>300 mg<br>eenmaal daags<br>(op hetzelfde<br>moment<br>toegediend)<br><br>Mechanisme:<br>De toegenomen<br>paritaprevir-<br>blootstelling is<br>mogelijk als<br>gevolg van<br>remming van<br>OATP's door<br>atazanavir.   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>atazanavir  | 0,91<br>(0,84-0,99) | 1,01<br>(0,93-1,10) | 0,90<br>(0,81-1,01)   | De aanbevolen dosis<br>atazanavir is 300 mg,<br>zonder ritonavir, in<br>combinatie met Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. Atazanavir moet<br>op hetzelfde moment<br>toegediend worden als<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. De dosis ritonavir<br>in<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir zorgt voor<br>farmacokinetische<br>versterking van<br>atazanavir.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.<br><br>De combinatie van<br>atazanavir en<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir + dasabuvir<br>verhoogt de<br>bilirubinewaarden, met<br>name als ribavirine een<br>bestanddeel vormt van<br>het hepatitis C-regime,<br>zie rubriek 4.4 en 4.8. |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,83<br>(0,71-0,96) | 0,82<br>(0,71-0,94) | 0,79<br>(0,66-0,94)   |   |
|   |  | ↓<br>ombitasvir  | 0,77<br>(0,70-0,85) | 0,83<br>(0,74-0,94) | 0,89<br>(0,78-1,02)   |   |
|   |  | ↑<br>paritaprevi<br>r  | 1,46<br>(1,06-1,99) | 1,94<br>(1,34-2,81) | 3,26<br>(2,06-5,16)   |   |
| Atazanavir/<br>ritonavir<br><br>300/100 mg<br>eenmaal daags<br><br>(’s avonds<br>toegediend)<br><br>Mechanisme:<br>De toename van<br>de blootstelling<br>aan paritaprevir<br>is mogelijk als<br>gevolg van<br>remming van<br>OATP1B1/B3<br>en CYP3A door<br>atazanavir en<br>CYP3A-   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir<br>/ritonavir | ↔<br>atazanavir  | 1,02<br>(0,92-1,13) | 1,19<br>(1,11-1,28) | 1,68<br>(1,44-1,95)   | De combinatie van<br>atazanavir en<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir + dasabuvir<br>verhoogt de<br>bilirubinewaarden, met<br>name als ribavirine een<br>bestanddeel vormt van<br>het hepatitis C-regime,<br>zie rubriek 4.4 en 4.8.  |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,81<br>(0,73-0,91) | 0,81<br>(0,71-0,92) | 0,80<br>(0,65-0,98)   |   |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,83<br>(0,72-0,96) | 0,90<br>(0,78-1,02) | 1,00<br>(0,89-1,13)   |   |
|   |  | ↑<br>paritaprevi<br>r  | 2,19<br>(1,61-2,98) | 3,16<br>(2,40-4,17) | 11,95<br>(8,94-15,98) |   |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemechanisme   | GEGEVEN<br>MET                              | EFFECT            | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>    | Klinische opmerkingen   |
|---|---|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| remming door de aanvullende dosis ritonavir.  |   |                   |                     |                     |                     |   |
| Darunavir<br><br>800 mg<br>eenmaal daags<br>(op hetzelfde moment toegediend)<br><br>Mechanisme:<br>Onbekend         | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓<br>darunavir    | 0,92<br>(0,87-0,98) | 0,76<br>(0,71-0,82) | 0,52<br>(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. |
|   |   | ↔<br>dasabuvir    | 1,10<br>(0,88-1,37) | 0,94<br>(0,78-1,14) | 0,90<br>(0,76-1,06) |   |
|   |   | ↔<br>ombitasvir   | 0,86<br>(0,77-0,95) | 0,86<br>(0,79-0,94) | 0,87<br>(0,82-0,92) |   |
|   |   | ↑<br>paritaprevir | 1,54<br>(1,14-2,09) | 1,29<br>(1,04-1,61) | 1,30<br>(1,09-1,54) |   |
| Darunavir/<br>ritonavir<br><br>600/100 mg<br>tweemaal daags<br><br>Mechanisme:<br>Onbekend                          | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔<br>darunavir    | 0,87<br>(0,79-0,96) | 0,80<br>(0,74-0,86) | 0,57<br>(0,48-0,67) | Darunavir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir wordt niet aanbevolen met patiënten met uitgebreide PI-resistentie.<br><br>Geen dosisaanpassing nodig voor Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.   |
|   |   | ↓<br>dasabuvir    | 0,84<br>(0,67-1,05) | 0,73<br>(0,62-0,86) | 0,54<br>(0,49-0,61) |   |
|   |   | ↓<br>ombitasvir   | 0,76<br>(0,65-0,88) | 0,73<br>(0,66-0,80) | 0,73<br>(0,64-0,83) |   |
|   |   | ↓<br>paritaprevir | 0,70<br>(0,43-1,12) | 0,59<br>(0,44-0,79) | 0,83<br>(0,69-1,01) |   |
| Darunavir/<br>ritonavir<br><br>800/100 mg<br>eenmaal daags<br>(’s avonds toegediend)<br><br>Mechanisme:<br>Onbekend | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑<br>darunavir    | 0,79<br>(0,70-0,90) | 1,34<br>(1,25-1,43) | 0,54<br>(0,48-0,62) | Darunavir in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir wordt niet aanbevolen met patiënten met uitgebreide PI-resistentie.<br><br>Geen dosisaanpassing nodig voor Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.   |
|   |   | ↓<br>dasabuvir    | 0,75<br>(0,64-0,88) | 0,72<br>(0,64-0,82) | 0,65<br>(0,58-0,72) |   |
|   |   | ↔<br>ombitasvir   | 0,87<br>(0,82-0,93) | 0,87<br>(0,81-0,93) | 0,87<br>(0,80-0,95) |   |
|   |   | ↓<br>paritaprevir | 0,70<br>(0,50-0,99) | 0,81<br>(0,60-1,09) | 1,59<br>(1,23-2,05) |   |
| Lopinavir /<br>ritonavir  | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔<br>lopinavir    | 0,87<br>(0,76-0,99) | 0,94<br>(0,81-1,10) | 1,15<br>(0,93-1,42) | Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags of 800/200 mg eenmaal daags in combinatie met dasabuvir en  |
|   |   | ↔<br>dasabuvir    | 0,99<br>(0,75-1,31) | 0,93<br>(0,75-1,15) | 0,68<br>(0,57-0,80) |   |
|   |   | ↔<br>ombitasvir   | 1,14<br>(1,01-1,28) | 1,17<br>(1,07-1,28) | 1,24<br>(1,14-1,34) |   |



| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT  | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>   | Klinische opmerkingen  |
|---|--|---|---------------------|---------------------|--|--|
| 400/100 mg<br>tweemaal<br>daags <sup>1</sup><br><br>Mechanisme:<br>De toename van<br>de blootstelling<br>aan paritaprevir<br>is mogelijk het<br>gevolg van de<br>remming van<br>CYP3A/effluxtr<br>ansporters door<br>lopinavir en een<br>hogere dosis<br>ritonavir. |  | ↑<br>paritaprevi<br>r   | 2,04<br>(1,30-3,20) | 2,17<br>(1,63-2,89) | 2,36<br>(1,00-5,55)  | ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir is gecontra-<br>indiceerd als gevolg van<br>een verhoogde<br>blootstelling aan<br>paritaprevir (zie de<br>Samenvatting van de<br>productkenmerken van<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir).   |
| <b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS</b>   |  |   |                     |                     |  |  |
| Rilpivirine <sup>2</sup><br><br>25 mg eenmaal<br>daags<br>toegediend in<br>de ochtend met<br>voedsel<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A-<br>remming door<br>ritonavir.   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>rilpivirine  | 2,55<br>(2,08-3,12) | 3,25<br>(2,80-3,77) | 3,62<br>(3,12-4,21)  | Gelijktijdig gebruik van<br>Exviera en<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir met rilpivirine<br>eenmaal daags dient<br>alleen te worden<br>overwogen bij patiënten<br>die geen bekende<br>verlenging van het QT-<br>interval hebben en die<br>gelijktijdig geen andere<br>geneesmiddelen<br>gebruiken die het QT-<br>interval kunnen<br>verlengen. Als de<br>combinatie wordt<br>gebruikt dienen er<br>regelmatig ECG-<br>controles plaats te<br>vinden, zie rubriek 4.4.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
|   |  | ↔<br>dasabuvir  | 1,18<br>(1,02-1,37) | 1,17<br>(0,99-1,38) | 1,10<br>(0,89-1,37)  |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir   | 1,11<br>(1,02-1,20) | 1,09<br>(1,04-1,14) | 1,05<br>(1,01-1,08)  |  |
|   |  | ↑<br>paritaprevi<br>r   | 1,30<br>(0,94-1,81) | 1,23<br>(0,93-1,64) | 0,95<br>(0,84-1,07)  |  |
| Efavirenz/emtri<br>citabine/tenofov<br>irdisoproxilfum<br>araat<br>600/300/200 m<br>g eenmaal<br>daags<br><br>Mechanisme:<br>mogelijke<br>enzym-inductie<br>door efavirenz.   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Gelijktijdig gebruik van op efavirenz (enzym-inductor)<br>gebaseerde regimes met paritaprevir/ritonavir +<br>dasabuvir leidde tot verhoogde ALAT-waarden en<br>derhalve tot het vervroegd staken van de studie. |                     |                     | Gelijktijdig gebruik van<br>efavirenzbevattende<br>regimes is gecontra-<br>indiceerd (zie rubriek<br>4.3). |  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT   | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>    | Klinische opmerkingen   |
|---|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| Nevirapine<br><br>Etravirine  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br>↓ dasabuvir<br>↓ ombitasvir<br>↓ paritaprevir |                     |                     |                     | Gelijktijdig gebruik is<br>gecontra-indiceerd (zie<br>rubriek 4.3).   |
| <b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: INTEGRASEREMMERS ('INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR', INSTI)</b>   |  |  |                     |                     |                     |   |
| Dolutegravir<br><br>50 mg eenmaal<br>daags<br><br>Mechanisme:<br><br>mogelijk te<br>wijten aan<br>UGT1A1-<br>remming door<br>paritaprevir,<br>ombitasvir en<br>dasabuvir en<br>CYP3A4-<br>remming door<br>ritonavir | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>dolutegravi<br>r  | 1,22<br>(1,15-1,29) | 1,38<br>(1,30-1,47) | 1,36<br>(1,19-1,55) | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor dolutegravir<br>wanneer het wordt<br>toegediend met Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.              |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 1,01<br>(0,92-1,11) | 0,98<br>(0,92-1,05) | 0,92<br>(0,85-0,99) |   |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,96<br>(0,89-1,03) | 0,95<br>(0,90-1,00) | 0,92<br>(0,87-0,98) |   |
|   |  | ↔<br>paritaprevi<br>r  | 0,89<br>(0,69-1,14) | 0,84<br>(0,67-1,04) | 0,66<br>(0,59-0,75) |   |
| Raltegravir<br><br>400 mg<br>tweemaal daags<br><br>Mechanisme:<br>UGT1A1-<br>remming door<br>paritaprevir,<br>ombitasvir en<br>dasabuvir.   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>raltegravir   | 2,33<br>(1,66-3,27) | 2,34<br>(1,70-3,24) | 2,00<br>(1,17-3,42) | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor raltegravir of<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.  |
| <b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: NUCLEOSIDEREMMERS</b>   |  |  |                     |                     |                     |   |
| Abacavir/lamiv<br>udine<br><br>600/300 mg<br>eenmaal daags  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>abacavir  | 0,87<br>(0,78-0,98) | 0,94<br>(0,90-0,99) | N.v.t.              | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor abacavir of<br>lamivudine wanneer het<br>wordt toegediend met<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
|   |  | ↓<br>lamivudine  | 0,78<br>(0,72-0,84) | 0,88<br>(0,82-0,93) | 1,29<br>(1,05-1,58) |   |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,94<br>(0,86-1,03) | 0,91<br>(0,86-0,96) | 0,95<br>(0,88-1,02) |   |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,82<br>(0,76-0,89) | 0,91<br>(0,87-0,95) | 0,92<br>(0,88-0,96) |   |
|   |  | ↔<br>paritaprevi<br>r  | 0,84<br>(0,69-1,02) | 0,82<br>(0,70-0,97) | 0,73<br>(0,63-0,85) |   |
| Emtricitabine/<br>tenofovir<br><br>200 mg   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>emtricitabi<br>ne   | 1,05<br>(1,00-1,12) | 1,07<br>(1,00-1,14) | 1,09<br>(1,01-1,17) | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor<br>emtricitabine/tenofovir en<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit  |
|   |  | ↔<br>tenofovir   | 1,07<br>(0,93-1,24) | 1,13<br>(1,07-1,20) | 1,24<br>(1,13-1,36) |   |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT                        | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>    | Klinische opmerkingen  |
|---|--|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| eenmaal<br>daags/300 mg<br>eenmaal daags  |  | ↔<br>dasabuvir                | 0,85<br>(0,74-0,98) | 0,85<br>(0,75-0,96) | 0,85<br>(0,73-0,98) | onavir.  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir               | 0,89<br>(0,81-0,97) | 0,99<br>(0,93-1,05) | 0,97<br>(0,90-1,04) |  |
|   |  | ↓<br>paritaprevir             | 0,68<br>(0,42-1,11) | 0,84<br>(0,59-1,17) | 1,06<br>(0,83-1,35) |  |
