

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exviera® 250 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Dasabuvir (als Natrium-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 44,94 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Beigefarbene, länglich-ovale Filmtabletten mit den Abmessungen 14,0 mm × 8,0 mm und der Prägung „AV2“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Exviera sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Dasabuvir beträgt 250 mg (eine Tablette) zweimal pro Tag (morgens und abends).

Exviera darf nicht als Monotherapie angewendet werden. Exviera sollte in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HCV angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Exviera angewendet werden, sind zu beachten.

Die Empfehlungen zu Kombinationsarzneimittel(n) sowie Dauer der Kombinations-therapie mit Exviera sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

#### Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme von Exviera versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 6 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 6 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von Exviera vergangen, sollte die versäumte Dosis NICHT eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis wie gewöhnlich gemäß dem Dosie-

**Tabelle 1. Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Exviera nach Patientenpopulation**

Patientenpopulation	Therapie*	Dauer
<b>Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12 Wochen
<b>Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	12 Wochen
<b>Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)

\* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen.

rungsschema einnehmen. Patienten müssen angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

#### Besondere Patientengruppen

##### HIV-1-Koinfektion

Es gelten die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1. Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Abschnitte 4.4 und 4.5. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

##### Lebertransplantierte Patienten

Für lebertransplantierte Patienten wird eine Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen. Initial kann eine niedrigere Ribavirindosis angezeigt sein. In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Zu Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung von Calcineurininhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Exviera erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Exviera erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von Exviera erforderlich. Exviera wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Exviera sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dasabuvir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken (d. h. Patienten sollten die Tabletten nicht zerkauen, zerbrechen

oder auflösen). Für eine optimale Resorption sollten Exviera-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Der Fett- und Kaloriengehalt kann dabei außer Acht gelassen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven vaginalen Ringen enthaltenen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Exviera mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Dasabuvir-Plasmakonzentrationen sinken und die therapeutische Wirkung reduziert ist (siehe Abschnitt 4.5). Beispiele kontraindizierter Induktoren sind im Folgenden aufgeführt.

#### Enzyminduktoren:

- Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
- Efavirenz, Nevirapin, Etravirin
- Enzalutamid
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Mitotan
- Rifampicin

Arzneimittel mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Dasabuvir führen und dürfen nicht zusammen mit Exviera angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Beispiele kontraindizierter CYP2C8-Inhibitoren sind im Folgenden aufgeführt.

#### CYP2C8-Inhibitor:

- Gemfibrozil

Exviera wird zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Zu den Kontraindikationen für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir siehe die entsprechende Fachinformation.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemein

Die Anwendung von Exviera als Monotherapie wird nicht empfohlen. Exviera muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

# Exviera® 250 mg Filmtabletten



## Risiko für Leberdekompensation und Leberversagen bei Patienten mit Zirrhose

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Exviera mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, Fälle von Leberdekompensation und Leberversagen, einschließlich Lebertransplantation oder Tod, gemeldet. Die meisten Patienten, bei denen diese schwerwiegenden Ereignisse auftraten, zeigten vor Therapiebeginn Anzeichen einer fortgeschrittenen oder dekompensierten Zirrhose. Obwohl eine Kausalität aufgrund der fortgeschrittenen zugrundeliegenden Lebererkrankung nur schwer zu belegen ist, kann ein potenzielles Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Exviera wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nicht empfohlen. Exviera darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.2).

Für Patienten mit Zirrhose:

- Sie sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Leberdekompensation (wie Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung) zu überwachen.
- Laboruntersuchungen zu Leberwerten einschließlich des direkten Bilirubins sind zu Beginn der Therapie, in den ersten 4 Wochen der Behandlung sowie bei entsprechender klinischer Indikation auch danach durchzuführen.
- Bei Patienten, die Anzeichen einer Leberdekompensation entwickeln, ist die Therapie abzubrechen.

## Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin kam es bei etwa 1 % der Studienteilnehmer (35 von 3039) zu einer vorübergehenden Erhöhung der ALT auf über das Fünffache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN). Die ALT-Anstiege verliefen üblicherweise ohne Symptome, traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen und ohne einen gleichzeitigen Anstieg der Bilirubinwerte auf und gingen bei fortgesetzter Anwendung von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin innerhalb von etwa zwei Wochen nach Auftreten wieder zurück.

Diese ALT-Anstiege traten in derjenigen Subgruppe signifikant häufiger auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie orale Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptive Vaginalringe anwendete (6 von 25 Studienteilnehmern); (siehe Abschnitt 4.3). Im Gegensatz dazu traten ALT-Anstiege bei Studienteilnehmern, die andere Arten von Estrogenen verwendeten, wie sie typischerweise im Rahmen einer Hormonersatztherapie eingesetzt werden (d.h. oral und topisch angewendetes Estradiol sowie konjugierte Estrogene), ähnlich häufig auf wie bei Studienteilnehmern, die keine estrogenhaltigen Mittel verwendeten (etwa 1 % in jeder Gruppe).

Patienten, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel anwenden (d.h. die meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptive Vaginalringe), müssen auf eine alternative Verhütungsmethode umstellen (z. B.

Verhütungsmittel, die nur Progestin enthalten oder nichthormonelle Methoden), bevor sie eine Therapie mit Exviera zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Obwohl die mit Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir assoziierten ALT-Anstiege symptomlos waren, sollten Patienten angewiesen werden, auf frühe Warnsignale einer Leberentzündung, wie etwa Erschöpfung, Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, sowie später auftretende Anzeichen wie Gelbsucht und entfärbten Stuhl zu achten und beim Auftreten solcher Symptome unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Eine Routineüberwachung der Leberenzyme ist bei Patienten ohne Zirrhose nicht erforderlich (Patienten mit Zirrhose siehe oben). Ein frühes Abbrechen der Therapie könnte zu einer Resistenz führen, allerdings sind die Auswirkungen auf eine künftige Therapie nicht bekannt.

## Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit Ribavirin

Siehe auch Abschnitt 4.6.

Bei der Anwendung von Exviera zusammen mit Ribavirin ist eine Schwangerschaft bei Patientinnen und bei Partnerinnen männlicher Patienten unbedingt zu vermeiden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6 und die Fachinformation von Ribavirin.

## Genotypenspezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Regimen bei den verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zur genotypenspezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.

Die Wirksamkeit von Dasabuvir bei Patienten mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 ist nicht erwiesen. Exviera sollte nicht zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, die mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 infiziert sind.

## Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer HCV-Infektion

Sicherheit und Wirksamkeit von Exviera wurden in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin nachgewiesen. Die Anwendung von Exviera zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

## Erneute Behandlung

Die Wirksamkeit von Dasabuvir bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber Dasabuvir oder Arzneimitteln, bei denen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, wurde nicht nachgewiesen.

## Anwendung mit Statinen

### **Rosuvastatin**

Es wird erwartet, dass Dasabuvir mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir die Exposition gegenüber Rosuvastatin mehr als 3-fach erhöht. Falls während der Therapie eine Behandlung mit Rosuvastatin erforderlich ist, beträgt die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin 5 mg (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2).

### **Pitavastatin und Fluvastatin**

Die Wechselwirkungen mit Pitavastatin und Fluvastatin wurden nicht untersucht. In der

Theorie wird erwartet, dass Dasabuvir mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir die Exposition gegenüber Pitavastatin und Fluvastatin erhöht. Es wird empfohlen, Pitavastatin/Fluvastatin für die Dauer der Therapie mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir vorübergehend abzusetzen. Sollte während der Therapie eine Behandlung mit einem Statin notwendig sein, so ist eine Umstellung auf Pravastatin/Rosuvastatin in einer reduzierten Dosierung möglich (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2).

## Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion

Die Anwendung von Exviera wird zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir empfohlen und Ritonavir kann bei HIV-koinfizierten Patienten, die sich keiner antiretroviralen Therapie unterziehen, PI-Resistenzen fördern. HIV-koinfizierte Patienten ohne suppressive antiretrovirale Behandlung sollten nicht mit Dasabuvir behandelt werden.

Im Zusammenhang mit einer HIV-Koinfektion müssen Arzneimittelwechselwirkungen sorgfältig berücksichtigt werden (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2).

Atazanavir kann in Kombination mit Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet werden, sofern es zur gleichen Zeit eingenommen wird. Es wird darauf hingewiesen, dass Atazanavir ohne Ritonavir eingenommen werden sollte, da Ritonavir 100 mg 1 x/Tag Bestandteil der Fixdosiskombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist. In der Kombination besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hyperbilirubinämie (einschließlich Sklerenikterus), insbesondere wenn Ribavirin Teil des Behandlungsschemas gegen Hepatitis C ist.

Darunavir kann in einer Dosierung von 800 mg 1 x/Tag in Kombination mit Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet werden, sofern es zur gleichen Zeit eingenommen wird und keine ausgeprägte PI-Resistenz vorliegt (Exposition von Darunavir gesenkt). Es wird darauf hingewiesen, dass Darunavir ohne Ritonavir eingenommen werden sollte, da Ritonavir 100 mg 1 x/Tag Bestandteil der Fixdosiskombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist.

Zur Anwendung anderer HIV-Protease-Inhibitoren als Atazanavir und Darunavir siehe die Fachinformation von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.

Die Exposition von Raltegravir wird beträchtlich erhöht (2-fach). Bei einer begrenzten Zahl von Patienten, die 12–24 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Kombination nicht mit einem Sicherheitsrisiko in Verbindung gebracht.

Bei Anwendung von Rilpivirin in Kombination mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist die Rilpivirin-Exposition beträchtlich erhöht (3-fach), woraus die Möglichkeit einer QT-Intervall-Verlängerung resultiert. Wird außerdem ein HIV-Protease-Inhibitor gegeben (Atazanavir, Darunavir), könnte sich die Rilpivirin-Exposition noch weiter erhöhen, weswegen dies nicht empfohlen wird. Rilpivirin sollte mit Vorsicht und unter wiederholter EKG-Kontrolle angewendet werden.

Andere NNRTIs als Rilpivirin (Efavirenz, Etravirin und Nevirapin) sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Koinfektion mit HCV und HBV (Hepatitis-B-Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dasabuvir bei Patienten mit einer HCV/HBV-Koinfektion ist nicht erwiesen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dasabuvir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Lactose

Exviera enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dasabuvir muss stets zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet werden. Zusammen angewendet, beeinflussen sie sich gegenseitig (siehe Abschnitt 5.2). Daher muss das Wechselwirkungsprofil der Wirkstoffe in der Kombination betrachtet werden.

**Pharmakodynamische Wechselwirkungen**  
Gleichzeitige Anwendung zusammen mit Enzyminduktoren kann das Risiko für Nebenwirkungen und ALT-Anstiege erhöhen (siehe Tabelle 2).

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit Ethinylestradiol kann das Risiko für ALT-Anstiege erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Kontraindizierte Enzyminduktoren sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

**Potenzial, dass Exviera die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beeinflusst**  
In *in-vivo*-Wechselwirkungsstudien wurde der Nettoeffekt der Kombinationsbehandlung einschließlich Ritonavir untersucht. Der folgende Abschnitt beschreibt die spezifischen Transporter und metabolisierenden Enzyme, die durch Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir beeinflusst werden. Für Informationen zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dosierungsempfehlungen, wenn Exviera zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet wird, siehe Tabelle 2.

#### Durch CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel

Für nähere Informationen siehe die Fachinformation von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (siehe auch Tabelle 2).

#### Arzneimittel, die durch Mitglieder der OATP-Familie transportiert werden

Für nähere Informationen zu OATP1B1-, OATP1B3- und OATP2B1-Substraten siehe die Fachinformation von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (siehe auch Tabelle 2).

#### Durch BCRP transportierte Arzneimittel

Dasabuvir ist *in vivo* ein BCRP-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zusammen mit Arzneimitteln, die BCRP-Sub-

strate sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Transportersubstrate führen und möglicherweise eine Dosisanpassung oder eine klinische Überwachung erforderlich machen. Zu diesen Arzneimitteln gehören etwa Sulfasalazin, Imatinib und einige Statine (siehe Tabelle 2). Für spezifische Hinweise zu Rosuvastatin, das in einer Wechselwirkungsstudie untersucht wurde, siehe auch Tabelle 2.

#### Durch P-gp im Darm transportierte Arzneimittel

Obwohl Dasabuvir *in vitro* ein P-gp-Inhibitor ist, wurden bei gleichzeitiger Anwendung des P-gp-Substrates Digoxin mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Digoxin-Exposition beobachtet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Dasabuvir durch eine Hemmung von P-gp im Dünndarm die systemische Exposition von Dabigatranetexilat erhöht.

#### Durch Glucuronidierung metabolisierte Arzneimittel

Dasabuvir ist *in vivo* ein UGT1A1-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Dasabuvir und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch UGT1A1 metabolisiert werden, führt zu einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Arzneimittel; für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite (z. B. Levothyroxin) wird eine klinische Routineüberwachung empfohlen. Für spezifische Hinweise zu Raltegravir und Buprenorphin, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, siehe Tabelle 2. Es hat sich außerdem gezeigt, dass Dasabuvir *in vitro* bei *in vivo* relevanten Konzentrationen UGT1A4, 1A6 und intestinales UGT2B7 hemmt.

#### Durch CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung mit Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir kann die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Esomeprazol, S-Mephenytoin), senken und eine Dosisanpassung bzw. klinische Überwachung erforderlich machen. Zu den CYP2C19-Substraten, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, gehören Omeprazol und Escitalopram (siehe Tabelle 2).

#### Durch CYP2C9 metabolisierte Arzneimittel

Mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendetes Dasabuvir hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem CYP2C9-Substrat Warfarin. Für andere CYP2C9-Substrate (NSARs (z. B. Ibuprofen), Antidiabetika (z. B. Glimepirid, Glipizid)) wird nicht angenommen, dass Dosisanpassungen erforderlich sind.

#### Durch CYP2D6 oder CYP1A2 metabolisierte Arzneimittel

Mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendetes Dasabuvir hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem CYP2D6-/CYP1A2-Substrat Duloxetine. Für andere CYP1A2-Substrate (z. B. Ciprofloxacin, Theophyllin und Koffein) und CYP2D6-Substrate (z. B. Desipramin, Metoprolol und Dextromethorphan) wird nicht angenommen, dass Dosisanpassungen erforderlich sind.

#### Über Transportproteine renal ausgeschiedene Arzneimittel

Die fehlende Wechselwirkung mit dem OAT1-Substrat Tenofovir zeigt, dass Dasabuvir *in vivo* den Organic-Anion-Transporter (OAT1) nicht hemmt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Dasabuvir in klinisch relevanten Konzentrationen den Organic-Cation-Transporter (OCT2), Organic-Anion-Transporter (OAT3) oder Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Proteine (MATE1 und MATE2K) nicht hemmt.

Es wird daher nicht erwartet, dass Dasabuvir Arzneimittel beeinflusst, die hauptsächlich auf renalem Wege mit Hilfe dieser Transporter eliminiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Potenzial, dass andere Arzneimittel die Pharmakokinetik von Dasabuvir beeinflussen

##### Arzneimittel, die CYP2C8 hemmen

Die gleichzeitige Anwendung von Dasabuvir mit Arzneimitteln, die CYP2C8 hemmen (z. B. Teriflunomid, Deferasirox), erhöht möglicherweise die Dasabuvir-Plasmakonzentrationen. Die Anwendung starker CYP2C8-Inhibitoren mit Dasabuvir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

##### Enzyminduktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dasabuvir mit Arzneimitteln, die moderate oder starke Enzyminduktoren sind, wird angenommen, dass die Plasmakonzentration von Dasabuvir gesenkt und seine therapeutische Wirkung reduziert wird. Kontraindizierte Enzyminduktoren sind in Abschnitt 4.3 und Tabelle 2 aufgeführt.

Dasabuvir ist ein Substrat von P-gp und BCRP und sein Hauptmetabolit M1 ist ein Substrat von OCT1 (*in vitro*). Es wird nicht angenommen, dass die Hemmung von P-gp und BCRP zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Exposition gegenüber Dasabuvir führt (Tabelle 2).

Der Dasabuvir-Metabolit M1 wurde in allen Arzneimittelwechselwirkungsstudien quantifiziert. Veränderungen in der Exposition des Metaboliten waren in der Regel mit dem konsistent, was mit Dasabuvir beobachtet wurde, abgesehen von Untersuchungen mit dem CYP2C8-Inhibitor Gemfibrozil, in denen die Exposition des Metaboliten um bis zu 95 % sank, und dem CYP3A-Induktor Carbamazepin, in denen die Exposition des Metaboliten lediglich um bis zu 39 % sank.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen  
Tabelle 2 enthält für eine Reihe von Arzneimitteln Empfehlungen zur gemeinsamen Anwendung zusammen mit Exviera mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.

Nimmt ein Patient bereits Arzneimittel ein oder beginnt, während er Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir erhält, mit der Anwendung von Arzneimitteln, bei denen ein Potenzial für eine Arzneimittelwechselwirkung besteht, sind eine Dosisanpassung dieser Begleitmedikation oder eine angemessene klinische Überwachung zu berücksichtigen (Tabelle 2).



# Exviera® 250 mg Filmtabletten

Werden aufgrund der Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Dosisanpassungen bei der Begleitmedikation vorgenommen, sollten die Dosen nach Abschluss der Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir erneut angepasst werden.

In Tabelle 2 wird die Wirkung des Mittelwertverhältnisses der kleinsten Quadrate

(Least Squares Means Ratio, 90%-Konfidenzintervall) auf die Konzentration von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir sowie die Begleitmedikation dargestellt.

Die Richtung des Pfeils zeigt die Richtung der Veränderung der Exposition ( $C_{max}$  und AUC) von Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir

und der Begleitmedikation an ( $\uparrow$  = Erhöhung um mehr als 20 %,  $\downarrow$  = Senkung um mehr als 20 %,  $\leftrightarrow$  = keine Veränderung oder Veränderung um weniger als 20 %).

Diese Liste ist nicht abschließend. Exviera wird mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Zu Wechselwirkungen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir siehe die entsprechende Fachinformation.

**Tabelle 2. Wechselwirkungen zwischen Exviera mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und anderen Arzneimitteln**