| <b>HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS</b>   |  |                               |                     |                     |                     |  |
| Rosuvastatine<br><br>5 mg eenmaal<br>daags<br><br>Mechanisme:<br>OATP1B-<br>remming door<br>paritaprevir en<br>BCRP-<br>remming door<br>dasabuvir,<br>paritaprevir en<br>ritonavir. | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>rosuvastatine            | 7,13<br>(5,11-9,96) | 2,59<br>(2,09-3,21) | 0,59<br>(0,51-0,69) | De maximale dagelijkse<br>dosis rosuvastatine is<br>5 mg (zie rubriek 4.4).<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.  |
| ↔<br>dasabuvir  |  | 1,07<br>(0,92-1,24)           | 1,08<br>(0,92-1,26) | 1,15<br>(1,05-1,25) |                     |  |
| ↔<br>ombitasvir   |  | 0,92<br>(0,82-1,04)           | 0,89<br>(0,83-0,95) | 0,88<br>(0,83-0,94) |                     |  |
| ↑<br>paritaprevir   |  | 1,59<br>(1,13-2,23)           | 1,52<br>(1,23-1,90) | 1,43<br>(1,22-1,68) |                     |  |
| Pravastatine<br><br>10 mg eenmaal<br>daags<br><br>Mechanisme:<br>OATP1B1-<br>remming door<br>paritaprevir.  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>pravastatine             | 1,37<br>(1,11-1,69) | 1,82<br>(1,60-2,08) | N.v.t.              | Verlaag de dosis<br>pravastatine met 50%.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.  |
|   |  | ↔<br>dasabuvir                | 1,00<br>(0,87-1,14) | 0,96<br>(0,85-1,09) | 1,03<br>(0,91-1,15) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir               | 0,95<br>(0,89-1,02) | 0,94<br>(0,89-0,99) | 0,94<br>(0,89-0,99) |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevir             | 0,96<br>(0,69-1,32) | 1,13<br>(0,92-1,38) | 1,39<br>(1,21-1,59) |  |
| Fluvastatine<br><br>Mechanisme:<br>OATP1B-<br>/BCRP-<br>remming door<br>paritaprevir<br><br>Pitavastatine<br><br>Mechanisme:<br>OATP1B-<br>remming door<br>paritaprevir             | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting: |                     |                     |                     | Gelijktijdig gebruik met<br>fluvastatine en<br>pitavastatine wordt niet<br>aanbevolen (zie rubriek<br>4.4).<br><br>Een tijdelijke opschorting<br>van fluvastatine en<br>pitavastatine wordt<br>aanbevolen voor de duur<br>van de behandeling. Als<br>een statinebehandeling<br>gedurende de<br>behandelperiode vereist<br>is, is het mogelijk op een<br>gereduceerde dosis<br>pravastatine of<br>rosuvastatine over te<br>schakelen.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
| ↑ fluvastatine  |  |                               |                     |                     |                     |  |
| ↑ pitavastatine   |  |                               |                     |                     |                     |  |
| ↔ dasabuvir   |  |                               |                     |                     |                     |  |
| ↔ ombitasvir  |  |                               |                     |                     |                     |  |
| ↔ paritaprevir  |  |                               |                     |                     |                     |  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme  | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT   | C <sub>max</sub>    | AUC                 | C <sub>dal</sub>     | Klinische opmerkingen   |
|--|--|--|---------------------|---------------------|----------------------|---|
| <b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>   |  |  |                     |                     |                      |   |
| Ciclosporine<br><br>eenmaal daags<br>een<br>enkelvoudige<br>dosis van<br>30 mg <sup>3</sup><br><br>Mechanisme:<br>Het effect op<br>ciclosporine is<br>als gevolg van<br>CYP3A4-<br>remming door<br>ritonavir en de<br>toegenomen<br>paritaprevir-<br>blootstelling is<br>mogelijk als<br>gevolg van<br>OATP-/BCRP-<br>/P-gp-remming<br>door<br>ciclosporine. | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>ciclosporine                                | 1,01<br>(0,85-1,20) | 5,82<br>(4,73-7,14) | 15,8<br>(13,8-18,09) | Geef bij aanvang van het<br>gelijktijdig gebruik met<br>Exviera en<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir eenmaal daags een<br>vijfde van de totale<br>dagelijkse dosis<br>ciclosporine met<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. Houd de<br>ciclosporinespiegels goed<br>in de gaten en pas de<br>dosis en/of<br>doseringfrequentie zo<br>nodig aan.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
|  |  | ↓<br>dasabuvir                                   | 0,66<br>(0,58-0,75) | 0,70<br>(0,65-0,76) | 0,76<br>(0,71-0,82)  |   |
|  |  | ↔<br>ombitasvir                                  | 0,99<br>(0,92-1,07) | 1,08<br>(1,05-1,11) | 1,15<br>(1,08-1,23)  |   |
|  |  | ↑<br>paritaprevir                                | 1,44<br>(1,16-1,78) | 1,72<br>(1,49-1,99) | 1,85<br>(1,58-2,18)  |   |
| Tacrolimus<br><br>2 mg<br>enkelvoudige<br>dosis <sup>4</sup><br><br>Mechanisme:<br>Het effect op<br>tacrolimus is als<br>gevolg van<br>CYP3A4-<br>remming door<br>ritonavir.   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>tacrolimus                                  | 3,99<br>(3,21-4,97) | 57,1<br>(45,5-71,7) | 16,6<br>(13,0-21,2)  | Dien bij aanvang van het<br>gelijktijdig gebruik met<br>dasabuvir en<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir, één keer per week<br>0,5 mg tacrolimus toe.<br>Houd de<br>tacrolimusspiegels goed<br>in de gaten en pas de<br>dosis en/of<br>doseringfrequentie zo<br>nodig aan.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.   |
|  |  | ↔<br>dasabuvir                                   | 0,85<br>(0,73-0,98) | 0,90<br>(0,80-1,02) | 1,01<br>(0,91-1,11)  |   |
|  |  | ↔<br>ombitasvir                                  | 0,93<br>(0,88-0,99) | 0,94<br>(0,89-0,98) | 0,94<br>(0,91-0,96)  |   |
|  |  | ↓<br>paritaprevir                                | 0,57<br>(0,42-0,78) | 0,66<br>(0,54-0,81) | 0,73<br>(0,66-0,80)  |   |
| <b>IJZERCOMPLEXVORMERS</b>   |  |  |                     |                     |                      |   |
| Deferasirox  | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br><br>↑ dasabuvir |                     |                     |                      | Deferasirox kan de<br>blootstelling aan<br>dasabuvir verhogen en<br>dient met voorzichtigheid<br>te worden gebruikt.  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT   | C <sub>max</sub>        | AUC                 | C <sub>dal</sub>     | Klinische opmerkingen  |
|---|--|--|-------------------------|---------------------|----------------------|--|
| <b>GENEESMIDDELEN GEBRUIKT BIJ MULTIPLE SCLEROSE</b>  |  |  |                         |                     |                      |  |