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungs-mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
AMINOSALICYLATE						
Sulfasalazin  Mechanismus: BCRP-Hemmung durch Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Sulfasalazin				Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Sulfasalazin gleichzeitig mit Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ange-wendet wird.
ANTIARRHYTHMIKA						
Digoxin  Einzeldosis 0,5 mg  Mechanismus: P-gp-Hemmung durch Dasabuvir, Paritaprevir und Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Digoxin	1,15 (1,04 – 1,27)	1,16 (1,09 – 1,23)	1,01 (0,97 – 1,05)	Es ist zwar keine Dosisan-passung von Digoxin erforder-lich, jedoch wird eine angemessene Überwachung des Digoxinspiegels im Serum empfohlen.
		↔ Dasabuvir	0,99 (0,92 – 1,07)	0,97 (0,91 – 1,02)	0,99 (0,92 – 1,07)	
		↔ Ombitasvir	1,03 (0,97 – 1,10)	1,00 (0,98 – 1,03)	0,99 (0,96 – 1,02)	
		↔ Paritaprevir	0,92 (0,80 – 1,06)	0,94 (0,81 – 1,08)	0,92 (0,82 – 1,02)	
WIRKSTOFFE GEGEN KREBS						
Enzalutamid  Mitotan  Mechanismus: CYP3A4-Induktion durch Enzalutamid oder Mitotan.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Dasabuvir ↓ Paritaprevir ↓ Ombitasvir				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Imatinib  Mechanismus: BCRP-Hemmung durch Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Imatinib				Klinische Überwachung sowie eine Reduktion der Imatinib-Dosis werden emp-fohlen.
ANTIKOAGULANZIEN						
Warfarin  Einzeldosis 5 mg	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ R-Warfarin	1,05 (0,95 – 1,17)	0,88 (0,81 – 0,95)	0,94 (0,84 – 1,05)	Es ist zwar keine Dosisan-passung von Warfarin erforder-lich, jedoch wird eine angemessene Überwachung des internationalen normali-sierten Verhältnisses (Interna-tional Normalized Ratio, INR) empfohlen.
		↔ S-Warfarin	0,96 (0,85 – 1,08)	0,88 (0,81 – 0,96)	0,95 (0,88 – 1,02)	
		↔ Dasabuvir	0,97 (0,89 – 1,06)	0,98 (0,91 – 1,06)	1,03 (0,94 – 1,13)	
		↔ Ombitasvir	0,94 (0,89 – 1,00)	0,96 (0,93 – 1,00)	0,98 (0,95 – 1,02)	
		↔ Paritaprevir	0,98 (0,82 – 1,18)	1,07 (0,89 – 1,27)	0,96 (0,85 – 1,09)	
Dabigatranetexilat  Mechanismus: Intestinale P-gp-Hemmung durch Paritaprevir und Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Dabigatranetexilat				Exviera + Ombitasvir/Parita-previr/Ritonavir erhöht mög-licherweise die Plasmakon-zentrationen von Dabiga-tranetexilat. Mit Vorsicht anzuwenden.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
ANTIKONVULSIVA						
Carbamazepin  200 mg 1 x/Tag gefolgt von 200 mg 2 x/Tag  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Carbamazepin.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Carbamazepin	1,10 (1,07 – 1,14)	1,17 (1,13 – 1,22)	1,35 (1,27 – 1,45)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
		↓ Carbamazepin-10, 11-Epoxid	0,84 (0,82 – 0,87)	0,75 (0,73 – 0,77)	0,57 (0,54 – 0,61)	
		↓ Dasabuvir	0,45 (0,41 – 0,50)	0,30 (0,27 – 0,33)	n. z.	
		↓ Ombitasvir	0,69 (0,61 – 0,78)	0,69 (0,64 – 0,74)	n. z.	
		↓ Paritaprevir	0,34 (0,25 – 0,48)	0,30 (0,23 – 0,38)	n. z.	
Phenobarbital  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Phenobarbital.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ Dasabuvir ↓ Paritaprevir ↓ Ombitasvir				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Phenytoin  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Phenytoin.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ Dasabuvir ↓ Paritaprevir ↓ Ombitasvir				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
S-Mephenytoin  Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ S-Mephenytoin				Klinische Überwachung sowie eine Anpassung der S-Mephenytoin-Dosis können erforderlich sein.
ANTIDEPRESSIVA						
Escitalopram  Einzel-dosis 10 mg	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Escitalopram	1,00 (0,96 – 1,05)	0,87 (0,80 – 0,95)	n. z.	Für Escitalopram ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↑ S-Desmethy- citalopram	1,15 (1,10 – 1,21)	1,36 (1,03 – 1,80)	n. z.	
		↔ Dasabuvir	1,10 (0,95 – 1,27)	1,01 (0,93 – 1,10)	0,89 (0,79 – 1,00)	
		↔ Ombitasvir	1,09 (1,01 – 1,18)	1,02 (1,00 – 1,05)	0,97 (0,92 – 1,02)	
		↔ Paritaprevir	1,12 (0,88 – 1,43)	0,98 (0,85 – 1,14)	0,71 (0,56 – 0,89)	
Duloxetin  Einzel-dosis 60 mg	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↓ Duloxetin	0,79 (0,67 – 0,94)	0,75 (0,67 – 0,83)	n. z.	Für Duloxetin ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	0,94 (0,81 – 1,09)	0,92 (0,81 – 1,04)	0,88 (0,76 – 1,01)	Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Ombitasvir	0,98 (0,88 – 1,08)	1,00 (0,95 – 1,06)	1,01 (0,96 – 1,06)	
		↓ Paritaprevir	0,79 (0,53 – 1,16)	0,83 (0,62 – 1,10)	0,77 (0,65 – 0,91)	
ANTIMYKOTIKA						
Ketoconazol  400 mg 1 x/Tag  Mechanismus: CYP3A4-/P-gp- Hemmung durch Ketoconazol und Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Ketoconazol	1,15 (1,09 – 1,21)	2,17 (2,05 – 2,29)	n. z.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Fachinformation von Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir).
		↑ Dasabuvir	1,16 (1,03 – 1,32)	1,42 (1,26 – 1,59)	n. z.	
		↔ Ombitasvir	0,98 (0,90 – 1,06)	1,17 (1,11 – 1,24)	n. z.	
		↑ Paritaprevir	1,37 (1,11 – 1,69)	1,98 (1,63 – 2,42)	n. z.	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
LIPIDSENKER						
Gemfibrozil 600 mg 2 x/Tag  Mechanismus: Die Erhöhung der Dasabuvir-Exposition ist auf die CYP2C8-Hemmung und die Erhöhung bei Paritaprevir möglicherweise auf die OATP1B1-Hemmung durch Gemfibrozil zurückzuführen.	Exviera + Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Dasabuvir	2,01 (1,71 – 2,38)	11,25 (9,05 – 13,99)	n. z.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
		↑ Paritaprevir	1,21 (0,94 – 1,57)	1,38 (1,18 – 1,61)	n. z.	
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE						
Rifampicin  Mechanismus: CYP3A4-/CYP2C8-Induktion durch Rifampicin.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
CALCIUMANTAGONISTEN						
Amlodipin Einzeldosis 5 mg  Mechanismus: CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Amlodipin	1,26 (1,11 – 1,44)	2,57 (2,31 – 2,86)	n. z.	Senkung der Amlodipin-Dosis um 50 % und Überwachung der Patienten auf klinische Effekte.
		↔ Dasabuvir	1,05 (0,97 – 1,14)	1,01 (0,96 – 1,06)	0,95 (0,89 – 1,01)	
		↔ Ombitasvir	1,00 (0,95 – 1,06)	1,00 (0,97 – 1,04)	1,00 (0,97 – 1,04)	
		↓ Paritaprevir	0,77 (0,64 – 0,94)	0,78 (0,68 – 0,88)	0,88 (0,80 – 0,95)	
KONTRAZEPTIVA						
Ethinylestradiol/ Norgestimat  0,035/0,25 mg 1 x/Tag  Mechanismus: Möglicherweise aufgrund einer UGT-Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Ethinylestradiol	1,16 (0,90 – 1,50)	1,06 (0,96 – 1,17)	1,12 (0,94 – 1,33)	Orale Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
		Norgestimatmetaboliten:				
		↑ Norgestrel	2,26 (1,91 – 2,67)	2,54 (2,09 – 3,09)	2,93 (2,39 – 3,57)	
		↑ Norelgestromin	2,01 (1,77 – 2,29)	2,60 (2,30 – 2,95)	3,11 (2,51 – 3,85)	
		↓ Dasabuvir	0,51 (0,22 – 1,18)	0,48 (0,23 – 1,02)	0,53 (0,30 – 0,95)	
		↔ Ombitasvir	1,05 (0,81 – 1,35)	0,97 (0,81 – 1,15)	1,00 (0,88 – 1,12)	
		↓ Paritaprevir	0,70 (0,40 – 1,21)	0,66 (0,42 – 1,04)	0,87 (0,67 – 1,14)	
Norethisteron (Pille nur mit Progestin)  0,35 mg 1 x/Tag	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Norethisteron	0,83 (0,69 – 1,01)	0,91 (0,76 – 1,09)	0,85 (0,64 – 1,13)	Für Norethisteron oder Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	1,01 (0,90 – 1,14)	0,96 (0,85 – 1,09)	0,95 (0,80 – 1,13)	
		↔ Ombitasvir	1,00 (0,93 – 1,08)	0,99 (0,94 – 1,04)	0,97 (0,90 – 1,03)	
		↑ Paritaprevir	1,24 (0,95 – 1,62)	1,23 (0,96 – 1,57)	1,43 (1,13 – 1,80)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
DIURETIKA						
Furosemid Einzeldosis 20 mg  Mechanismus: Möglicherweise aufgrund einer UGT1A1-Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Furosemid	1,42 (1,17 – 1,72)	1,08 (1,00 – 1,17)	n. z.	Überwachung der Patienten auf klinische Effekte; eine Reduktion der Furosemid-Dosis um bis zu 50 % kann erforderlich sein.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	1,12 (0,96 – 1,31)	1,09 (0,96 – 1,23)	1,06 (0,98 – 1,14)	
		↔ Ombitasvir	1,14 (1,03 – 1,26)	1,07 (1,01 – 1,12)	1,12 (1,08 – 1,16)	
		↔ Paritaprevir	0,93 (0,63 – 1,36)	0,92 (0,70 – 1,21)	1,26 (1,16 – 1,38)	
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL						
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mechanismus: CYP3A4-Induktion durch Johanniskraut.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir			Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: PROTEASEINHIBITOREN						
Für allgemeine Erläuterungen zur Behandlung HIV-koinfizierter Patienten, einschließlich einer Erörterung der unterschiedlichen antiretroviralen Behandlungsschemata, die angewendet werden können, siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion) sowie die Fachinformation von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.						
Atazanavir 300 mg 1 x/Tag (zur gleichen Zeit eingenommen)  Mechanismus: Die Erhöhung der Paritaprevir-Exposition ist möglicherweise auf eine OATP-Hemmung durch Atazanavir zurückzuführen.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Atazanavir	0,91 (0,84 – 0,99)	1,01 (0,93 – 1,10)	0,90 (0,81 – 1,01)	In Kombination zusammen mit Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir beträgt die empfohlene Atazanavir-Dosis 300 mg, ohne Ritonavir. Atazanavir muss zur gleichen Zeit wie Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir eingenommen werden. Die Ritonavir-Dosis in Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir sorgt für die Verbesserung der Pharmakokinetik von Atazanavir.
		↔ Dasabuvir	0,83 (0,71 – 0,96)	0,82 (0,71 – 0,94)	0,79 (0,66 – 0,94)	
		↓ Ombitasvir	0,77 (0,70 – 0,85)	0,83 (0,74 – 0,94)	0,89 (0,78 – 1,02)	
		↑ Paritaprevir	1,46 (1,06 – 1,99)	1,94 (1,34 – 2,81)	3,26 (2,06 – 5,16)	
Atazanavir/ Ritonavir 300/100 mg 1 x/Tag (am Abend eingenommen)  Mechanismus: Die Erhöhung der Paritaprevir-Exposition ist möglicherweise auf die Hemmung von OATP1B1/B3 und CYP3A durch Atazanavir und die CYP3A-Hemmung durch die zusätzliche Ritonavir-Dosis zurückzuführen.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Atazanavir	1,02 (0,92 – 1,13)	1,19 (1,11 – 1,28)	1,68 (1,44 – 1,95)	Für Exviera mit Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.  Die Kombination von Atazanavir und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir erhöht die Bilirubinspiegel, insbesondere wenn Ribavirin Teil des Behandlungsschemas gegen Hepatitis C ist; siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
		↔ Dasabuvir	0,81 (0,73 – 0,91)	0,81 (0,71 – 0,92)	0,80 (0,65 – 0,98)	
		↔ Ombitasvir	0,83 (0,72 – 0,96)	0,90 (0,78 – 1,02)	1,00 (0,89 – 1,13)	
		↑ Paritaprevir	2,19 (1,61 – 2,98)	3,16 (2,40 – 4,17)	11,95 (8,94 – 15,98)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
<b>ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: PROTEASEINHIBITOREN</b>						
Für allgemeine Erläuterungen zur Behandlung HIV-koinfizierter Patienten, einschließlich einer Erörterung der unterschiedlichen antiretroviralen Behandlungsschemata, die angewendet werden können, siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion) sowie die Fachinformation von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.						
Darunavir 800 mg 1 x/Tag (zur gleichen Zeit eingenommen)  Mechanismus: Nicht bekannt.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↓ Darunavir	0,92 (0,87–0,98)	0,76 (0,71–0,82)	0,52 (0,47–0,58)	Die empfohlene Darunavir-Dosis beträgt 800 mg 1 x/Tag, ohne Ritonavir, wenn sie zur gleichen Zeit wie Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eingenommen wird (die Ritonavir-Dosis in Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir sorgt für die Verbesserung der Pharmakokinetik von Darunavir).  Dieses Schema kann angewandt werden, sofern keine ausgeprägte PI-Resistenz vorliegt (d.h. keine mit Darunavir assoziierten Resistenzen), siehe auch Abschnitt 4.4.  Für Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.  Für Patienten mit ausgeprägter PI-Resistenz wird die Kombination von Darunavir mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir nicht empfohlen.
		↔ Dasabuvir	1,10 (0,88–1,37)	0,94 (0,78–1,14)	0,90 (0,76–1,06)	
		↔ Ombitasvir	0,86 (0,77–0,95)	0,86 (0,79–0,94)	0,87 (0,82–0,92)	
		↑ Paritaprevir	1,54 (1,14–2,09)	1,29 (1,04–1,61)	1,30 (1,09–1,54)	
Darunavir/ Ritonavir 600/100 mg 2 x/Tag  Mechanismus: Nicht bekannt.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Darunavir	0,87 (0,79–0,96)	0,80 (0,74–0,86)	0,57 (0,48–0,67)	
		↓ Dasabuvir	0,84 (0,67–1,05)	0,73 (0,62–0,86)	0,54 (0,49–0,61)	
		↓ Ombitasvir	0,76 (0,65–0,88)	0,73 (0,66–0,80)	0,73 (0,64–0,83)	
		↓ Paritaprevir	0,70 (0,43–1,12)	0,59 (0,44–0,79)	0,83 (0,69–1,01)	
Darunavir/ Ritonavir 800/100 mg 1 x/Tag (am Abend eingenommen)  Mechanismus: Nicht bekannt.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Darunavir	0,79 (0,70–0,90)	1,34 (1,25–1,43)	0,54 (0,48–0,62)	
		↓ Dasabuvir	0,75 (0,64–0,88)	0,72 (0,64–0,82)	0,65 (0,58–0,72)	
		↔ Ombitasvir	0,87 (0,82–0,93)	0,87 (0,81–0,93)	0,87 (0,80–0,95)	
		↓ Paritaprevir	0,70 (0,50–0,99)	0,81 (0,60–1,09)	1,59 (1,23–2,05)	
Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg 2 x/Tag <sup>1</sup>  Mechanismus: Die Erhöhung der Paritaprevir-Exposition ist möglicherweise auf die Hemmung von CYP3A-/Effluxtransportern durch Lopinavir und höhere Ritonavir-Dosen zurückzuführen.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Lopinavir	0,87 (0,76–0,99)	0,94 (0,81–1,10)	1,15 (0,93–1,42)	
		↔ Dasabuvir	0,99 (0,75–1,31)	0,93 (0,75–1,15)	0,68 (0,57–0,80)	
		↔ Ombitasvir	1,14 (1,01–1,28)	1,17 (1,07–1,28)	1,24 (1,14–1,34)	
		↑ Paritaprevir	2,04 (1,30–3,20)	2,17 (1,63–2,89)	2,36 (1,00–5,55)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: NICHT-NUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN						
Rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg 1 x/Tag morgens zusammen mit einer Mahlzeit  Mechanismus: CYP3A-Hemmung durch Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Rilpivirin	2,55 (2,08–3,12)	3,25 (2,80–3,77)	3,62 (3,12–4,21)	Die gleichzeitige Gabe von Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir mit Rilpivirin 1 x/Tag sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen keine QT-Intervall-Verlängerung bekannt ist und die keine anderen QT-verlängernden Arzneimittel anwenden. Bei Anwendung der Kombination sollte wiederholt eine EKG-Überwachung durchgeführt werden, siehe Abschnitt 4.4.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	1,18 (1,02–1,37)	1,17 (0,99–1,38)	1,10 (0,89–1,37)	
		↔ Ombitasvir	1,11 (1,02–1,20)	1,09 (1,04–1,14)	1,05 (1,01–1,08)	
		↑ Paritaprevir	1,30 (0,94–1,81)	1,23 (0,93–1,64)	0,95 (0,84–1,07)	
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat  600/300/200 mg 1 x/Tag  Mechanismus: Möglicherweise Enzyminduktion durch Efavirenz.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Die gleichzeitige Anwendung von Behandlungsschemata, die Efavirenz (ein Enzyminduktor) und Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir beinhalten, führte zu einem Anstieg der ALT-Werte und in der Folge zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie.			Die gleichzeitige Anwendung mit Behandlungsschemata, die Efavirenz enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
Nevirapin Etravirin	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir			Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: INTEGRASE-STRANGTRANSFER-INHIBITOR						
Raltegravir  400 mg 2 x/Tag  Mechanismus: UGT1A1-Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Raltegravir	2,33 (1,66–3,27)	2,34 (1,70–3,24)	2,00 (1,17–3,42)	Für Raltegravir oder Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		Bei der gleichzeitigen Anwendung wurden keine klinisch relevanten Veränderungen bei der Exposition gegenüber Dasabuvir, Paritaprevir und Ombitasvir (auf Basis eines Vergleichs mit historischen Daten) beobachtet.				
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: NUKLEOSIDINHIBITOREN						
Emtricitabin/ Tenofovir  200 mg 1 x/Tag/ 300 mg 1 x/Tag	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Emtricitabin	1,05 (1,00–1,12)	1,07 (1,00–1,14)	1,09 (1,01–1,17)	Für Emtricitabin/Tenofovir und Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Tenofovir	1,07 (0,93–1,24)	1,13 (1,07–1,20)	1,24 (1,13–1,36)	
		↔ Dasabuvir	0,85 (0,74–0,98)	0,85 (0,75–0,96)	0,85 (0,73–0,98)	
		↔ Ombitasvir	0,89 (0,81–0,97)	0,99 (0,93–1,05)	0,97 (0,90–1,04)	
		↓ Paritaprevir	0,68 (0,42–1,11)	0,84 (0,59–1,17)	1,06 (0,83–1,35)	
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN						
Rosuvastatin  5 mg 1 x/Tag  Mechanismus: OATP1B-Hemmung durch Paritaprevir und BCRP-Hemmung durch Dasabuvir, Paritaprevir und Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Rosuvastatin	7,13 (5,11–9,96)	2,59 (2,09–3,21)	0,59 (0,51–0,69)	Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin beträgt 5 mg (siehe Abschnitt 4.4).  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	1,07 (0,92–1,24)	1,08 (0,92–1,26)	1,15 (1,05–1,25)	
		↔ Ombitasvir	0,92 (0,82–1,04)	0,89 (0,83–0,95)	0,88 (0,83–0,94)	
		↑ Paritaprevir	1,59 (1,13–2,23)	1,52 (1,23–1,90)	1,43 (1,22–1,68)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN						
Pravastatin 10 mg 1 x/Tag  Mechanismus: OATP1B1-Hemmung durch Paritaprevir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Pravastatin	1,37 (1,11 – 1,69)	1,82 (1,60 – 2,08)	n. z.	Die Pravastatin-Dosis ist um 50 % zu reduzieren.
		↔ Dasabuvir	1,00 (0,87 – 1,14)	0,96 (0,85 – 1,09)	1,03 (0,91 – 1,15)	Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Ombitasvir	0,95 (0,89 – 1,02)	0,94 (0,89 – 0,99)	0,94 (0,89 – 0,99)	
		↔ Paritaprevir	0,96 (0,69 – 1,32)	1,13 (0,92 – 1,38)	1,39 (1,21 – 1,59)	
Fluvastatin  Mechanismus: OATP1B/BCRP-Hemmung durch Paritaprevir.  Pitavastatin  Mechanismus: OATP1B-Hemmung durch Paritaprevir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↑ Fluvastatin ↑ Pitavastatin ↔ Dasabuvir ↔ Ombitasvir ↔ Paritaprevir				Die gleichzeitige Anwendung mit Fluvastatin und Pitavastatin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).  Es wird empfohlen, Fluvastatin und Pitavastatin für die Dauer der Therapie vorübergehend abzusetzen. Sollte während der Therapie eine Behandlung mit einem Statin notwendig sein, so ist eine Umstellung auf Pravastatin oder Rosuvastatin in einer reduzierten Dosierung möglich.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA						
Ciclosporin Einzeldosis 30 mg 1 x/Tag <sup>3</sup>  Mechanismus: Die Wirkung auf Ciclosporin ist auf die CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir und die Erhöhung der Paritaprevir-Exposition ist möglicherweise auf die OATP-/BCRP-/P-gp-Hemmung durch Ciclosporin zurückzuführen.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Ciclosporin	1,01 (0,85 – 1,20)	5,82 (4,73 – 7,14)	15,8 (13,8 – 18,09)	Wird mit der gleichzeitigen Anwendung von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir begonnen, ist ein Fünftel der täglichen Ciclosporin-Dosis einmal täglich zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zu verabreichen. Der Ciclosporin-Spiegel ist zu überwachen und die Dosierung bzw. das Dosisintervall ist bei Bedarf anzupassen.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↓ Dasabuvir	0,66 (0,58 – 0,75)	0,70 (0,65 – 0,76)	0,76 (0,71 – 0,82)	
		↔ Ombitasvir	0,99 (0,92 – 1,07)	1,08 (1,05 – 1,11)	1,15 (1,08 – 1,23)	
		↑ Paritaprevir	1,44 (1,16 – 1,78)	1,72 (1,49 – 1,99)	1,85 (1,58 – 2,18)	
Tacrolimus Einzeldosis 2 mg <sup>4</sup>  Mechanismus: Die Wirkung auf Tacrolimus ist auf die CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir zurückzuführen.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Tacrolimus	3,99 (3,21 – 4,97)	57,1 (45,5 – 71,7)	16,6 (13,0 – 21,2)	Wird mit der gleichzeitigen Anwendung von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir begonnen, sind 0,5 mg Tacrolimus einmal pro Woche zu verabreichen. Der Tacrolimus-Spiegel ist zu überwachen und die Dosierung bzw. das Dosisintervall ist bei Bedarf anzupassen.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	0,85 (0,73 – 0,98)	0,90 (0,80 – 1,02)	1,01 (0,91 – 1,11)	
		↔ Ombitasvir	0,93 (0,88 – 0,99)	0,94 (0,89 – 0,98)	0,94 (0,91 – 0,96)	
		↓ Paritaprevir	0,57 (0,42 – 0,78)	0,66 (0,54 – 0,81)	0,73 (0,66 – 0,80)	
CHELATBILDER						
Deferasirox	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet:  ↑ Dasabuvir				Deferasirox kann die Dasabuvir-Exposition erhöhen und sollte daher mit Vorsicht angewendet werden.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG DER MULTIPLEN SKLEROSE						
Terflunomid	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Dasabuvir				Terflunomid kann die Dasa- buvir-Exposition erhöhen und sollte daher mit Vorsicht an- gewendet werden.
OPIOIDE						
Methadon 20–120 mg 1 x/Tag <sup>5</sup>	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ R-Methadon	1,04 (0,98–1,11)	1,05 (0,98–1,11)	0,94 (0,87–1,01)	Für Methadon und Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ S-Methadon	0,99 (0,91–1,08)	0,99 (0,89–1,09)	0,86 (0,76–0,96)	
		↔ Ombitasvir/Paritaprevir und Dasabuvir (auf Basis eines studienübergreifenden Vergleichs)				
Buprenorphin/ Naloxon 4–24 mg/ 1–6 mg 1 x/Tag <sup>5</sup>  Mechanismus: CYP3A4-Hem- mung durch Ritonavir und UGT-Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Buprenorphin	2,18 (1,78–2,68)	2,07 (1,78–2,40)	3,12 (2,29–4,27)	Für Buprenorphin/Naloxon und Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↑ Norbu- prenorphin	2,07 (1,42–3,01)	1,84 (1,30–2,60)	2,10 (1,49–2,97)	
		↑ Naloxon	1,18 (0,81–1,73)	1,28 (0,92–1,79)	n. z.	
		↔ Ombitasvir/Paritaprevir und Dasabuvir (auf Basis eines studienübergreifenden Vergleichs)				
PROTONENPUMPENINHIBITOREN						
Omeprazol 40 mg 1 x/Tag  Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↓ Omeprazol	0,62 (0,48–0,80)	0,62 (0,51–0,75)	n. z.	Bei klinischer Indikation soll- ten höhere Omeprazol-Dosen angewendet werden.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	1,13 (1,03–1,25)	1,08 (0,98–1,20)	1,05 (0,93–1,19)	
		↔ Ombitasvir	1,02 (0,95–1,09)	1,05 (0,98–1,12)	1,04 (0,98–1,11)	
		↔ Paritaprevir	1,19 (1,04–1,36)	1,18 (1,03–1,37)	0,92 (0,76–1,12)	
Esomeprazol Lansoprazol  Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Esomeprazol, Lansoprazol				Bei klinischer Indikation soll- ten höhere Esomeprazol-/ Lansoprazol-Dosen ange- wendet werden.
SEDATIVA/HYPNOTIKA						
Zolpidem Einzeldosis 5 mg	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↔ Zolpidem	0,94 (0,76–1,16)	0,95 (0,74–1,23)	n. z.	Für Zolpidem ist keine Dosis- anpassung erforderlich.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	0,93 (0,84–1,03)	0,95 (0,84–1,08)	0,92 (0,83–1,01)	
		↔ Ombitasvir	1,07 (1,00–1,15)	1,03 (1,00–1,07)	1,04 (1,00–1,08)	
		↓ Paritaprevir	0,63 (0,46–0,86)	0,68 (0,55–0,85)	1,23 (1,10–1,38)	
Alprazolam Einzeldosis 0,5 mg  Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	↑ Alprazolam	1,09 (1,03–1,15)	1,34 (1,15–1,55)	n. z.	Es wird eine klinische Über- wachung der Patienten emp- fohlen. Je nach klinischem Ansprechen kann eine Sen- kung der Alprazolam-Dosis in Erwägung gezogen werden.  Für Exviera + Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Dasabuvir	0,93 (0,83–1,04)	0,98 (0,87–1,11)	1,00 (0,87–1,15)	
		↔ Ombitasvir	0,98 (0,93–1,04)	1,00 (0,96–1,04)	0,98 (0,93–1,04)	
		↔ Paritaprevir	0,91 (0,64–1,31)	0,96 (0,73–1,27)	1,12 (1,02–1,23)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/mögliche Wechselwirkungsmechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
<b>SCHILDDRÜSENHORMONE</b>						
Levothyroxin  Mechanismus: UGT1A1-Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Levothyroxin				Klinische Überwachung und eine Anpassung der Levothyroxin-Dosis können erforderlich sein.
<sup>1</sup> Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg 1 ×/Tag (am Abend eingenommen) wurde ebenfalls mit Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Die Effekte auf C <sub>max</sub> und AUC der DAAs und Lopinavir waren mit denjenigen vergleichbar, die bei der Anwendung von Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 ×/Tag mit Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir beobachtet wurden. <sup>2</sup> Rilpivirin wurde in der Studie auch am Abend zusammen mit einer Mahlzeit und 4 Stunden nach dem Abendessen mit Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Die Auswirkungen auf die Rilpivirin-Exposition waren vergleichbar mit denen, die beobachtet wurden, wenn Rilpivirin am Morgen mit einer Mahlzeit zusammen mit Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegeben wurde. <sup>3</sup> Ciclosporin 100 mg wurde alleine gegeben, 30 mg wurden zusammen mit Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Die für die Wechselwirkung mit Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angegebenen Ciclosporin-Werte sind Dosis-normiert. <sup>4</sup> Tacrolimus 2 mg wurde alleine und zusammen mit Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir gegeben. Die für die Wechselwirkung mit Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angegebenen Tacrolimus-Werte sind Dosis-normiert. <sup>5</sup> Angabe Dosis-normierter Parameter für Methadon, Buprenorphin und Naloxon. Hinweis: Die für Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir verwendete Dosierung war: Ombitasvir 25 mg, Paritaprevir 150 mg, Ritonavir 100 mg 1 ×/Tag und Dasabuvir 400 mg 2 ×/Tag oder 250 mg 2 ×/Tag. Die mit der 400-mg-Formulierung erzielten Dasabuvir-Expositionen waren mit denen der 250-mg-Tablette vergleichbar. In allen Arzneimittelwechselwirkungsstudien, außer in den Wechselwirkungsstudien mit Carbamazepin, Gemfibrozil, Ketoconazol, Rosuvastatin und Pravastatin, wurden Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir als Mehrfachdosen verabreicht.						

## Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Bei Anwendung von Exviera zusammen mit Ribavirin ist eine Schwangerschaft bei Patientinnen und bei Partnerinnen männlicher Patienten unbedingt zu vermeiden. Bei allen Tierspezies mit Exposition gegenüber Ribavirin wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen nachgewiesen. Daher ist Ribavirin bei schwangeren Frauen und männlichen Partnern schwangerer Frauen kontraindiziert. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation von Ribavirin.

**Patientinnen:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten Ribavirin nur erhalten, wenn sie während und in den 4 Monaten nach der Behandlung mit Ribavirin eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

**Männliche Patienten und deren Partnerinnen:** Männliche Patienten oder deren Partnerinnen müssen während und in den 7 Monaten nach der Behandlung mit Ribavirin eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Die Kombination von Ethinylestradiol mit Exviera ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für weitere Informationen zu bestimmten hormonellen Kontrazeptiva siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

## Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Exviera bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Vorsichtshalber soll eine Anwendung von Exviera während der Schwangerschaft vermieden werden.

Wird Ribavirin zusammen mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet, gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin während der Schwangerschaft (siehe auch die Fachinformation zu Ribavirin).

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dasabuvir und seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Dasabuvir und seine Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des Risikos arzneimittelbedingter unerwünschter Reaktionen beim gestillten Säugling muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Exviera zu unterbrechen ist. Dabei soll der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden. Erhalten Patienten gleichzeitig Ribavirin, so ist auch die Fachinformation zu Ribavirin zu beachten.

## Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Dasabuvir auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädigende Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Exviera in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Ribavirin über Erschöpfung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Zusammenfassung zur Sicherheit basiert auf gepoolten Daten aus klinischen Studien der Phasen II und III mit mehr als 2600 Studienteilnehmern, die Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin erhalten haben.

Bei Studienteilnehmern, die Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (über 20 % der Studienteilnehmer) Erschöpfung und Übelkeit. Der Anteil der Studienteilnehmer, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abbrachen, betrug 0,2 % (5/2044) und bei 4,8 % (99/2044) der Studienteilnehmer wurde die Ribavirin-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert.

Bei Studienteilnehmern, die Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ohne Ribavirin erhielten, waren die Nebenwirkungen, die typischerweise mit Ribavirin assoziiert sind (z. B. Übelkeit, Schlaflosigkeit, Anämie), seltener und kein Studienteilnehmer (0/588) brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab.

Das Sicherheitsprofil von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir glich bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose dem der Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose, mit der Ausnahme des häufigeren Auftretens einer transienten Hyperbilirubinämie, wenn Ribavirin Teil des Behandlungsschemas war.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, für die ein kausaler Zusammenhang zwischen Dasabuvir, in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin, und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses zumindest angenommen werden kann. Bei der Mehrzahl der in Tabelle 3 dargestellten Nebenwirkungen handelte es sich um Reaktionen vom Schweregrad 1 bei Behandlungsschemata mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10\,000$ ).

Tabelle 3

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Auffällige Laborwerte

Veränderungen bei einzelnen Laborparametern werden in Tabelle 4 dargestellt. Zur einfacheren Darstellung werden die Werte in der Tabelle nebeneinander aufgeführt. Allerdings sollten keine direkten Vergleiche zwischen den Studien mit unterschiedlichem Studiendesign angestellt werden.

Tabelle 4

##### ALT-Anstieg im Serum

Im Rahmen einer gepoolten Analyse klinischer Studien mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Ribavirin kam es bei 1 % der Studienteilnehmer nach

**Tabelle 3. Nebenwirkungen, die für Exviera in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Ribavirin ermittelt wurden**

Häufigkeit	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin* N = 2044	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir N = 588
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Häufig	Anämie	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Sehr häufig	Übelkeit	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Sehr häufig	Pruritus	
Häufig		Pruritus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Sehr häufig	Asthenie, Erschöpfung	

\* Der Datensatz umfasst alle Teilnehmer der Studien der Phasen II und III mit Infektion vom Genotyp 1, einschließlich Studienteilnehmer mit Zirrhose.

Hinweis: Für Informationen zu auffälligen Laborwerten siehe Tabelle 4.

Behandlungsbeginn zu erhöhten ALT-Werten, die über dem Fünffachen des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) lagen. Bei Frauen, die gleichzeitig ethinylestradiolhaltige Arzneimittel einnahmen, betrug die Inzidenz dieser Anstiege 26 %; daher sind diese Arzneimittel bei Anwendung von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir kontraindiziert. Im Zusammenhang mit anderen systemischen Estrogenen, wie sie üblicherweise im Rahmen einer Hormonersatztherapie eingesetzt werden (z.B. Estradiol und konjugierte Estrogene), wurde keine erhöhte Inzidenz für einen Anstieg der ALT-Werte beobachtet. Die ALT-Anstiege verliefen üblicherweise ohne Symptome, traten in der Regel während der ersten vier Behandlungswochen auf (im Mittel nach 20 Tagen, bei einer

Spannbreite von 8 bis 57 Tagen) und gingen im Laufe der Therapie meist wieder zurück. Zwei Patienten brachen die Einnahme von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir aufgrund des ALT-Anstiegs ab, darunter einer, der Ethinylestradiol angewendet hatte. Drei unterbrachen die Einnahme von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir für einen bis sieben Tage, darunter einer, der Ethinylestradiol angewendet hatte. Die meisten dieser ALT-Erhöhungen waren vorübergehend und wurden als auf Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bezogen eingestuft. Ein Anstieg der ALT-Werte war im Allgemeinen nicht mit einem Anstieg der Bilirubinwerte verbunden. Zirrhose stellte keinen Risikofaktor für einen Anstieg der ALT-Werte dar (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 4. Ausgewählte während der Behandlung aufgetretene Auffälligkeiten bei Laborparametern**

Laborparameter	SAPPHIRE I und II	PEARL II, III und IV	TURQUOISE II (Studienteilnehmer mit Zirrhose)
	Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin 12 Wochen N = 770 n (%)	Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir 12 Wochen N = 509 n (%)	Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin 12 bzw. 24 Wochen N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
> 5–20 × ULN* (Grad 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ULN (Grad 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
<b>Hämoglobin</b>			
< 100–80 g/l (Grad 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80–65 g/l (Grad 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (Grad 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
<b>Gesamtbilirubin</b>			
> 3–10 × ULN (Grad 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ULN (Grad 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

\* ULN: Upper Limit of Normal (oberer normaler Grenzwert)



**Bilirubinanstieg im Serum**

Bei Studienteilnehmern, die Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin erhielten, wurde ein vorübergehender Anstieg der Bilirubinwerte (hauptsächlich indirekt) im Serum beobachtet. Dies stand mit einer Hemmung der Bilirubintransporter OATP1B1/1B3 durch Paritaprevir und einer Ribavirin-induzierten Hämolyse in Zusammenhang. Der Bilirubinanstieg trat nach Einleitung der Behandlung auf, erreichte nach Studienwoche 1 das Maximum und ging im Laufe der Therapie in der Regel wieder zurück. Ein Anstieg der Bilirubinwerte stand nicht mit einem Anstieg der Aminotransferase in Zusammenhang. Die Häufigkeit eines Anstiegs des indirekten Bilirubins war bei Studienteilnehmern, die kein Ribavirin erhielten, gering.

**Lebertransplantierte Patienten**

Die Art der unerwünschten Ereignisse, die bei HCV-infizierten Empfängern von Transplantaten auftraten, die (zusätzlich zu immun-suppressiven Arzneimitteln) Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin erhielten, war vergleichbar mit der bei Studienteilnehmern, die im Rahmen der Phase-III-Studien mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin behandelt wurden, wenn auch einige Ereignisse häufiger auftraten. 10 Studienteilnehmer (29,4 %) hatten zu mindestens einem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl. Bei 10 von 34 Studienteilnehmern (29,4 %) musste die Ribavirin-Dosis aufgrund eines Hämoglobin-Abfalls reduziert werden; bei 2,9 % (1/34) wurde die Ribavirin-Gabe unterbrochen. Die Anpassung der Ribavirin-Dosis hatte keine Auswirkung auf die SVR-Raten. Alle 5 Studienteilnehmer, bei denen Erythropoietin gegeben werden musste, hatten eine initiale Ribavirin-Dosis von 1000–1200 mg pro Tag erhalten. Keiner der Studienteilnehmer erhielt eine Bluttransfusion.

**HIV/HCV-koinfizierte Patienten**

Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei HCV/HIV-1-Koinfizierten mit dem vergleichbar, was bei den HCV-monoinfizierten Studienteilnehmern beobachtet wurde. Vorübergehende Erhöhungen des Gesamtbilirubins (vorwiegend indirekt) auf über das Dreifache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) traten bei 17 (27,0 %) der Studienteilnehmer auf; 15 von ihnen wurden mit Atazanavir behandelt. Bei keinem der Studienteilnehmer mit einer Hyperbilirubinämie kam es gleichzeitig zu einem Anstieg der Aminotransferasen.

**Nach Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen**

**Leberfunktionsstörungen:** Leberdekomensation, Leberversagen wurden während der Behandlung mit Exviera mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit dieser Ereignisse ist nicht bekannt.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit von Exviera bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

**Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

Die höchste dokumentierte Einzeldosis Dasabuvir, die gesunden Probanden gegeben wurde, betrug 2 g. Es wurden im Zusammenhang mit der Studienmedikation keine unerwünschten Reaktionen oder klinisch relevanten Auffälligkeiten hinsichtlich der Laborwerte beobachtet. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome unerwünschter Reaktionen oder Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel  
ATC-Code: J05AX16

**Wirkmechanismus**

Dasabuvir ist ein nicht-nukleosidischer Inhibitor der RNA-abhängigen HCV-RNA-Polymerase, die durch das NS5B-Gen codiert wird und von entscheidender Bedeutung für die Replikation des Virusgenoms ist.

Durch die gleichzeitige Anwendung von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir werden drei direkt wirkende antivirale Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und nicht überlappenden Resistenzprofilen kombiniert, um HCV an mehreren Stufen im Lebenszyklus des Virus anzugreifen. Die pharmakologischen Eigenschaften von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

**Aktivität in biochemischen und Zellkulturstudien**

Die EC<sub>50</sub> von Dasabuvir gegenüber den Genotyp-1a-H77- und -1b-Con1-Stämmen in HCV-Replikon-Zellkultur-Assays betrug 7,7 bzw. 1,8 nM. Die Replikon-Aktivität von Dasabuvir war bei Vorliegen von 40 % Humanplasma um das 12- bis 13-Fache vermindert. Die mittlere EC<sub>50</sub> von Dasabuvir gegenüber NS5B-enhaltenden Replikons aus einem Panel nicht vorbehandelter Isolate vom Genotyp 1a und 1b im HCV-Replikon-Zellkultur-Assay betrug 0,77 nM (Bereich von 0,4 bis 2,1 nM; n = 11) bzw. 0,46 nM (Bereich von 0,2 bis 2 nM; n = 10). In biochemischen Assays hemmte Dasabuvir ein Panel an Polymerasen vom Geno-

typ 1a und 1b mit einem mittleren IC<sub>50</sub>-Wert von 4,2 nM (Bereich von 2,2 bis 10,7 nM; n = 7).

Die EC<sub>50</sub> des M1-Metaboliten von Dasabuvir gegenüber den Genotyp-1a-H77- und -1b-Con1-Stämmen in HCV-Replikon-Zellkultur-Assays betrug 39 bzw. 8 pM; in Gegenwart von 40 % Humanplasma war die Aktivität des M1-Metaboliten um das 3- bis 4-Fache vermindert. In biochemischen Assays zeigte Dasabuvir reduzierte Aktivität gegen NS5B-Polymerasen der HCV-Genotypen 2a, 2b, 3a und 4a (die IC<sub>50</sub>-Werte betrugen zwischen 900 nM und > 20 µM).

**Resistenz****In Zellkulturen**

Die durch Varianten in NS5B übertragenen Resistenzen gegenüber Dasabuvir, die in Zellkulturen ausgewählt oder in klinischen Studien der Phasen IIb und III identifiziert wurden, wurden in entsprechenden Genotyp-1a- oder -1b-Replikons phänotypisch charakterisiert.