| Teriflunomide   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br><br>↑ dasabuvir                                     |                         |                     |                      | Teriflunomide kan de<br>blootstelling aan<br>dasabuvir verhogen en<br>dient met voorzichtigheid<br>te worden gebruikt. |
| <b>OPIOÏDEN</b>   |  |  |                         |                     |                      |  |
| Methadon<br><br>20-120 mg<br>eenmaal daags <sup>5</sup>   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir<br>/ritonavir | ↔ R-<br>methadon   | 1,04<br>(0,98-1,11)     | 1,05<br>(0,98-1,11) | 0,94<br>(0,87-1,01)  | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor methadon en<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.                  |
|   |  | ↔ S-<br>methadon   | 0,99<br>(0,91-1,08)     | 0,99<br>(0,89-1,09) | 0,86<br>(0,76-0,96)  |  |
|   |  | ↔ ombitasvir/paritaprevir en dasabuvir (gebaseerd op de<br>cross-study-vergelijking) |                         |                     |                      |  |
| Buprenorfine/<br>naloxon<br><br>4-24 mg/1-6 mg<br>eenmaal daags <sup>5</sup><br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>remming door<br>ritonavir en<br>UGT-remming<br>door<br>paritaprevir,<br>ombitasvir en<br>dasabuvir. | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>buprenorfi<br>ne  | 2,18<br>(1,78-2,68)     | 2,07<br>(1,78-2,40) | 3,12<br>(2,29-4,27)  | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor<br>buprenorfine/naloxon en<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.   |
|   |  | ↑ nor-<br>buprenorfi<br>ne   | 2,07<br>(1,42-3,01)     | 1,84<br>(1,30-2,60) | 2,10<br>(1,49- 2,97) |  |
|   |  | ↑ naloxon  | 1,18<br>(0,81-1,73)     | 1,28<br>(0,92-1,79) | N.v.t.               |  |
|   |  | ↔ ombitasvir/paritaprevir en dasabuvir (gebaseerd op de<br>cross-study-vergelijking) |                         |                     |                      |  |
| <b>SPIERVERSLAPPERS</b>   |  |  |                         |                     |                      |  |
| Carisoprodol<br>250 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>CYP2C19-<br>inductie door<br>ritonavir  | Exviera +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir | ↓<br>carisoprodo<br>l  | 0,54<br>(0,47-<br>0,63) | 0,62<br>(0,55-0,70) | N.v.t.               | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor carisoprodol;<br>verhoog de dosis als dat<br>klinisch geïndiceerd is.               |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,96<br>(0,91-<br>1,01) | 1,02<br>(0,97-1,07) | 1,00<br>(0,92-1,10)  |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,98<br>(0,92-<br>1,04) | 0,95<br>(0,92-0,97) | 0,96<br>(0,92-0,99)  |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevir  | 0,88<br>(0,75-<br>1,03) | 0,96<br>(0,85-1,08) | 1,14<br>(1,02-1,27)  |  |
| Cyclobenzaprin<br>e 5 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>vermindering is<br>mogelijk te<br>wijten aan<br>CYP1A2-<br>inductie door<br>ritonavir   | Exviera +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir | ↓<br>cyclobenza<br>prine   | 0,68<br>(0,61-<br>0,75) | 0,60<br>(0,53-0,68) | N.v.t.               | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor<br>cyclobenzaprine: verhoog<br>de dosis als dat klinisch<br>geïndiceerd is.         |
|   |  | ↔<br>dasabuvir   | 0,98<br>(0,90-<br>1,07) | 1,01<br>(0,96-1,06) | 1,13<br>(1,07-1,18)  |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir  | 0,98<br>(0,92-          | 1,00                | 1,01                 |  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme   | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT  | C <sub>max</sub>            | AUC                     | C <sub>dal</sub>    | Klinische opmerkingen  |
|---|--|---|-----------------------------|-------------------------|---------------------|--|
|   |  |   | 1,04)                       | (0,97-1,03)             | (0,98-1,04)         |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevir   | 1,14<br>(0,99-<br>1,32)     | 1,13<br>(1,00-1,28)     | 1,13<br>(1,01-1,25) |  |
| <b>NARCOTISCHE ANALGETICA</b>   |  |   |                             |                         |                     |  |
| Paracetamol<br>(gegeven als<br>vaste<br>dosiscombinatie<br>hydrocodon/par<br>acetamol)<br><br>300 mg<br>enkelvoudige<br>dosis   | Exviera +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir | ↔<br><br>Paracetamol  | 1,02<br><br>(0,89-<br>1,18) | 1,17<br><br>(1,09-1,26) | N.v.t.              | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor paracetamol<br>wanneer het toegediend<br>wordt met Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.  |
|   |  | ↔<br>dasabuvir  | 1,13<br>(1,01-<br>1,26)     | 1,12<br>(1,05-1,19)     | 1,16<br>(1,08-1,25) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir   | 1,01<br>(0,93-<br>1,10)     | 0,97<br>(0,93-1,02)     | 0,93<br>(0,90-0,97) |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevir   | 1,01<br>(0,80-<br>1,27)     | 1,03<br>(0,89-1,18)     | 1,10<br>(0,97-1,26) |  |
| Hydrocodon<br>(gegeven als<br>vaste<br>dosiscombinatie<br>hydrocodon/par<br>acetamol)<br><br>5 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>remming door<br>ritonavir | Exviera +<br>ombitasvir/p<br>aritaprevir/ri<br>tonavir | ↑ hydrocodon  | 1,27<br><br>(1,14-<br>1,40) | 1,90<br><br>(1,72-2,10) | N.v.t.              | Wanneer toegediend met<br>Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir moet een verlaging<br>van de hydrocodon<br>dosering met 50% en/of<br>klinische controle<br>overwogen worden.      |
|   |  | Aanpassingen voor dasabuvir en ombitasvir, paritaprevir<br>zijn gelijk aan de bovenvermelde aanpassingen voor<br>paracetamol. |                             |                         |                     |  |
| <b>PROTONPOMP REMMERS</b>   |  |   |                             |                         |                     |  |
| Omeprazol<br><br>40 mg eenmaal<br>daags<br><br>Mechanisme:<br>CYP2C19-<br>inductie door<br>ritonavir.   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↓<br>omeprazol  | 0,62<br>(0,48-0,80)         | 0,62<br>(0,51-0,75)     | N.v.t.              | Er dient een hogere doses<br>omeprazol te worden<br>gebruikt als dat klinisch<br>geïndiceerd is.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
|   |  | ↔<br>dasabuvir  | 1,13<br>(1,03-1,25)         | 1,08<br>(0,98-1,20)     | 1,05<br>(0,93-1,19) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir   | 1,02<br>(0,95-1,09)         | 1,05<br>(0,98-1,12)     | 1,04<br>(0,98-1,11) |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevir   | 1,19<br>(1,04-1,36)         | 1,18<br>(1,03-1,37)     | 0,92<br>(0,76-1,12) |  |