Beim Genotyp 1a reduzierten die Substitutionen C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R und Y561H bei HCV-NS5B die Empfindlichkeit gegenüber Dasabuvir. Beim Genotyp-1a-Replikon wurde die Aktivität von Dasabuvir durch die M414T-, S556G- oder Y561H-Substitution um das 21- bis 32-Fache reduziert, durch die A553T-, G554S- oder S556R-Substitution um das 152- bis 261-Fache und durch die C316Y- bzw. Y448H-Substitution um das 1472- bzw. 975-Fache. G558R und D559G/N wurden als behandlungsbedingte Substitutionen beobachtet, die Aktivität von Dasabuvir gegen diese Varianten konnte aufgrund der geringen Replikationsfähigkeit jedoch nicht beurteilt werden. Beim Genotyp 1b reduzierten die Substitutionen C316N, C316Y, M414T, Y448H und S556G bei HCV-NS5B die Empfindlichkeit gegenüber Dasabuvir. Beim Genotyp-1b-Replikon wurde die Aktivität von Dasabuvir durch C316N um das 5-Fache und durch S556G um das 11-Fache reduziert, durch M414T bzw. Y448H um das 46-Fache und durch die C316Y-Substitutionen um das 1569-Fache. Dasabuvir behielt die volle Aktivität gegen Replikons, die die Substitutionen S282T an der Nukleosidbindungsstelle, M423T an der unteren Daumenbindungsstelle und P495A/S, P496S oder V499A an der oberen Daumenbindungsstelle enthielten.

**Auswirkung von HCV-Substitutionen/-Polymorphismen bei Behandlungsbeginn auf das Ansprechen auf die Behandlung**

Es wurde eine gepoolte Analyse von Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, die in klinischen Studien der Phasen IIb und III mit Dasabuvir, Ombitasvir und Paritaprevir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, vorgenommen, um den Zusammenhang zwischen NS3/4A-, NS5A- oder NS5B-Substitutionen/-Polymorphismen und dem Behandlungsergebnis bei diesen empfohlenen Behandlungsschemata zu untersuchen.

Es wurden über 500 zu Behandlungsbeginn genommene Genotyp-1a-Proben in diese Auswertung einbezogen und die am häufigsten beobachteten resistenzassoziierten

**Tabelle 5. Während der Behandlung aufgetretene Aminosäuresubstitutionen in der gepoolten Analyse der Behandlungsschemata mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne RBV in klinischen Studien der Phasen IIb und III (N = 2510)**

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

<sup>a</sup> Bei mindestens 2 Studienteilnehmern desselben Subtyps beobachtet.

<sup>b</sup> N = 66 für das NS5B-Target.

<sup>c</sup> Es wurden Substitutionen in Kombination mit anderen auftretenden Substitutionen an NS3-Position R155 bzw. D168 beobachtet.

<sup>d</sup> In Kombination bei Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b beobachtet.

<sup>e</sup> In Kombination bei 6 % (4/67) der Studienteilnehmer beobachtet.

Hinweis: Die folgenden Varianten traten in der Zellkultur auf, wurden jedoch während der Behandlung nicht nachgewiesen: NS3-Varianten A156T bei Genotyp 1a und R155Q und D168H bei Genotyp 1b; NS5A-Varianten Y93C/H bei Genotyp 1a und L31F/V oder Y93H in Kombination mit L28M, L31F/V oder P58S bei Genotyp 1b; und NS5B-Varianten Y448H bei Genotyp 1a und M414T und Y448H bei Genotyp 1b.

Varianten waren M28V (7,4 %) bei NS5A und S556G (2,9 %) bei NS5B. Q80K ist zwar ein stark vorherrschender Polymorphismus bei NS3 (41,2 % der Proben), doch sorgt er nur für eine minimale Resistenz gegenüber Paritaprevir. Resistenzassoziierte Varianten an den Aminosäurepositionen R155 und D168 bei NS3 wurden bei Behandlungsbeginn selten beobachtet (weniger als 1 %). Es wurden über 200 bei Behandlungsbeginn genommene Genotyp-1b-Proben in diese Auswertung einbezogen und die am häufigsten beobachteten resistenzassoziierten Varianten waren Y93H (7,5 %) bei NS5A sowie C316N (17,0 %) und S556G (15 %) bei NS5B. Vor dem Hintergrund der geringen Raten virologischen Versagens, die bei den empfohlenen Behandlungsschemata für Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 1b beobachtet wurden, scheint das Vorliegen von Varianten bei Behandlungsbeginn nur wenig Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu haben, ein anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) zu erreichen.

#### In klinischen Studien

Bei den 2510 Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, die in den klinischen Studien der Phasen IIb und III Behandlungsschemata mit Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten (über 8, 12 oder 24 Wochen), kam es bei insgesamt 74 Studienteilnehmern

(3 %) zu einem virologischen Versagen (hauptsächlich Relapse nach der Behandlung). Die während der Behandlung aufgetretenen Varianten und ihr jeweiliges Vorkommen in dieser Population mit virologischem Versagen sind in Tabelle 5 dargestellt. Von den 67 Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1a wurden bei 50 Studienteilnehmern NS3-Varianten beobachtet, bei 46 Studienteilnehmern NS5A-Varianten und bei 37 Studienteilnehmern NS5B-Varianten. Darüber hinaus wurden bei 30 Studienteilnehmern während der Behandlung Varianten bei allen 3 Wirkstoff-Targets beobachtet. Von den 7 Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b wurden bei 4 Studienteilnehmern während der Behandlung Varianten bei NS3 beobachtet, bei 2 Studienteilnehmern NS5A-Varianten und bei 1 Studienteilnehmer sowohl NS3- als auch NS5A-Varianten. Bei den Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b traten während der Behandlung keine Varianten bei allen 3 Wirkstoff-Targets auf.

#### Tabelle 5

#### Fortbestehen der resistenzassoziierten Substitutionen

Das Fortbestehen der hinsichtlich Dasabuvir, Ombitasvir und Paritaprevir resistenzassoziierten Aminosäuresubstitutionen bei NS5B, NS5A und NS3 wurde in Studien der Phase IIb bei Studienteilnehmern mit

Infektion vom Genotyp 1a beurteilt. Während der Behandlung mit Dasabuvir wurden die Varianten M414T, G554S, S556G, G558R oder D559G/N bei NS5B bei 34 Studienteilnehmern beobachtet. Während der Behandlung mit Ombitasvir wurden die Varianten M28T, M28V oder Q30R bei NS5A bei 32 Studienteilnehmern beobachtet. Während der Behandlung mit Paritaprevir wurden die Varianten V36A/M, R155K oder D168V bei 47 Studienteilnehmern bei NS3 beobachtet.

Die NS3-Varianten V36A/M und R155K und die NS5B-Varianten M414T und S556G waren auch in Woche 48 nach der Behandlung nachweisbar, wohingegen die NS3-Variante D168V und alle anderen NS5B-Varianten in Woche 48 nach der Behandlung nicht mehr beobachtet wurden. Alle während der Behandlung aufgetretenen Varianten in NS5A waren auch in Woche 48 nach der Behandlung nachweisbar. Aufgrund der hohen SVR-Raten bei Genotyp 1b konnte das Fortbestehen während der Behandlung aufgetretener Varianten bei diesem Genotyp nicht ermittelt werden.

Der fehlende Nachweis von Viren, die eine resistenzassoziierte Substitution enthalten, lässt keinen Rückschluss darauf zu, dass das resistente Virus nicht mehr in klinisch signifikanter Konzentration vorhanden ist. Die langfristigen klinischen Auswirkungen des Auftretens bzw. des Fortbestehens von Viren, die Substitutionen enthalten, die mit Resistenzen gegenüber Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Zusammenhang stehen, auf künftige Behandlungen sind nicht bekannt.

#### Kreuzresistenzen

Unter NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren ist mit einer Kreuzresistenz jeweils nach Klasse zu rechnen. Die Auswirkungen einer vorherigen Behandlung mit Dasabuvir, Ombitasvir oder Paritaprevir auf die Wirksamkeit anderer NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren oder NS5B-Inhibitoren wurden nicht untersucht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Exviera in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Ribavirin wurde in sieben klinischen Studien der Phase III (darunter zwei Studien, in die nur Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A) aufgenommen wurden) mit über 2360 Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 untersucht. Eine Übersicht ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6, Seite 16.

In allen sieben Studien betrug die Exviera-Dosis 250 mg 2 x/Tag und die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Dosis 25 mg/150 mg/100 mg 1 x/Tag. Für die Studienteilnehmer, die Ribavirin erhielten, betrug die Dosis bei einem Körpergewicht < 75 kg 1000 mg/Tag und bei einem Körpergewicht ≥ 75 kg 1200 mg/Tag.

Das SVR stellte den primären Endpunkt dar, um die HCV-Heilungsraten in den Phase-III-Studien zu bestimmen, und war definiert als nicht quantifizierbare oder nicht nachweis-

**Tabelle 6. Globale, multizentrische Studien der Phase III mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin (RBV)**

Studie	Anzahl behandelter Studienteilnehmer	HCV-Genotyp (GT)	Zusammenfassung des Studiendesigns
<b>Nicht vorbehandelt, ohne Zirrhose</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
<b>Mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, ohne Zirrhose</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (offen)	179	GT1b	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
<b>Nicht vorbehandelt und mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, mit kompensierter Zirrhose</b>			
TURQUOISE II (offen)	380	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV (12 Wochen) Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV (24 Wochen)
TURQUOISE III (offen)	60	GT1b	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (12 Wochen)

**Tabelle 7. SVR12 bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 in der Studie SAPPHIRE I**

Behandlungsergebnis	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit RBV über 12 Wochen		
	n/N	%	95 % CI
<b>SVR12 insgesamt</b>	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV Genotyp 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV Genotyp 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>			
VF <sup>a</sup> während der Behandlung	1/473	0,2	
Relapse	7/463	1,5	
Anderes <sup>b</sup>	9/473	1,9	

<sup>a</sup> Bestätigte HCV-Konzentration von  $\geq 25$  IE/ml nach einer HCV-RNA von  $< 25$  IE/ml während der Behandlung, einem bestätigten Anstieg der HCV-RNA um 1 log<sub>10</sub> IE/ml gegenüber dem Nadir oder eine HCV-RNA dauerhaft  $\geq 25$  IE/ml bei einer mindestens 6-wöchigen Behandlung.

<sup>b</sup> Unter „Anderes“ fallen frühzeitige Therapieabbrüche, die nicht auf ein virologisches Versagen zurückzuführen sind sowie fehlende HCV-RNA-Werte im SVR12-Fenster.

bare HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12). Die Behandlungsdauer war in den einzelnen Studien festgelegt und richtete sich nicht nach dem HCV-RNA-Spiegel der Studienteilnehmer (d.h. kein das Ansprechen berücksichtigender Algorithmus, response-guided therapy (RGTT)). Die HCV-RNA-Werte im Plasma wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) zur Ver-

wendung mit dem High Pure System gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (Lower Limit of Quantification, LLOQ) des Assays betrug 25 IE/ml.

#### **Klinische Studien mit nicht vorbehandelten Erwachsenen**

##### **SAPPHIRE I – Genotyp 1, nicht vorbehandelt**

Bei SAPPHIRE I handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, place-

bokontrollierte, multizentrische Studie mit 631 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Zirrhose. Über 12 Behandlungswochen wurden Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Studienteilnehmer, die in den Placeboarm randomisiert wurden, erhielten 12 Wochen Placebo und danach 12 Wochen offen Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 631) betrug 52 Jahre (18 bis 70); 54,5 % waren männlich; 5,4 % waren Schwarze; 16,2 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>; 15,2 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 69,3 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 79,1 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 15,4 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 8,7 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3); 67,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 32,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Tabelle 7 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 unter Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen in der Studie SAPPHIRE I.

#### **Tabelle 7**

Bei keinem der Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kam es während der Behandlung zu einem virologischen Versagen und ein Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b hatte einen Relapse.

##### **PEARL III – Genotyp 1b, nicht vorbehandelt**

Bei PEARL III handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie mit 419 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten über 12 Behandlungswochen Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir entweder mit oder ohne Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 419) betrug 50 Jahre (19 bis 70); 45,8 % waren männlich; 4,8 % waren Schwarze; 16,5 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>; 9,3 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 79,0 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 73,3 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 20,3 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 10,0 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3).