| Geneesmiddel/<br>Mogelijk<br>interactiemech<br>anisme                                       | GEGEVEN<br>MET   | EFFECT  | C <sub>max</sub> | AUC | C <sub>dal</sub> | Klinische opmerkingen  |
|---|--|---|------------------|-----|------------------|--|
| Esomeprazol<br><br>Lansoprazol<br><br>Mechanisme:<br>CYP2C19-<br>inductie door<br>ritonavir | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br><br>↓ esomeprazol, lansoprazol |                  |     |                  | Een hogere doses<br>esomeprazol,/lansoprazol<br>kan nodig zijn als dat<br>klinisch geïndiceerd is. |

#### KALMERENDE MIDDELEN/SLAAPMIDDELEN

|   |  |                       |                     |                     |                     |  |
|---|--|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| Zolpidem<br><br>5 mg<br>enkelvoudige<br>dosis   | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↔<br>zolpidem         | 0,94<br>(0,76-1,16) | 0,95<br>(0,74-1,23) | N.v.t.              | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor zolpidem.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir.   |
|   |  | ↔<br>dasabuvir        | 0,93<br>(0,84-1,03) | 0,95<br>(0,84-1,08) | 0,92<br>(0,83-1,01) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir       | 1,07<br>(1,00-1,15) | 1,03<br>(1,00-1,07) | 1,04<br>(1,00-1,08) |  |
|   |  | ↓<br>paritaprevi<br>r | 0,63<br>(0,46-0,86) | 0,68<br>(0,55-0,85) | 1,23<br>(1,10-1,38) |  |
| Diazepam<br><br>2 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>CYP2C19-<br>inductie door<br>ritonavir    | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↓diazepam             | 1,18<br>(1,07-1,30) | 0,78<br>(0,73-0,82) | N.v.t.              | Geen dosisaanpassing<br>nodig voor diazepam:<br>verhoog de dosis als dat<br>klinisch geïndiceerd is.   |
|   |  | ↓<br>nordiazepa<br>m  | 1,10<br>(1,03-1,19) | 0,56<br>(0,45-0,70) | N.v.t.              |  |
|   |  | ↔<br>dasabuvir        | 1,05<br>(0,98-1,13) | 1,01<br>(0,94-1,08) | 1,05<br>(0,98-1,12) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir       | 1,00<br>(0,93-1,08) | 0,98<br>(0,93-1,03) | 0,93<br>(0,88-0,98) |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevi<br>r | 0,95<br>(0,77-1,18) | 0,91<br>(0,78-1,07) | 0,92<br>(0,82-1,03) |  |
| Alprazolam<br><br>0,5 mg<br>enkelvoudige<br>dosis<br><br>Mechanisme:<br>CYP3A4-<br>remming door<br>ritonavir. | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | ↑<br>alprazolam       | 1,09<br>(1,03-1,15) | 1,34<br>(1,15-1,55) | N.v.t.              | Klinische monitoring van<br>patiënten wordt<br>aanbevolen. Op basis van<br>de klinische respons kan<br>een verlaging van de<br>dosis alprazolam worden<br>overwogen.<br><br>Geen dosisaanpassing<br>nodig voor Exviera +<br>ombitasvir/paritaprevir/rit<br>onavir. |
|   |  | ↔<br>dasabuvir        | 0,93<br>(0,83-1,04) | 0,98<br>(0,87-1,11) | 1,00<br>(0,87-1,15) |  |
|   |  | ↔<br>ombitasvir       | 0,98<br>(0,93-1,04) | 1,00<br>(0,96-1,04) | 0,98<br>(0,93-1,04) |  |
|   |  | ↔<br>paritaprevi<br>r | 0,91<br>(0,64-1,31) | 0,96<br>(0,73-1,27) | 1,12<br>(1,02-1,23) |  |

#### SCHILDKLIERHORMONEN

|   |  |  |  |  |  |   |
|---|--|--|--|--|--|---|
| Levothyroxine<br><br>Mechanisme:<br>UGT1A1-<br>remming door<br>paritaprevir,<br>ombitasvir en<br>dasabuvir. | Exviera +<br>ombitasvir/<br>paritaprevir/<br>ritonavir | Niet onderzocht. Verwachting:<br><br>↑ Levothyroxine |  |  |  | Klinische monitoring en<br>dosisaanpassing kan<br>nodig zijn voor<br>levothyroxine. |
|---|--|--|--|--|--|---|

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.

Rilpivirine is in het onderzoek ook 's avonds met voedsel toegediend en 4 uur na het avondeten met Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

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

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

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

NB: De voor Exviera + 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. Exviera + 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 Exviera 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.

Ethinylloestradiol is gecontra-indiceerd in combinatie met Exviera (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 Exviera 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 Exviera te vermijden tijdens de zwangerschap.



Indien ribavirine gelijktijdig met Exviera 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).

### 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 Exviera 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**

Patiënten dienen ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van vermoeidheid tijdens de behandeling met Exviera in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en ribavirine (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De samenvatting van het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gepoolde gegevens van klinische fase 2- en 3-onderzoeken bij meer dan 2.600 patiënten die Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kregen met of zonder ribavirine.

Bij patiënten die Exviera 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.

Bij patiënten die Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kregen zonder ribavirine, waren de bijwerkingen die kenmerkend zijn voor ribavirine (zoals misselijkheid, slapeloosheid en anemie) minder frequent. Geen van de patiënten (0/588) stopte met de behandeling als gevolg van bijwerkingen.

Het veiligheidsprofiel van Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir was gelijk in patiënten zonder cirrose en met gecompenseerde cirrose, met uitzondering van hogere percentages voorbijgaande hyperbilirubinemie wanneer ribavirine onderdeel was van het regime.

### Tabel met bijwerkingen

In Tabel 3 staan bijwerkingen waarbij er minimaal een redelijke kans is op een causaal verband tussen de bijwerking en dasabuvir, in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, met of zonder ribavirine. De meerderheid van de bijwerkingen in Tabel 3 betroffen bijwerkingen met ernstgraad 1 bij regimes die Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bevatten.

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

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

| Frequentie   | Exviera en<br>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir<br>+ ribavirine*<br>N = 2.044 | Exviera en<br>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir<br>N = 588 |
|--|---|--|
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>                    |   |  |
| Vaak   | Anemie  |  |
| <i>Psychische stoornissen</i>                                |   |  |
| Zeer vaak  | Slapeloosheid   |  |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>                          |   |  |
| Zeer vaak  | Misselijkheid   |  |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>                        |   |  |
| Zeer vaak  | Jeuk  |  |
| Vaak   |   | Jeuk   |
| Zelden   | Angio-oedeem  | Angio-oedeem   |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> |   |  |
| Zeer vaak  | Asthenie  |  |
|  | Vermoeidheid  |  |

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

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *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.

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

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

#### Verhoogde ALAT-serumwaarden

In een gepoolde analyse van klinische studies met Exviera 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 Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Er is geen incidentie van verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij andere soorten systemische oestrogenen die algemeen gebruikt worden bij hormoonvervangings therapie (bijv. estradiol 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 Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir vanwege verhoogde ALAT-waarden. Drie patiënten, onder wie één patiënt die ethinyloestradiol gebruikte, onderbraken de behandeling met Exviera 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 Exviera 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 Exviera 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.

### Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan

Het algehele veiligheidsprofiel bij met HCV geïnfecteerde getransplanteerde patiënten die Exviera 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 Exviera 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 erythropoëtine 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  $>3 \times$  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.

### Postmarketing bijwerkingen

*Lever- en galaandoeningen:* leverdecompensatie en leverfalen zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met Exviera met ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir, met of zonder ribavirine (zie rubriek 4.4). De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.

### Pediatrische patiënten

Het gebruik van Exviera 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 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: J05AX16

## 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 middelen 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub>-waarde van 4,2 nM (bereik 2,2 tot 10,7 nM; n=7).

De dasabuvirmetaboliet M1 had EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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 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.

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

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

a. 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 Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

#### Kruisresistentie

Verwacht wordt dat er per klasse sprake is van kruisresistentie bij NS5A-remmers, NS3/4A-proteaseremmers en NS5B-non-nucleosideremmers. Het effect van voorafgaande behandeling met 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 Exviera in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder ribavirine werd geëvalueerd in zeven 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 Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, met of zonder ribavirine (RBV).**

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

De Exviera-dosis bedroeg in alle zeven 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.

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. De test had een onderste bepalingsgrens (lower limit of quantification, LLOQ) van 25 IE per ml.

*Klinische onderzoeken bij nog niet eerder behandelde volwassenen*

SAPPHIRE-I – genotype 1, nog niet eerder behandeld

SAPPHIRE-I was een gerandomiseerd, wereldwijd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 631 nog niet eerder behandelde volwassenen met een chronische hepatitis C-virusinfectie genotype 1 zonder cirrose. Patiënten werden gedurende 12 weken met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinatie met ribavirine behandeld. Patiënten die in de



placeboarm waren gerandomiseerd kregen 12 weken placebo, waarna zij 12 weken open-label Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kregen in combinatie met ribavirine.

De behandelde patiënten (N=631) hadden een mediane leeftijd van 52 jaar (spreiding: 18 tot 70); 54,5% was man; 5,4% was zwart; 16,2% had een body mass index van ten minste 30 kg/m<sup>2</sup>; 15,2% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 69,3% had genotype IL28B non-CC; 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.

In Tabel 7 staan de SVR12-percentages voor met genotype 1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten die in het kader van SAPPHERE-I gedurende 12 weken werden behandeld met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinatie met ribavirine.

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

| Behandelresultaat                            | Exviera en<br>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met<br>RBV gedurende 12 weken |      |             |
|--|---|------|-------------|
|  | n/N   | %    | 95% BI      |
| <b>SVR12 totaal</b>                          | 456/473   | 96,4 | 94,7, 98,1  |
| HCV-genotype 1a                              | 308/322   | 95,7 | 93,4, 97,9  |
| HCV-genotype 1b                              | 148/151   | 98,0 | 95,8, 100,0 |
| <b>Resultaat voor patiënten zonder SVR12</b> |   |      |             |
| On-treatment VF <sup>a</sup>                 | 1/473   | 0,2  |             |
| Recidief                                     | 7/463   | 1,5  |             |
| Overige <sup>b</sup>                         | 9/473   | 1,9  |             |

a. Bevestigd HCV  $\geq$  25 IU/ml na HCV

RNA < 25 IU/ml gedurende de behandeling, bevestigde stijging van de HCV RNA-concentratie vanuit nadir met 1 log<sub>10</sub> IU/ml of een HCV RNA van aanhoudend  $\geq$  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

PEARL-III was een gerandomiseerd, wereldwijd, multicentrisch, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 419 nog niet eerder behandelde volwassenen met een chronische hepatitis C-virusinfectie genotype 1b zonder cirrose. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding voor een 12 weken durende behandeling met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine.

De behandelde patiënten (N=419) hadden een mediane leeftijd van 50 jaar (spreiding: 19 tot 70); 45,8% was man; 4,8% was zwart; 16,5% had een body mass index van ten minste 30 kg/m<sup>2</sup>; 9,3% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 79,0% had genotype IL28B non-CC; 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).

In Tabel 8 staan de SVR12-percentages voor met genotype 1b geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten die in het kader van PEARL IV gedurende 12 weken werden behandeld met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine. In deze studie hadden Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zonder ribavirine vergelijkbare SVR12-percentages (100,0%) als Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met ribavirine (99,5%).

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

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

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

PEARL-IV was een gerandomiseerd, wereldwijd, multicentrisch, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 305 nog niet eerder behandelde volwassenen met een chronische hepatitis C-virusinfectie genotype 1a zonder cirrose. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:2 verhouding voor een 12 weken durende behandeling met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine.

De behandelde patiënten (N=305) hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding: 19 tot 70); 65,2% was man; 11,8% was zwart; 19,7% had een body mass index van ten minste 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,7% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 69,2% had genotype IL28B non-CC; 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).

In Tabel 9 staan de SVR12-percentages voor met genotype 1a geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten die in het kader van PEARL IV gedurende 12 weken werden behandeld met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine. Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zonder ribavirine was niet inferieur aan Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met ribavirine.

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

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

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

*SAPPHIRE-II – genotype 1, reeds eerder behandeld met peginterferon+ribavirine*

SAPPHIRE-II was een gerandomiseerd, wereldwijd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 394 patiënten met een chronische hepatitis C-virusinfectie genotype 1 zonder cirrose die geen SVR hadden bereikt tijdens een eerdere behandeling met pegIFN/RBV. Patiënten kregen gedurende 12 weken een behandeling met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gecombineerd met ribavirine. Patiënten die in de placeboarm waren gerandomiseerd kregen 12 weken placebo, waarna zij 12 weken Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kregen in combinatie met ribavirine.

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; 19,8% had een body mass index van ten minste 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,6% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 89,6% had genotype IL28B nonCC; 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.

In Tabel 10 staan de SVR12-percentages voor met genotype 1-geïnfecteerde, reeds eerder behandelde patiënten die in het kader van SAPPHERE-II gedurende 12 weken werden behandeld met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinatie met ribavirine.

**Tabel 10. SVR12 voor met genotype 1 geïnfecteerde, reeds eerder met peginterferon+ribavirine behandelde patiënten in SAPPHERE-II**

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

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

*PEARL-II – genotype 1b, reeds eerder behandeld met peginterferon+ribavirine*

PEARL-II was een gerandomiseerd, wereldwijd, multicentrisch, open-label onderzoek bij 179 volwassenen met een chronische hepatitis C-virusinfectie genotype 1b zonder cirrose die geen SVR hadden bereikt tijdens een eerdere behandeling met pegIFN/RBV. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding voor een 12 weken durende behandeling met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine.

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; 21,8% had een body mass index van ten minste 30 kg/m<sup>2</sup>; 12,8% had een voorgeschiedenis van depressie of bipolaire stoornis; 90,5% had genotype IL28B non-CC; 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).

In Tabel 11 staan de SVR12-percentages voor met genotype 1b geïnfecteerde, reeds eerder met peginterferon+ribavirine behandelde patiënten die in het kader van PEARL IV gedurende 12 weken werden behandeld met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder ribavirine. In deze studie hadden Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zonder ribavirine vergelijkbare SVR12-percentages (100,0%) als Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met ribavirine (97,7%).

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

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

*Klinische studie bij patiënten met gecompenseerde cirrose*

*TURQUOISE-II – genotype 1, niet eerder behandelde of reeds eerder met peginterferon+ribavirine behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose*

TURQUOISE-II was een gerandomiseerd, wereldwijd, multicentrisch, open-label onderzoek dat uitsluitend werd uitgevoerd bij 380 met genotype 1 geïnfecteerde patiënten met gecompenseerde cirrose (Child-Pugh A) die ofwel niet eerder waren behandeld ofwel geen SVR hadden bereikt na voorafgaande behandeling met pegIFN/RBV. De patiënten kregen gedurende 12 of 24 weken Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinatie met ribavirine.

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; 28,4% had een body mass index van ten minste 30 kg/m<sup>2</sup>; 14,7% had trombocytentellingen van minder dan 90 x 10<sup>9</sup>/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; 81,8% had genotype IL28B nonCC; 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.

In Tabel 12 staan de SVR12-percentages voor met genotype 1 geïnfecteerde patiënten met gecompenseerde cirrose die niet eerder waren behandeld of een eerdere behandeling met pegIFN/RBV hadden gekregen.

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

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

De recidiefpercentages bij patiënten met een genotype 1a-infectie met cirrose ten opzichte van de baseline-laboratoriumwaarden staan weergegeven in Tabel 13.

**Tabel 13. 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.**

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

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

**TURQUOISE-III: Klinisch onderzoek bij met GT1b geïnfecteerde proefpersonen met cirrose zonder RBV**

TURQUOISE-III is een fase 3b, open-label, eenarmig multicentrisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (zonder ribavirine), gedurende 12 weken toegediend bij met HCV GT1b geïnfecteerde, niet eerder behandelde en met pegIFN/RBV behandelde volwassenen met gecompenseerde cirrose.

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

**Tabel 14. Voornaamste demografische gegevens in TURQUOISE-III**

| <b>Kenmerken</b>                                 | <b>N = 60</b> |
|--|---------------|
| Mediane leeftijd (bereik) in jaren               | 60,5 (26-78)  |
| Mannelijk geslacht, n (%)                        | 37 (61)       |
| IL28B non-CC genotype, n (%)                     | 50 (83)       |
| Voorgaande HCV behandeling:                      |               |
| niet eerder behandeld, n (%)                     | 27 (45)       |
| pegIFN + RBV, n (%)                              | 33 (55)       |
| Mediane baseline albumine, g/l                   | 40,0          |
| < 35, n (%)                                      | 10 (17)       |
| $\geq 35$ , n (%)                                | 50 (83)       |
| Mediane aantal bloedplaatjes ( $\times 10^9/l$ ) | 132,0         |
| < 90, n (%)                                      | 13 (22)       |
| $\geq 90$ , n (%)                                | 47 (78)       |

## Gepoolde analyses van klinische studies

### *Duurzaamheid van de respons*

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

### *Gepoolde werkzaamheidsanalyse*

In klinische fase 3-onderzoeken kregen 1075 patiënten (waaronder 181 met gecompenseerde cirrose) het aanbevolen regime (zie rubriek 4.2). In Tabel 15 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 15. SVR12-percentages voor aanbevolen behandelregimes per patiëntenpopulatie**

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

+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.

### *Klinisch onderzoek bij patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV-genotype 1 en HIV-1*

In een open-label klinisch onderzoek (TURQUOISE-I) is de veiligheid en werkzaamheid van de 12 en 24 weken durende behandeling met Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en ribavirine onderzocht bij 63 patiënten met een chronische hepatitis C-infectie genotype 1 en een gelijktijdige HIV-1-infectie. 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, gelijktijdig toegediend met een backbone van tenofovir plus emtricitabine of lamivudine.

De behandelde patiënten (N=63) hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 31 tot 69); 24% van de patiënten was zwart; 81% van de patiënten had genotype IL28B non-CC; 19% van de patiënten had gecompenseerde cirrose; 67% van de patiënten had geen eerdere HCV-behandeling gehad; bij 33% van de patiënten was eerdere behandeling met pegIFN/RBV mislukt; 89% of van de patiënten had een HCV-infectie genotype 1a.

In Tabel 16 staan de SVR12-percentages voor patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV-genotype 1 en HIV-1 in TURQUOISE-I.

**Tabel 16. SVR12 voor patiënten met een gelijktijdige HIV-1-infectie in TURQUOISE-I**

| Eindpunt  | Arm A<br>12 Weken<br>N = 31 | Arm B<br>24 Weeks<br>N = 32 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| SVR12, n/N (%) [95% BI]                           | 29/31 (93,5) [79,3; 98,2]   | 29/32 (90,6) [75,8; 96,8]   |
| Resultaat voor patiënten die geen SVR12 bereikten |                             |                             |
| On-treatment virologisch falen                    | 0                           | 1                           |
| Recidief na de behandeling                        | 1                           | 2 <sup>a</sup>              |
| Overige   | 1                           | 0                           |

- a. Dit virologisch falen lijkt het gevolg te zijn van een herbesmetting op basis van analyses van de monsters van patiënten bij baseline en de monsters na virologisch falen.

In TURQUOISE-I waren de SVR12-waarden bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HIV-1-infectie consistent met de SVR12-waarden in klinische fase 3-onderzoeken van patiënten die alleen met HCV geïnfecteerd waren. 7 op de 7 patiënten met een genotype 1b-infectie en 51 op de 56 patiënten met een genotype 1a-infectie bereikten SVR12. 5 op de 6 patiënten met gecompenseerde cirrose in elke arm bereikten SVR12.

#### *Klinische studie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan*

In de CORAL-1-studie is de veiligheid en werkzaamheid van Exviera en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met ribavirine gedurende 24 weken onderzocht bij 34 met HCV-genotype 1 geïnfecteerde patiënten die minimaal 12 maanden voor aanvang van de studie een levertransplantatie hadden ondergaan. 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.

34 van de in de studie opgenomen patiënten (29 met een HCV-infectie genotype 1a en 5 met een HCV-infectie genotype 1b) waren na de transplantatie niet voor een HCV-infectie behandeld en hadden een METAVIR-fibrosescore van F2 of minder. 33 van de 34 patiënten (97,1%) bereikten SVR12 (96,6% van de patiënten met een infectie genotype 1a en 100% van de patiënten met een infectie genotype 1b). Een patiënt met een HCV-infectie genotype 1a recidiveerde na de behandeling.

#### *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 Exviera 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; 68,4% had genotype IL28B non-CC; 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.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Exviera 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 Exviera met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zijn beoordeeld bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met chronische hepatitis C. In Tabel 17 staan de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van Exviera 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 17. Geometrisch gemiddelde  $C_{max}$ , AUC van meerdere doses Exviera 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 plateau fase (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). Voor een optimale absorptie dient Exviera 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 plasma compartiment 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  $\mu$ g/ml. In de plateau fase (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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 Exviera 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*

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 Exviera 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 Exviera 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 perifere 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 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 (E460(i))

Lactosemonohydraat

Copovidon

Croscarmellose-natrium

Watervrij colloïdaal silicium (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaniumdioxide (E171)

Polyethyleenglycol 3350

Talk (E553b)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

### **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**

Exviera-filmomhulde tabletten worden geleverd in PVC/PE/PCTFE/aluminiumfolie blisterverpakkingen.

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 Ltd

Maidenhead

SL6 4UB

Verenigd Koninkrijk

**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

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

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

## **BIJLAGE II**

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

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
DUITSLAND

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

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning indienen.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de 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.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

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

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

| <b>Beschrijving</b>  | <b>Uiterste datum</b> |
|--|-----------------------|
| Om de terugkeer van hepatocellulair carcinoom in relatie tot Exviera te evalueren moet de vergunninghouder een prospectief veiligheidsonderzoek uitvoeren, met behulp van gegevens die voortvloeien uit een cohort van een goed gedefinieerde groep patiënten, gebaseerd op een overeengekomen protocol, en de resultaten indienen. Het definitieve onderzoeksrapport dient uiterlijk Q2 2021 te worden ingediend. | Q2 2021               |



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

## **A. ETIKETERING**

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

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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**

**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 Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Verenigd Koninkrijk

**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**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**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:

**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**

**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 Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Verenigd Koninkrijk

**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**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

exviera

**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 Ltd

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



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

### **Exviera 250 mg filmomhulde tabletten** dasabuvir

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

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

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

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

1. Wat is 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 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 bevat de werkzame stof dasabuvir.

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 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.

| <b>Geneesmiddelen die u niet mag gebruiken in combinatie met Exviera</b>   |  |
|--|--|
| <b>Geneesmiddel of werkzame stof</b>   | <b>Doel van het geneesmiddel</b>   |
| carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital   | behandeling van epilepsie  |
| efavirenz, etravirine, nevirapine  | behandeling van HIV-infectie   |
| enzalutamide   | behandeling van prostaatkanker   |
| geneesmiddelen die ethinylestradiol 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 ( <i>Hypericum perforatum</i> )   | 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.

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.

#### **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.
- 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 in de nabije toekomst 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.

| <b>Geneesmiddelen die u moet melden aan uw arts voordat u Exviera gaat gebruiken</b> |  |
|--|--|
| <b>Geneesmiddel of werkzame stof</b>   | <b>Doel van het geneesmiddel</b>   |
| alprazolam, diazepam   | behandeling van angst, paniekaanvallen en slaapproblemen   |
| ciclosporine, 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.

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 ethinylestradiol 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.

### **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.
- 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 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.

### **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 (nausea)
- Jeuk
- Slaapproblemen
- Gevoel van zwakte of gebrek aan energie (asthenie).

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

- Bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen).

**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 is te vinden 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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### 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 (E460(i)), lactosemonohydraat, copovidon, croscarmellose-natrium, watervrij colloïdaal silicium (E551), magnesiumstearaat (E470b).
  - Filmomhulling: polyvinylalcohol (E1203), titaniumdioxide (E171), polyethyleenglycol 3350, talk (E553b), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172).

### 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

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Verenigd Koninkrijk

### Fabrikant

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

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

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
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>.