Tabelle 8 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen in der Studie PEARL III. In dieser Studie wiesen Exviera und Ombitasvir/



**Tabelle 8. SVR12 bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b in der Studie PEARL III**

Behandlungsergebnis	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir über 12 Wochen					
	mit RBV			ohne RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
<b>SVR12 insgesamt</b>	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>						
VF während der Behandlung	1/210	0,5		0/209	0	
Relapse	0/210	0		0/209	0	
Anderes	0/210	0		0/209	0	

**Tabelle 9. SVR12 bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1a in der Studie PEARL IV**

Behandlungsergebnis	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir über 12 Wochen					
	mit RBV			ohne RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
<b>SVR12 insgesamt</b>	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>						
VF während der Behandlung	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relapse	1/98	1,0		10/194	5,2	
Anderes	1/100	1,0		4/205	2,0	

**Tabelle 10. SVR12 bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 in der Studie SAPPHERE II**

Behandlungsergebnis	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit RBV über 12 Wochen		
	n/N	%	95 % CI
<b>SVR12 insgesamt</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV Genotyp 1a</b>	166/173	96,0	93,0; 98,9
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>HCV Genotyp 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>			
VF während der Behandlung	0/297	0	
Relapse	7/293	2,4	
Anderes	4/297	1,3	

Paritaprevir/Ritonavir ohne Ribavirin ähnliche SVR12-Raten (100,0 %) auf wie Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin (99,5 %).

Tabelle 8

#### PEARL IV – Genotyp 1a, nicht vorbehandelt

Bei PEARL IV handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie mit 305 nicht

vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a ohne Zirrhose. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1:2 randomisiert und erhielten über 12 Behandlungswochen Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir entweder mit oder ohne Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 305) betrug 54 Jahre (19 bis 70); 65,2 % waren männlich; 11,8 % waren

Schwarze; 19,7 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,7 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 69,2 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 86,6 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 18,4 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 17,7 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3).

Tabelle 9 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1a unter Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen in der Studie PEARL IV. Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ohne Ribavirin war in der Wirksamkeit gegenüber Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin nicht unterlegen (non-inferiority).

Tabelle 9

#### Klinische Studien an mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Erwachsenen SAPPHERE II – Genotyp 1, mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt

Bei SAPPHERE II handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit 394 Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Über 12 Behandlungswochen wurden Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Studienteilnehmer, die in den Placeboarm randomisiert wurden, erhielten 12 Wochen Placebo und danach 12 Wochen Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 394) betrug 54 Jahre (19 bis 71); auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 49,0 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 21,8 % wiesen ein partielles Ansprechen und 29,2 % einen Relapse auf; 57,6 % waren männlich; 8,1 % waren Schwarze; 19,8 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,6 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 89,6 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 87,1 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 17,8 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 14,5 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3); 58,4 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 41,4 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Tabelle 10 zeigt die SVR12-Raten bei vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 unter Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen in der Studie SAPPHERE II.

Tabelle 10

Bei keinem der Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kam es während der Behandlung zu einem virologischen Versagen und 2 Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b hatten einen Relapse.

# Exviera® 250 mg Filmtabletten

**Tabelle 11. SVR12 bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b in der Studie PEARL II**

Behandlungsergebnis	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir über 12 Wochen					
	mit RBV			ohne RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
<b>SVR12 insgesamt</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>						
VF während der Behandlung	0/88	0		0/91	0	
Relapse	0/88	0		0/91	0	
Anderes	2/88	2,3		0/91	0	

**Tabelle 12. SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten oder mit pegIFN/RBV vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose**

Behandlungsergebnis	Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit RBV					
	12 Wochen			24 Wochen		
	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>SVR12 insgesamt</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV Genotyp 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Nicht vorbehandelt	59/64	92,2		53/56	94,6	
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV Genotyp 1b</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Nicht vorbehandelt	22/22	100		18/18	100	
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>						
VF während der Behandlung	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relapse	12/203	5,9		1/164	0,6	
Anderes	4/208	1,9		2/172	1,2	

<sup>a</sup> Für die primären Endpunkte zur Wirksamkeit (SVR12-Rate insgesamt) werden die 97,5%-Konfidenzintervalle verwendet, für zusätzliche Endpunkte zur Wirksamkeit (SVR12-Raten bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 1b) die 95%-Konfidenzintervalle.

## PEARL II – Genotyp 1b, mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt

Bei PEARL II handelte es sich um eine globale, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 179 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1 : 1 randomisiert und erhiel-

ten über 12 Behandlungswochen Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir entweder mit oder ohne Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 179) betrug 57 Jahre (26 bis 70); auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 35,2 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 28,5 % ein partielles Ansprechen und 36,3 % einen

Relapse; 54,2 % waren männlich; 3,9 % waren Schwarze; 21,8 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>; 12,8 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 90,5 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 87,7 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 17,9 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 14,0 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3).

Tabelle 11 zeigt die SVR12-Raten bei vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen in der Studie PEARL II. In dieser Studie wiesen Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ohne Ribavirin ähnliche SVR12-Raten (100 %) auf wie Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin (97,7 %).

Tabelle 11

## Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose

### TURQUOISE II – Genotyp 1, nicht vorbehandelte bzw. mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelte Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose

Bei TURQUOISE II handelte es sich um eine globale, randomisierte, offene Studie mit 380 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ausschließlich vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), die entweder nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Über entweder 12 oder 24 Behandlungswochen wurden Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin angewendet.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 380) betrug 58 Jahre (21 bis 71); 42,1 % waren nicht vorbehandelt, auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 36,1 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 8,2 % ein partielles Ansprechen und 13,7 % wiesen einen Relapse auf; 70,3 % waren männlich; 3,2 % waren Schwarze; 28,4 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>; 14,7 % wiesen eine Thrombozytenzahl von < 90 × 10<sup>9</sup>/l auf und 49,7 % Albuminwerte von < 40 g/l; 86,1 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 81,8 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 24,7 % hatten eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese; 68,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 31,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Tabelle 12 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten oder mit pegIFN/RBV vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose.

Tabelle 12

Die Relapseraten von Studienteilnehmern mit einer GT1a-Infektion und Zirrhose werden in Tabelle 13 nach Laborwerten zu Therapiebeginn dargestellt.

Tabelle 13, Seite 19.



**Tabelle 13. TURQUOISE-II: Relapseraten nach 12- bzw. 24-wöchiger Behandlung von Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und kompensierter Zirrhose, dargestellt nach Laborwerten zu Therapiebeginn**

	Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir mit RBV 12-Wochen-Arm	Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir mit RBV 24-Wochen-Arm
Zahl der Responder zu Behandlungs- ende	135	113
AFP* < 20 ng/ml, Thrombozyten $\geq 90 \times 10^9/l$ UND Albumin $\geq 35$ g/l vor Behandlungsbeginn		
Ja (alle drei oben genannten Parameter)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nein (bei mindestens einem der oben genannten Parameter)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)

\* AFP = Alphafetoprotein im Serum

**Tabelle 14. Wichtigste demographische Daten in der Studie TURQUOISE III**

Merkmale	N = 60
Medianes Alter in Jahren (Bereich)	60,5 (26–78)
Männer, n (%)	37 (61)
Nicht-CC-IL28B-Genotyp, n (%)	50 (83)
HCV Vorbehandlung:	
Nicht vorbehandelt, n (%)	27 (45)
peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Mediane Albuminwerte bei Behandlungsbeginn, g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Mediane Thrombozytenzahl bei Behandlungsbeginn, ( $\times 10^9/l$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

**Tabelle 15. SVR12-Raten bei den empfohlenen Behandlungsschemata nach Patientenpopulation**

	HCV Genotyp 1b Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir		HCV Genotyp 1a Exviera und Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir mit RBV	
	Ohne Zirrhose	Mit kompensierter Zirrhose	Ohne Zirrhose	Mit kompensierter Zirrhose
<b>Behandlungsdauer</b>	<b>12 Wochen</b>	<b>12 Wochen</b>	<b>12 Wochen</b>	<b>24 Wochen</b>
Nicht vorbehandelt	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Mit pegIFN + RBV vorbehandelt	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Vorheriger Relapse	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Vorheriges partielles Ansprechen	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder)	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Anderes pegIFN/ RBV-Versagen	0	100 % (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>GESAMT</b>	<b>100 % (301/301)</b>	<b>100 % (60/60)</b>	<b>96 % (569/593)</b>	<b>95 % (115/121)</b>

<sup>+</sup> Anderes pegIFN/RBV-Versagen schließt weniger gut dokumentierte Arten eines Nichtansprechens auf eine pegIFN/RBV-Vorbehandlung (Null-Responder, Relapse/Durchbruch oder ein anderes pegIFN/RBV-Versagen) mit ein.

Lagen zu Therapiebeginn bei Studienteilnehmern alle drei günstigen Laborwerte vor (AFP < 20 ng/ml, Thrombozytenzahl  $\geq 90 \times 10^9/l$  und Albumin  $\geq 35$  g/l), waren die Relapseraten für Studienteilnehmer, die 12 Wochen lang behandelt wurden, vergleichbar mit denen der 24 Wochen lang behandelten.

#### TURQUOISE III – Genotyp 1b, nicht vorbehandelte oder mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelte Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose

TURQUOISE III ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Verabrei-

chung von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (ohne Ribavirin) für 12 Wochen in HCV GT1b-infizierten, nicht vorbehandelten und pegIFN/RBV vorbehandelten Erwachsenen mit kompensierter Zirrhose untersucht.

60 Patienten wurden randomisiert und behandelt und 60/60 (100 %) erreichten SVR12. Die Hauptmerkmale sind in Tabelle 14 gezeigt.

Tabelle 14

#### Gepoolte Auswertungen klinischer Studien

##### Dauer des Ansprechens

Insgesamt lagen für 660 Studienteilnehmer in klinischen Studien der Phasen II und III HCV-RNA-Ergebnisse sowohl für den Zeitpunkt SVR12 als auch SVR24 vor. Bei diesen Studienteilnehmern betrug der positive Vorhersagewert von SVR12 für SVR24 99,8 %.

##### Gepoolte Auswertung zur Wirksamkeit

In klinischen Studien der Phase III erhielten 1075 Studienteilnehmer (darunter 181 mit kompensierter Zirrhose) das empfohlene Behandlungsschema (siehe Abschnitt 4.2). Tabelle 15 zeigt die SVR-Raten für diese Studienteilnehmer.

Von den Studienteilnehmern, die das empfohlene Behandlungsschema erhielten, erreichten 97 % insgesamt ein SVR (von den 181 Teilnehmern mit kompensierter Zirrhose erreichten 97 % ein SVR), 0,5 % erfuhren einen virologischen Durchbruch während der Behandlung und bei 1,2 % kam es nach der Behandlung zu einem Relapse.

Tabelle 15

##### Auswirkung der Anpassung der Ribavirin-Dosis auf die Wahrscheinlichkeit eines SVR

In klinischen Studien der Phase III war bei 91,5 % der Studienteilnehmer während der Behandlung keine Anpassung der Ribavirin-Dosis erforderlich. Die 8,5 % der Studienteilnehmer, bei denen während der Behandlung eine Anpassung der Ribavirin-Dosis vorgenommen wurde, wiesen eine ähnliche SVR-Rate (98,5 %) auf wie die Studienteilnehmer, bei denen die Ribavirin-Anfangsdosis während der gesamten Dauer der Behandlung beibehalten wurde.

##### Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1/ HIV-1-Koinfektion

In einer offenen Studie (TURQUOISE-I) wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin bei 63 Studienteilnehmern untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und mit HIV-1 koinfiziert waren. Für Dosierungsempfehlungen für HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten siehe Abschnitt 4.2.

Die Studienteilnehmer erhielten dauerhaft eine antiretrovirale Therapie (ART) gegen HIV-1, die mit Ritonavir geboostetes Atazanavir oder Raltegravir, das zusammen mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Lamivudin gegeben wurde, beinhaltete.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 63) betrug 51 Jahre (31 bis 69); 24 % waren Schwarze; 81 % waren vom

# Exviera® 250 mg Filmtabletten

**Tabelle 16. SVR12-Raten bei HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern in der Studie TURQUOISE-I**

Behandlungsergebnis	Arm A 12 Wochen N = 31	Arm B 24 Wochen N = 32
SVR12, n/N (%) [95 % CI]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12		
VF während der Behandlung	0	1
Relapse nach Behandlungsende	1	2 <sup>a</sup>
Anderes	1	0

<sup>a</sup> Den Analysen der Proben zufolge, die zu Behandlungsbeginn bzw. zum Zeitpunkt des virologischen Versagens genommen wurden, scheinen diese Fälle virologischen Versagens die Folge einer Reinfektion zu sein.

Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 19 % der Studienteilnehmer hatten eine kompensierte Zirrhose; 67 % waren nicht vorbehandelt; 33 % hatten auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV kein Ansprechen gezeigt; 89 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

Tabelle 16 zeigt die SVR12-Raten für Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV-1-Koinfektion in TURQUOISE-I.

Tabelle 16

In der Studie TURQUOISE-I waren die SVR12-Raten der HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmer mit den SVR12-Raten der HCV-monoinfizierten Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien konsistent. 7 von 7 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion und 51 von 56 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion erreichten SVR12. Von 6 Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose in jedem Studienarm erreichten jeweils 5 SVR12.

## Klinische Studie mit lebertransplantierten Patienten

In der Studie CORAL I wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin über 24 Wochen an 34 Empfängern einer Lebertransplantation untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und bei denen die Transplantation zu Beginn der Studienteilnahme mindestens 12 Monate zurücklag. Die Ribavirin-Dosis lag im Ermessen des Prüfarztes. Die meisten Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 600–800 mg pro Tag; zu Behandlungsende erhielten die meisten Patienten ebenfalls 600–800 mg pro Tag.

Es wurden 34 Studienteilnehmer eingeschlossen (29 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 5 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b), die nach der Transplantation nicht gegen ihre HCV-Infektion behandelt worden waren und einen METAVIR-Fibrosegrad von F2 oder weniger hatten. Von diesen 34 Studienteilnehmern erreichten 33 (97,1 %) SVR12 (96,6 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und 100 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion). Bei einem Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a kam es nach Behandlungsende zu einem Relapse.

## Klinische Studie mit Patienten unter dauerhafter Opioid-Substitutionstherapie

In einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie wurden 38 nicht vorbehandelte oder mit pegIFN/RBV vorbehandelte, nicht-zirrhose Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die sich einer Substitutionstherapie mit Methadon (N = 19) oder Buprenorphin +/- Naloxon (N = 19) unterzogen, 12 Wochen lang mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zusammen mit Ribavirin behandelt. Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer betrug 51 Jahre (26 bis 64); 65,8 % waren männlich und 5,3 % waren schwarz. Die Mehrheit (86,8 %) hatte bei Behandlungsbeginn eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml und die meisten (84,2 %) hatten eine Infektion vom Genotyp 1a; 68,4 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 15,8 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 5,3 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3); 94,7 % waren nicht vorbehandelt.

Insgesamt erreichten 37 von 38 Studienteilnehmern SVR12 (97,4 %). Bei keinem kam es zu einem virologischen Versagen oder einem Relapse.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination aus Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion untersucht. Tabelle 17 zeigt die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Exviera 250 mg 2 x/Tag mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg 1 x/Tag mit einer Mahlzeit nach mehrfacher Anwendung bei gesunden Probanden.

**Tabelle 17.**

**Geometrisches Mittel von  $C_{max}$  und AUC von Mehrfachgaben von Exviera 250 mg 2 x/Tag und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg 1 x/Tag mit einer Mahlzeit bei gesunden Probanden**

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

## Resorption

Dasabuvir wurde nach Einnahme mit einer mittleren  $t_{max}$  von etwa 4 bis 5 Stunden resorbiert. Die Exposition gegenüber Dasabuvir stieg proportional zur Dosis an; die Kumulation ist minimal. Der pharmakokinetische Steady State für Dasabuvir wird bei Anwendung zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach etwa 12 Anwendungstagen erreicht.

## Auswirkungen der Nahrungsaufnahme

Dasabuvir sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Alle klinischen Studien mit Dasabuvir wurden bei Anwendung mit einer Mahlzeit durchgeführt. Gegenüber der Nüchterngabe erhöhte eine Mahlzeit die Exposition (AUC) gegenüber Dasabuvir um bis zu 30 %. Der Expositionsanstieg war unabhängig von der Art der Mahlzeit (z.B. fettreich gegenüber normal fetthaltig) und dem Kaloriengehalt (ca. 600 kcal gegenüber ca. 1000 kcal) ähnlich. Für eine optimale Resorption sollte Exviera zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Der Fett- und Kaloriengehalt kann dabei außer Acht gelassen werden.

## Verteilung

Dasabuvir wird stark an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Der Quotient aus der Blut- und der Plasmakonzentration beim Menschen betrug zwischen 0,5 und 0,7, was darauf hindeutet, dass Dasabuvir bevorzugt im Plasmakompartiment des Vollbluts verteilt war. Dasabuvir war in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,05 und 5 µg/ml zu über 99,5 %, sein Hauptmetabolit M1 zu 94,5 % an humane Plasmaproteine gebunden. Im Steady State beträgt das Verhältnis der M1-Exposition zur Dasabuvir-Exposition ungefähr 0,6. Unter Berücksichtigung der Proteinbindung und der Aktivität von M1 gegen HCV vom Genotyp 1 *in vitro* wird erwartet, dass sein Beitrag zur Wirksamkeit mit dem von Dasabuvir vergleichbar ist. Darüber hinaus ist M1 ein Substrat der zur OATP-Familie gehörenden Transporter zur hepatischen Aufnahme und von OCT1, weshalb seine Konzentration in den Leberzellen höher und dadurch sein Beitrag zur Wirksamkeit größer sein könnte als der von Dasabuvir.

## Biotransformation

Dasabuvir wird in erster Linie durch CYP2C8 und in geringerem Maße durch CYP3A metabolisiert. Nach einer Gabe von 400 mg <sup>14</sup>C-Dasabuvir beim Menschen stellte unverändertes Dasabuvir die Hauptkomponente (etwa 60 %) der arzneimittelbezogenen Radioaktivität im Plasma dar. Es wurden sieben Metaboliten im Plasma

festgestellt. Der am meisten vorhandene Plasmametabolit war M1, der nach Gabe einer Einzeldosis 21 % der arzneimittelbezogenen Radioaktivität (AUC) im Blutkreislauf ausmachte; er wird über oxidative Metabolisierung, in erster Linie durch CYP2C8, gebildet.

#### Elimination

Nach Gabe von Dasabuvir mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir betrug die mittlere Halbwertszeit von Dasabuvir im Plasma etwa 6 Stunden. Nach Gabe von 400 mg <sup>14</sup>C- Dasabuvir wurden etwa 94 % der Radioaktivität im Stuhl wiedergefunden und die Radioaktivität im Urin war begrenzt (etwa 2 %). Unverändertes Dasabuvir war für 26,2 % und M1 für 31,5 % der Gesamtdosis im Stuhl verantwortlich. M1 wird hauptsächlich durch direkte biliäre Exkretion ausgeschieden, unter Beteiligung einer UGT-vermittelten Glucuronidierung und, in geringem Ausmaß, durch oxidative Metabolisierung.

In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Dasabuvir *in vivo* nicht die Organic-Anion-Transporter (OAT1) und es wird davon ausgegangen, dass es nicht die Organic-Cation-Transporter (OCT2), die Organic-Anion-Transporter (OAT3) oder die Multi-drug-and-Toxin-Extrusion-Proteine (MATE1 und MATE2K) hemmt. Somit beeinflusst Exviera den Transport von Wirkstoffen durch diese Proteine nicht.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Basierend auf einer populationsbezogenen Analyse der pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien der Phase III würde eine Abweichung von einem Alter von 54 Jahren (dem medianen Alter in den Phase-III-Studien) um 10 Jahre nach oben oder unten zu einer Änderung der Dasabuvir-Exposition um < 10 % führen. Es gibt keine Informationen zur Pharmakokinetik bei Patienten älter als 75 Jahre.

##### Geschlecht oder Körpergewicht

Basierend auf einer populationsbezogenen Analyse der pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien der Phase III ist die Dasabuvir-Exposition bei Studienteilnehmerinnen um etwa 14 bis 30 % höher als bei männlichen Studienteilnehmern. Eine Abweichung um 10 kg von einem Körpergewicht von 76 kg (dem medianen Gewicht in den Phase-III-Studien) würde zu einer Änderung der Dasabuvir-Exposition um < 10 % führen.

##### Ethnische Unterschiede

Basierend auf einer populationsbezogenen Analyse der pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien der Phase III haben asiatische Studienteilnehmer eine um 29 bis 39 % höhere Dasabuvir-Exposition als nicht asiatische Studienteilnehmer.

##### Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination aus 25 mg Ombitasvir, 150 mg Paritaprevir und 100 mg Ritonavir mit 400 mg Dasabuvir wurden bei Studienteilnehmern mit leichter (CrCl: 60–89 ml/min), mittelschwerer (CrCl: 30–59 ml/min) und schwerer (CrCl: 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung untersucht und mit Studien-

teilnehmern mit normaler Nierenfunktion verglichen.

Bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung waren die mittleren AUC-Werte von Dasabuvir 21 %, 37 % bzw. 50 % höher. Die AUC-Werte des Dasabuvir-Metaboliten M1 waren jeweils um 6 %, 10 % bzw. 13 % erniedrigt.

Die Änderungen der Exposition gegenüber Dasabuvir bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung werden nicht als klinisch relevant betrachtet. Bei Dialysepatienten wurde Exviera nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

##### Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination aus 400 mg Dasabuvir mit 25 mg Ombitasvir, 200 mg Paritaprevir und 100 mg Ritonavir wurden bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh A), mittelschwerer (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung untersucht und mit Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion verglichen.

Bei Studienteilnehmern mit leichter Leberfunktionsstörung waren die AUC-Werte von Dasabuvir 17 % höher, bei mittelschwerer 16 % niedriger und bei schwerer 325 % höher. Die AUC-Werte des Dasabuvir-Metaboliten M1 waren unverändert, 57 % niedriger bzw. 77 % höher. Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion war die Plasmaproteinbindung von Dasabuvir und seinem M1-Metaboliten bei Studienteilnehmern mit Leberfunktionsstörung nicht nennenswert verändert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

##### Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dasabuvir zeigte in einer Reihe *in-vitro* und *in-vivo*-Tests, einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *in-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Tests, keine Genotoxizität.

Dasabuvir war in einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen bis zur höchsten getesteten Dosis (2 g/kg/Tag) nicht kanzerogen. Es wurden AUC-Expositionen gegenüber Dasabuvir erzielt, die etwa 19-mal höher lagen als jene, die beim Menschen in der empfohlenen Dosis von 500 mg (250 mg 2 x/Tag) beobachtet wurden.

Ebenso war Dasabuvir in einer 2-jährigen Studie an Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis (800 mg/kg/Tag) nicht kanzerogen. Diese Dasabuvir-Expositionen waren ungefähr 19-mal höher als jene beim Menschen mit 500 mg.

Dasabuvir hatte keine Auswirkungen auf die embryo-fetale Lebensfähigkeit oder auf die Fruchtbarkeit von Nagern und wies bei zwei Spezies kein teratogenes Potenzial auf. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf das Verhalten, die Fortpflanzung oder

die Entwicklung der Nachkommen gemeldet. Die höchste getestete Dasabuvir-Dosis führte zu einer Exposition, die das 16- bis 24-Fache (Ratte) bzw. 6-Fache (Kaninchen) der Exposition beim Menschen in der höchsten empfohlenen klinischen Dosis betrug.

Dasabuvir stellte in der Milch laktierender Ratten die Hauptkomponente dar, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die gestillten Jungtiere. Die Eliminationshalbwertszeit in der Milch der Ratte war etwas kürzer als die im Plasma, die AUC betrug etwa das 2-Fache von der im Plasma. Da Dasabuvir ein BCRP-Substrat ist, ändert sich die Verteilung in die Milch möglicherweise, wenn der Transporter gehemmt oder durch gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel induziert wird. Abbauprodukte von Dasabuvir wurden bei trächtigen Ratten in geringer Menge über die Plazenta übertragen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern  
Mikrokristalline Cellulose (E 460(ii))  
Lactose-Monohydrat  
Copovidon  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Magnesiumstearat (E 470(b))

Filmüberzug  
Poly(vinylalkohol) (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Polyethylenglycol 3350  
Talkum (E 553(b))  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Exviera-Filmtabletten werden in PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolienblister bereitgestellt. 56 Tabletten (Bündelpackung mit 4 Faltschachteln zu je 14 Tabletten).

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/983/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. Januar 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt