

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg dasabuvir (ως sodium monohydrate).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 44,94 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Μπεζ, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαστάσεων 14,0 mm x 8,0 mm, χαραγμένα με την ένδειξη 'AV2' στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Exviera ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ενήλικες (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα ανά γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Exviera πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από ένα γιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του dasabuvir είναι (ένα δισκίο) 250 mg δις ημερησίως (το πρωί και το βράδυ).

Το Exviera δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία. Το Exviera πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης HCV (βλέπε παράγραφο 5.1). Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Exviera.

Το(α) συνιστώμενο(α) συγχορηγούμενο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) και η διάρκεια της θεραπείας για συνδυασμένη θεραπεία με το Exviera παρέχονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενο(α) συγχορηγούμενο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) και διάρκεια της θεραπείας με το Exviera ανά πληθυσμό ασθενών

Πληθυσμός ασθενών	Θεραπεία*	Διάρκεια
Γονότυπος 1b, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 εβδομάδες Σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου-1b με ελάχιστη έως μέτρια ίνωση** που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση θεραπείας για 8 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1, μελέτη GARNET)
Γονότυπος 1a, χωρίς κίρρωση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 εβδομάδες
Γονότυπος 1a, με αντιρροπούμενη κίρρωση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1)
<p>* Σημείωση: Ακολουθείστε τις συστάσεις δοσολογίας για το γονότυπο 1a σε ασθενείς με άγνωστο υπότυπο γονότυπου 1 ή με λοίμωξη μικτού γονότυπου 1. ** Κατά την εκτίμηση της σοβαρότητας της ηπατικής νόσου χρησιμοποιώντας μη-επεμβατικές μεθόδους, ένας συνδυασμός βιοδεικτών του αίματος ή ο συνδυασμός των μετρήσεων ηπατικής ακαμψίας και μιας αιματολογικής εξέτασης βελτιώνει την ακρίβεια και πρέπει να γίνεται πριν τη θεραπεία των 8 εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς με μέτρια ίνωση.</p>		

Παραληφθείσες δόσεις

Σε περίπτωση που παραληφθεί μία δόση του Exviera, η συνταγογραφηθείσα δόση μπορεί να ληφθεί μέσα σε 6 ώρες. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τότε που το Exviera λαμβάνεται συνήθως, η παραληφθείσα δόση ΔΕΝ πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη δόση σύμφωνα με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη λαμβάνουν διπλή δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

HIV-1 συλλοίμωξη

Ακολουθείστε τις συστάσεις δοσολογίας στον Πίνακα 1. Για τη συνιστώμενη δοσολογία με αντιϊκούς παράγοντες κατά του HIV, ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5. Βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1 για περισσότερες πληροφορίες.

Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος

Το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συνιστάται για 24 εβδομάδες σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος. Η χαμηλότερη δόση ριμπαβιρίνης κατά την έναρξη μπορεί να είναι κατάλληλη. Στη μελέτη μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν εξατομικευμένη και οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν 600 έως 800 mg την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1). Για τη συνιστώμενη δοσολογία με αναστολείς της καλσινευρίνης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Exviera σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Exviera για τους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς που απαιτείται ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Exviera σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Το Exviera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dasabunivir σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι για χρήση από στόματος. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα (δηλ. οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν, να σπάνε ή να διαλύουν το δισκίο). Για τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης, τα δισκία Exviera πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή, ανεξαρτήτως της περιεκτικότητας λιπαρών και των θερμίδων (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως αυτά που περιέχονται στα περισσότερα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ή αντισυλληπτικούς κολπικούς δακτυλίους (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5).

Η συγχορήγηση του Exviera με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι ισχυροί ή μέτριοι ενζυμικοί επαγωγείς, ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων του dasabunivir στο πλάσμα και να μειώσει τη θεραπευτική του δράση (βλέπε παράγραφο 4.5). Παραδείγματα επαγωγέων που αντενδείκνυνται παρατίθενται παρακάτω.

Ενζυμικοί επαγωγείς:

- καρβαμαζεπίνη, φαιντοΐνη, φαινοβαρβιτάλη
- εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ετραβιρίνη
- ενζαλουταμίδη
- μιτοτάνη
- ριφαμπικίνη
- St. John's Wort (βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*)

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2C8 ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του dasabunivir στο πλάσμα και δεν πρέπει να συγχορηγούνται με το Exviera (βλέπε παράγραφο 4.5). Παραδείγματα αναστολέων του CYP2C8 που αντενδείκνυνται παρατίθενται παρακάτω.

Αναστολέας του CYP2C8:

- γεμφιβροζίλη

Το Exviera χορηγείται με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Για αντενδείξεις με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Exviera δε συνιστάται για χορήγηση ως μονοθεραπεία και πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Κίνδυνος ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίρρωση

Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων μεταμόσχευσης ήπατος ή θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτές τις σοβαρές εκβάσεις είχαν αποδεικτικά στοιχεία προχωρημένης ή μη αντιρροπούμενης κίρρωσης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αν και η αιτιότητα είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί λόγω ιστορικού προχωρημένης ηπατικής νόσου, ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Exviera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Για ασθενείς με κίρρωση:

- Παρακολούθηση για κλινικά σημεία και συμπτώματα ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης (όπως ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία κισσών).
- Ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων επιπέδων χολερυθρίνης, πρέπει να διενεργούνται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά.
- Διακόψτε τη θεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης.

Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με το dasabunivir και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, παροδικές αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) σε επίπεδα μεγαλύτερα από 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 1% των ασθενών (35 από τους 3.039). Οι αυξήσεις της ALT ήταν ασυμπτωματικές και γενικά συνέβησαν μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας, χωρίς παράλληλες αυξήσεις της χολερυθρίνης, και μειώθηκαν εντός περίπου δύο εβδομάδων από την έναρξη με τη συνεχή χορήγηση του dasabunivir και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

Αυτές οι αυξήσεις της ALT ήταν σημαντικά πιο συχνές στην υποομάδα των ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα που περιείχαν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ή αντισυλληπτικούς κολπικούς δακτυλίους (6 από τους 25 ασθενείς) (βλέπε παράγραφο 4.3). Αντιθέτως, το ποσοστό των αυξήσεων της ALT σε άτομα που χρησιμοποιούν άλλους τύπους οιστρογόνων, όπως συνήθως σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (δηλαδή, από του στόματος και τοπική οιστραδιόλη και συζευγμένα οιστρογόνα) ήταν παρόμοια με το ποσοστό που παρατηρείται σε άτομα που δεν έκαναν χρήση προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα (περίπου 1% σε κάθε ομάδα).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη (δηλαδή, τα περισσότερα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ή αντισυλληπτικοί κολπικοί δακτύλιοι)

πρέπει να τα αλλάξουν με μια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., αντισυλληπτικά μόνο με προγεστερόνη ή μη ορμονικές μεθόδους) πριν από την έναρξη της θεραπείας Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Παρά το γεγονός ότι οι αυξήσεις της ALT που σχετίζονται με το dasabuvir και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ήταν ασυμπτωματικές, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να παρακολουθούν για πρώιμα προειδοποιητικά σημεία ηπατικής φλεγμονής, όπως κόπωση, αδυναμία, έλλειψη όρεξης, ναυτία και έμετο, καθώς και μεταγενέστερα συμπτώματα όπως ίκτερος και αποχρωματισμένα κόπρανα, και να συμβουλευούνται αμέσως ένα γιατρό, εάν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα. Δεν είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που δεν έχουν κίρρωση (για τους κίρρωτικούς, βλέπε παραπάνω). Η πρόωρη διακοπή μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή στο φάρμακο, ωστόσο οι επιπτώσεις για τη μελλοντική θεραπεία δεν είναι γνωστές.

Κύηση και ταυτόχρονη χρήση με ριμπαβιρίνη

Βλέπε επίσης παράγραφο 4.6.

Όταν το Exviera λαμβάνεται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή εγκυμοσύνης από γυναίκες ασθενείς και γυναίκες συντρόφους αρρένων ασθενών, βλέπε παράγραφο 4.6 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για επιπλέον πληροφορίες.

Χρήση με τακρόλιμους, σιρόλιμους και εβερόλιμους

Η συγχορήγηση Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με συστηματικά χορηγούμενο τακρόλιμους, σιρόλιμους ή εβερόλιμους αυξάνει τις συγκεντρώσεις των ανοσοκατασταλτικών λόγω της αναστολής του CYP3A από το ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.5). Σοβαρά και / ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα έχουν παρατηρηθεί σε συγχορήγηση Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με συστηματικά χορηγούμενο τακρόλιμους, και ένας παρόμοιος κίνδυνος μπορεί να αναμένεται με σιρόλιμους και εβερόλιμους.

Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση τακρόλιμους ή σιρόλιμους με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Αν το τακρόλιμους ή το σιρόλιμους χρησιμοποιείται μαζί με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, χρειάζεται προσοχή, και οι συνιστώμενες δόσεις και οι τρόποι παρακολούθησης μπορούν να βρεθούν στην ενότητα 4.5. Το εβερόλιμους δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί λόγω έλλειψης κατάλληλων δοσολογικών περιεκτικότητας για προσαρμογή της δόσης.

Οι ολικές συγκεντρώσεις του τακρόλιμους ή του σιρόλιμους στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και η δόση και / ή η συχνότητα λήψης πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τις ανάγκες. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για τυχόν αλλαγές στη νεφρική λειτουργία ή για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το τακρόλιμους / σιρόλιμους. Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τακρόλιμους ή σιρόλιμους για πρόσθετες οδηγίες δοσολογίας και παρακολούθησης.

Κατάθλιψη ή ψυχιατρική νόσος

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάθλιψης και σπανιότερα αυτοκτονικού ιδεασμού και απόπειρας αυτοκτονίας με θεραπεία με Exviera με ή χωρίς ombitasvir/paritaprevir/ritonavir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Παρόλο που ορισμένες περιπτώσεις είχαν προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης, ψυχιατρικής νόσου και/ή κατάχρησης ουσιών, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αιτιακή σχέση με τη θεραπεία με Exviera με ή χωρίς με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και τους φροντιστές ώστε

να ενημερώνουν τον συνταγογράφο για τυχόν μεταβολές στη συμπεριφορά ή τη διάθεση και για οποιοδήποτε αυτοκτονικό ιδεασμό.

Δραστικότητα ανά γονότυπο

Αναφορικά με τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για διαφορετικούς γονότυπους του HCV, βλέπε παράγραφο 4.2. Αναφορικά με την ιολογική και κλινική δραστικότητα ανά γονότυπο, βλέπε παράγραφο 5.1.

Η αποτελεσματικότητα του dasabunivir δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με γονότυπους του HCV εκτός του γονότυπου 1. Το Exviera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών που έχουν μολυνθεί με κάποιο γονότυπο εκτός του 1.

Συγχορήγηση με άλλα άμεσης δράσης αντιικά κατά του HCV

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Exviera έχουν τεκμηριωθεί σε συνδυασμό με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Η συγχορήγηση του Exviera με άλλα αντιικά δεν έχει μελετηθεί και, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να συστηθεί.

Επαναθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του dasabunivir σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε dasabunivir, ή σε φαρμακευτικά προϊόντα που αναμενόταν να εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή, δεν έχει αποδειχθεί.

Χρήση με στατίνες

Ροσουβαστατίνη

Το Dasabunivir με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir αναμένεται να αυξήσει την έκθεση σε ροσουβαστατίνη περισσότερο από 3 φορές. Σε περίπτωση που απαιτείται αγωγή με ροσουβαστατίνη κατά την περίοδο της θεραπείας, η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να είναι 5 mg (βλέπε παράγραφο 4.5, Πίνακα 2).

Πιταβαστατίνη και φλουβαστατίνη

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πιταβαστατίνης και φλουβαστατίνης δεν έχουν διερευνηθεί. Θεωρητικώς, το dasabunivir με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir αναμένεται να αυξήσει την έκθεση σε πιταβαστατίνη και φλουβαστατίνη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir συνιστάται προσωρινή αναστολή της λήψης πιταβαστατίνης/φλουβαστατίνης. Σε περίπτωση που απαιτείται αγωγή με στατίνες κατά την περίοδο της θεραπείας, είναι δυνατή η μετάβαση σε μειωμένη δόση παραβαστατίνης/ροσουβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.5, Πίνακα 2).

Θεραπεία ασθενών με HIV συλλοίμωξη

Το Exviera συνιστάται σε συνδυασμό με paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, και η ριτοναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή στους PI σε ασθενείς με HIV συλλοίμωξη χωρίς τρέχουσα αντιρετροϊκή θεραπεία. Οι ασθενείς με HIV συλλοίμωξη χωρίς κατασταλτική αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με dasabunivir.

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά υπόψη στο πλαίσιο της HIV συλλοίμωξης (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 4.5, Πίνακα 2).

Η αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με dasabunivir και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir εάν χορηγηθούν συγχρόνως. Να σημειωθεί πως η αταζαναβίρη πρέπει να λαμβάνεται χωρίς ριτοναβίρη, αφού ως μέρος του σταθερού συνδυασμού ombitasvir/paritaprevir/ritonavir παρέχονται 100 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως. Ο συνδυασμός ενέχει έναν αυξημένο κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (συμπεριλαμβανομένου του οφθαλμικού ίκτερου), ειδικότερα όταν η ριμπαβιρίνη είναι μέρος του θεραπευτικού σχήματος για την ηπατίτιδα C.

Η δαρουναβίρη, σε δόση 800 mg άπαξ ημερησίως, εάν χορηγείται συγχρόνως με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, μπορεί να χρησιμοποιηθεί απουσία εκτεταμένης ανοχής στους PI (μειωμένη έκθεση σε δαρουναβίρη). Να σημειωθεί πως η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται χωρίς ριτοναβίρη, αφού ως μέρος του σταθερού συνδυασμού ombitasvir/paritaprevir/ritonavir παρέχονται 100 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως.

Για τη χρήση αναστολέων πρωτεάσης του HIV, εκτός από την αταζαναβίρη και τη δαρουναβίρη, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.

Η έκθεση στη ραλτεγκραβίρη είναι σημαντικά αυξημένη (2 φορές). Ο συνδυασμός δεν συνδέθηκε με κάποια ιδιαίτερα θέματα ασφαλείας σε ένα περιορισμένο σύνολο ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12-24 εβδομάδες.

Η έκθεση στη ριλπιβιρίνη αυξάνεται σημαντικά (3-φορές) όταν η ριλπιβιρίνη χορηγείται σε συνδυασμό με dasabunivir και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με αποτέλεσμα να υπάρχει ενδεχόμενο παράτασης του διαστήματος QT. Εάν προστεθεί ένας αναστολέας της HIV πρωτεάσης (αταζαναβίρη, δαρουναβίρη), η έκθεση στη ριλπιβιρίνη μπορεί να αυξηθεί ακόμη περισσότερο και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται. Η ριλπιβιρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, και στο πλαίσιο της επαναλαμβανόμενης ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης.

Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) εκτός από τη ριλπιβιρίνη (εφαβιρένζη, ετραβιρίνη και νεβιραπίνη) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντιικά άμεσης δράσης οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπευτική τους αγωγή. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dasabunivir σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Λακτόζη

Το Exviera περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το dasabunivir πρέπει να χορηγείται πάντα με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Όταν συγχωρηγούνται, ασκούν αμοιβαία δράση μεταξύ τους (βλέπε παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, το προφίλ αλληλεπίδρασης των ενώσεων πρέπει να θεωρηθεί ως ένας συνδυασμός.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η συγχωρήγηση με ενζυμικούς επαγωγείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και αυξήσεων της ALT (βλέπε Πίνακα 2).

Η συγχωρήγηση με αιθινυλοιστραδιόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυξήσεων της ALT (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Ενζυμικοί επαγωγείς που αντενδείκνυται παρέχονται στην παράγραφο 4.3.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Πιθανότητα για το Exviera να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo μελέτες αλληλεπίδρασης του φαρμάκου αξιολόγησαν το καθαρό αποτέλεσμα της θεραπείας του συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης. Η ακόλουθη παράγραφος περιγράφει τα ειδικά ένζυμα μεταφοράς και μεταβολισμού που επηρεάζονται από το dasabunivir όταν συνδυάζεται με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Βλέπε Πίνακα 2 για καθοδήγηση σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συστάσεις για τη δοσολογία του Exviera που χορηγείται με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για λεπτομέρειες (βλέπε επίσης Πίνακα 2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την οικογένεια των OATP

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για λεπτομέρειες σχετικά με τα υποστρώματα, OATP1B1, OATP1B3 and OATP2B1 (βλέπε επίσης Πίνακα 2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP

Το dasabunivir είναι *in vivo* αναστολέας της BCRP. Η συγχωρήγηση του dasabunivir με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των υποστρωμάτων του μεταφορέα, και ενδεχομένως να απαιτείται προσαρμογή της δόσης/κλινική παρακολούθηση. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν τη σουλφασαλαζίνη, ιματινίμη και μερικές από τις στατίνες (βλέπε Πίνακα 2). Βλέπε επίσης τον Πίνακα 2 για ειδικές συμβουλές σχετικά με τη ροσουβαστατίνη η οποία έχει αξιολογηθεί σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη P γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) στο έντερο

Ενώ το dasabunivir είναι *in vitro* αναστολέας της P γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλλαγή στην έκθεση του υποστρώματος της P-gp, διγοξίνη, όταν χορηγήθηκε με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η συστηματική έκθεση στη dabigatran etexilate αυξάνεται από το dasabunivir λόγω της αναστολής της Pgp στο έντερο.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από γλυκουρονιδίωση

Το dasabunivir είναι *in vivo* αναστολέας της UGT1A1. Η συγχωρήγηση του dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από τη UGT1A1 οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Συνιστάται τακτική κλινική παρακολούθηση για τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., λεβοθυροξίνη). Βλέπε επίσης τον Πίνακα 2 για ειδικές συμβουλές σχετικά με τη ραλετεγκραβίρη και τη βουπρενορφίνη οι οποίες έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες αλληλεπίδρασης. Το dasabunivir έχει επίσης βρεθεί να αναστέλλει τις UGT1A4, 1A6 και την εντερική UGT2B7 *in vitro* σε *in vivo* σχετικές συγκεντρώσεις.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C19

Η συγχορήγηση του dasabunivir με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C19 (π.χ. λανσοπραζόλη, εσομεπραζόλη, s-μεφαινυτοΐνη), τα οποία μπορεί να απαιτούν προσαρμογή της δόσης/κλινική παρακολούθηση. Τα υποστρώματα CYP2C19 που έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων περιλαμβάνουν την ομεπραζόλη και την εσιταλοπράμη (βλέπε Πίνακα 2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9

Το dasabunivir χορηγούμενο με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir δεν επηρέασε τις εκθέσεις του υποστρώματος CYP2C9 βαρφαρίνη. Άλλα υποστρώματα του CYP2C9 (ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη), αντιδιαβητικά (π.χ. γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη)) δεν αναμένεται να απαιτήσουν προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6 ή το CYP1A2

Το dasabunivir χορηγούμενο με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir δεν επηρέασε τις εκθέσεις του υποστρώματος CYP2D6/CYP1A2 ντουλοξετίνη. Οι εκθέσεις της κυκλοβενζαπρίνης, ενός CYP1A2 υποστρώματος, μειώθηκαν. Μπορεί να απαιτηθεί κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης για άλλα υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, κυκλοβενζαπρίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη). Τα υποστρώματα του CYP2D6 (π.χ. δεσιπραμίνη, μετοπρολόλη και δεξτρομεθορφάνη) δεν αναμένεται να απαιτήσουν προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς

Το dasabunivir δεν αναστέλλει *in vivo* τον οργανικό μεταφορέα ανιόντων (OAT1), όπως φαίνεται από την έλλειψη αλληλεπίδρασης με την τενοφοβίρη (υπόστρωμα OAT1). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι το dasabunivir δεν είναι αναστολέας των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT2), μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT3), ή πρωτεϊνών εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξίνης (MATE1 και MATE2K) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Κατά συνέπεια, το dasabunivir δεν αναμένεται να επηρεάσει τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία κυρίως απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό μέσω αυτών των μεταφορέων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πιθανότητα για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του dasabunivir

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλουν το CYP2C8

Η συγχορήγηση του dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλουν το CYP2C8 (π.χ. τεριφλονουμίδη, δεφερασιρόξη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του dasabunivir στο πλάσμα. Ισχυροί αναστολείς του CYP2C8 αντενδείκνυται με το dasabunivir (βλέπε παράγραφο 4.3 και Πίνακα 2).

Ενζυμικοί επαγωγείς

Η συγχορήγηση του dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι ή ισχυροί ενζυμικοί επαγωγείς αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του dasabunivir στο πλάσμα και να μειώσει τη θεραπευτική του δράση. Οι ενζυμικοί επαγωγείς που αντενδείκνυται παρατίθενται στην παράγραφο 4.3 και τον Πίνακα 2.

Το dasabunivir είναι ένα *in vitro* υποστρώμα της P-gp και της BCRP και ο κύριος μεταβολίτης της M1 είναι ένα υπόστρωμα του OCT1. Αναστολή της P-gp και της BCRP δεν αναμένεται να δείξει κλινικά σημαντικές αυξήσεις στην έκθεση σε dasabunivir (Πίνακας 2).

Ο μεταβολίτης M1 του dasabunivir ποσοτικοποιήθηκε σε όλες τις μελέτες αλληλεπίδρασης. Οι αλλαγές στις εκθέσεις του μεταβολίτη ήταν γενικά σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το dasabunivir εκτός από τις μελέτες με τον αναστολέα του CYP2C8, γεμφιβροζίλη, όπου οι εκθέσεις του μεταβολίτη μειώθηκαν έως και κατά 95% και αυτών με τον επαγωγέα του CYP3A, καρβαμαζεπίνη, όπου οι εκθέσεις του μεταβολίτη μειώθηκαν μόνο έως 39%.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

Στον Πίνακα 2 παρέχονται συστάσεις για τη συγχρήγηση του Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) ή ξεκινά ένα φαρμακευτικό προϊόν, ενώ λαμβάνει Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, για το οποίο αναμένεται πιθανότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκων, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης του(ων) συγχωρηγούμενου(ων) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) ή κατάλληλης κλινικής παρακολούθησης (Πίνακας 2).

Εάν οι προσαρμογές της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πραγματοποιούνται λόγω της θεραπείας με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, οι δόσεις πρέπει να επαναπροσαρμοστούν μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του dasabuvir και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Ο Πίνακας 2 παρέχει το Μέσο Όρο, που βασίζεται στη μέθοδο Ελαχίστων Τετραγώνων (90% Διάστημα Εμπιστοσύνης), της επίδρασης στη συγκέντρωση του Exviera και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η κατεύθυνση του βέλους δείχνει την κατεύθυνση της αλλαγής ως προς την έκθεση (C_{max} και AUC) των paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir και το συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν (\uparrow = αύξηση πάνω από 20%, \downarrow = μείωση πάνω από 20%, \leftrightarrow = καμία αλλαγή ή αλλαγή μικρότερη από 20%).

Αυτή δεν είναι αποκλειστική λίστα. Το Exviera χορηγείται με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Για αλληλεπιδράσεις με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Πίνακας 2. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C_{max}	AUC	C_{trough}	Κλινικά Σχόλια
ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ						
Σουλφασαλαζίνη Μηχανισμός: αναστολή του BCRP από τα paritaprevir, ritonavir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται \uparrow σουλφασαλαζίνη				Να επιδεικνύεται προσοχή όταν η σουλφασαλαζίνη συγχωρηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ						
Διγοξίνη 0,5 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: αναστολή της P-	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	\leftrightarrow διγοξίνη \leftrightarrow dasabuvir	1,15 (1,04-1,27) 0,99 (0,92-1,07)	1,16 (1,11-1,21) 0,97 (0,91-1,02)	1,01 (0,97-1,05) 0,99 (0,92-1,07)	Παρόλο που δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη διγοξίνη, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
gr από τα dasabunvir, paritaprevir και ritonavir.		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	στον ορό.
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ)						
Σουλφαμεθοξάζολη, τριμεθοπρίμη 800/160 mg δις ημερησίως Μηχανισμός: αύξηση της έκθεσης σε dasabunvir που πιθανόν οφείλεται στην αναστολή του CYP2C8 από τη τριμεθοπρίμη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ σουλφαμεθοξάζολη,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ τριμεθοπρίμη	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabunvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ						
Enzalutamide Μιτοτάνη Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A από την enzalutamide ή τη μιτοτάνη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. ↓ dasabunvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ιματινίμη Μηχανισμός: αναστολή του BCRP από τα paritaprevir, ritonavir και dasabunvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ ιματινίμη				Συνιστώνται κλινική παρακολούθηση και χαμηλότερες δόσεις ιματινίμης.
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ						
Βαρφαρίνη 5 mg εφάπαξ δόση και λοιποί ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-βαρφαρίνη	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Παρόλο που δεν αναμένεται καμία μεταβολή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βαρφαρίνης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Exviera
		↔ S-βαρφαρίνη	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabunvir	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)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
						+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Dabigatran etexilate Μηχανισμός: αναστολή της δραστηριότητας της εντερικής P-gp από τα paritaprevir και ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ dabigatran etexilate				Το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του dabigatran etexilate στο πλάσμα. Χρησιμοποιήστε με προσοχή.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ						
Καρβαμαζεπίνη 200 mg άπαξ ημερησίως ακολουθούμενο από 200 mg δις ημερησίως Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από την καρβαμαζεπίνη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ καρβαμαζεπίνη	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		↓ καρβαμαζεπίνη 10, 11-epoxide	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
Φαινοβαρβιτάλη Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από τη φαινοβαρβιτάλη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Φαινοτοΐνη Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από τη φαινοτοΐνη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
S-μεφαινοτοΐνη Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από τη ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ s- μεφαινοτοΐνη				Ενδέχεται να χρειασθεί κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης της s-μεφαινοτοΐνης.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ						
Εσιταλοπράμη 10 mg εφάπαξ δόση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ εσιταλοπράμη	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την εσιταλοπράμη.
		↑ S-Desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Ντουλοξετίνη 60 mg εφάπαξ δόση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ ντουλοξετίνη	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ντουλοξετίνη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ						
Κετοконаζόλη 400 mg άπαξ ημερησίως Μηχανισμός: αναστολή των CYP3A4/P-gp από την κετοконаζόλη και το paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ κετοконаζόλη	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
ΑΝΤΙΪΠΕΡΑΙΠΗΔΑΙΜΙΚΑ						
Γεμφιβροζίλη 600 mg δις ημερησίως Μηχανισμός: Η αύξηση της έκθεσης σε dasabuvir οφείλεται στην αναστολή του CYP2C8 και η αύξηση σε paritaprevir πιθανόν οφείλεται στην αναστολή της OATP1B1 από τη γεμφιβροζίλη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ						
Ριφαμπικίνη Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4/CYP2C8 από τη ριφαμπικίνη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΑΙΔΒΗΤΙΚΑ ΔΙΦΟΥΑΝΙΔΙΑ						
Μετοφομίνη 500 mg εφάπαξ δόση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ μετοφομίνη	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την μετοφομίνη όταν συγχωρηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ						
Αμλοδιπίνη 5 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ αμλοδιπίνη	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Μείωση της δόσης αμλοδιπίνης κατά 50% και παρακολούθηση των ασθενών για κλινικές επιδράσεις.
		↔ 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)	
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ						
Αιθινυλοιστραδιόλη/ norgestimate 0,035/0,25 mg άπαξ ημερησίως Μηχανισμός: πιθανόν να οφείλεται σε αναστολή της UGT από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ αιθινυλοιστραδιόλη	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Από στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		Μεταβολίτες norgestimate:				
		↑ νοργεστρέλη	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor-elgestromine	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Νοραθινδρόνη (χάπι προγεστερόνης μόνο) 0,35 mg άπαξ ημερησίως	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ νοραθινδρόνη	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη νοραθινδρόνη ή το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ						
Φουροσεμίδα 20 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή της	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ φουροσεμίδα	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Να γίνεται παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά αποτελέσματα, μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης της φουροσεμίδης έως 50%.
		↔ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
HCV ΑΝΤΙΪΚΑ						
Σοφοσμπουβίρη 400 mg μια φορά ημερησίως Μηχανισμός: αναστολή του BCRP και του P-gp από το paritaprevir, το ritonavir και το dasabuvir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ σοφοσμπουβίρη	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την σοφοσμπουβίρη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ						
St. John's Wort (<i>hypericum perforatum</i>) Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από το St. John's Wort.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΝ						
Για ένα γενικό σχόλιο σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με συλλοίμωξη HIV, συμπεριλαμβανομένης μιας συζήτησης για τα διάφορα αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, παρακαλείσθε να δείτε την παράγραφο 4.4 (Θεραπεία ασθενών με HIV συλλοίμωξη) στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως (χορηγούμενα ταυτόχρονα) Μηχανισμός: αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATPs από την αταζαναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ αταζαναβίρη	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Η συνιστώμενη δόση της αταζαναβίρης είναι 300 mg, χωρίς ριτοναβίρη, σε συνδυασμό με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Η αταζαναβίρη πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Η δόση ριτοναβίρης στο ombitasvir/paritaprevir/ritonavir θα προσδώσει φαρμακοκινητική ενίσχυση στην αταζαναβίρη.
		↔ 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)	
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη 300/100 mg άπαξ ημερησίως	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ αταζαναβίρη	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
(χορηγούμενο το βράδυ) Μηχανισμός: Η αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATP1B1/B3 και CYP3A από την αταζαναβίρη και αναστολή από επιπρόσθετη δόση ριτοναβίρης.		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir αυξάνει τα επίπεδα της χολερυθρίνης, ιδιαίτερα όταν η ριμπαβιρίνη είναι μέρος του θεραπευτικού σχήματος για την ηπατίτιδα C, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8.
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Δαρουναβίρη 800 mg άπαξ ημερησίως (χορηγούμενο ταυτόχρονα) Μηχανισμός: άγνωστος	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ δαρουναβίρη	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Η συνιστώμενη δόση της δαρουναβίρης είναι 800 mg άπαξ ημερησίως, χωρίς ριτοναβίρη, όταν χορηγείται την ίδια ώρα με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (η δόση ριτοναβίρης στο ombitasvir/paritaprevir/ritonavir θα προσδώσει φαρμακοκινητική ενίσχυση στη δαρουναβίρη). Αυτό το σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί απουσία εκτεταμένης αντοχής σε αναστολείς πρωτεασών, PI (δηλαδή, έλλειψη μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντίσταση στη δαρουναβίρη, RAMs), βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.
		↔ 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)	
Δαρουναβίρη / ριτοναβίρη 600/100 mg δις ημερησίως Μηχανισμός: άγνωστος	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ δαρουναβίρη	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir δεν
		↓ 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)	
Δαρουναβίρη / ριτοναβίρη 800/100 mg άπαξ ημερησίως	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ δαρουναβίρη	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
(χορηγούμενο το βράδυ) Μηχανισμός: άγνωστος		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	συνιστάται σε ασθενείς με εκτεταμένη αντοχή σε PI. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 400/100 mg δις ημερησίως ¹ Μηχανισμός: αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή του CYP3A/ μεταφορέων εκροής από τη λοπιναβίρη και την υψηλότερη δόση ριτοναβίρης.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ λοπιναβίρη	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Ο συνδυασμός λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δις ημερησίως ή 800/200 mg άπαξ ημερησίως αντενδείκνυται με dasabuvir και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir λόγω αύξησης στην εκθέση στο paritaprevir (βλέπε Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↔ 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)	
ΗΥ ΑΝΤΙΙΚΑ: ΜΗ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ						
Ριλιπιβρίνη ² 25 mg άπαξ ημερησίως χορηγούμενα το πρωί, με τροφή Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A από τη ριτοναβίρη	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ριλιπιβρίνη	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Η συγχορήγηση του Exviera και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριλιπιβρίνη άπαξ ημερησίως πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς χωρίς γνωστή παράταση του διαστήματος QT, και χωρίς άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται ο συνδυασμός, πρέπει να εκτελείται τακτικός ΗΚΓ έλεγχος, βλέπε παράγραφο 4.4. Δεν απαιτείται προσαρμογή της
		↔ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
						δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Εφαβιρένζη/ εμτρισιταβίνη/τεν οφοβίρη δισοπροξίλη 600/300/200 mg άπαξ ημερησίως Μηχανισμός: πιθανή ενζυμική αναστολή από την εφαβιρένζη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Η συγχορήγηση θεραπευτικών σχημάτων με βάση την εφαβιρένζη (ενζυμικός επαγωγέας) με paritaprevir/ριτοναβίρη + dasabuvir, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της ALT και, ως εκ τούτου, πρόωμη διακοπή της μελέτης.				Η συγχορήγηση με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαβιρένζη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Νεβιραπίνη Ετραβιρίνη	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ						
Ντολουτεγκραβίρη 50 mg μια φορά ημερησίως Μηχανισμός: πιθανώς λόγω της αναστολής του UGT1A1 από το paritaprevir, το dasabuvir και το ombitasvir και της αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ντολουτεγκραβίρη	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ντολουτεγκραβίρη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Ραλτεγκραβίρη 400 mg δις ημερησίως Μηχανισμός: αναστολή της UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ραλτεγκραβίρη	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη ή το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σε dasabuvir, paritaprevir και ombitasvir (με βάση τη σύγκριση με ιστορικά δεδομένα) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης.				
HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΑΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ						
Αβακαβίρη/ λαμβουδίνη 600/300 mg μια	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ αβακαβίρη	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την αβακαβίρη ή τη λαμβουδίνη όταν
		↓ λαμβουδίνη	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
φορά ημερησίως		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	χορηγούνται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Εμτρισιταβίνη / τενοφοβίρη 200 mg άπαξ ημερησίως /300 mg άπαξ ημερησίως	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ εμτρισιταβίνη	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη και το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ τενοφοβίρη	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)	
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ						
Ροσουβαστατίνη 5 mg άπαξ ημερησίως Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B από το paritaprevir και αναστολή της BCRP από τα dasabuvir paritaprevir, και ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ροσουβαστατίνη	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να είναι τα 5 mg (βλέπε παράγραφο 4.4)
		↔ 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)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Πραβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B1 από το paritaprevir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ πραβαστατίνη	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Μείωση της δόσης πραβαστατίνης κατά 50%.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
<p>Φλουβαστατίνη</p> <p>Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B/BCRP από το paritaprevir</p> <p>Πιταβαστατίνη</p> <p>Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B από το paritaprevir</p>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:</p> <p>↑ φλουβαστατίνη ↑ πιταβαστατίνη ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir</p>				<p>Η ταυτόχρονη χρήση με φλουβαστατίνη και πιταβαστατίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>Συνιστάται προσωρινή αναστολή της φλουβαστατίνης και πιταβαστατίνης για όσο διαρκεί η θεραπεία. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται θεραπεία με στατίνες, πιθανόν να χρειασθεί αλλαγή για χορήγηση μειωμένης δόσης πραβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης.</p> <p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p>
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ						
<p>Κυκλοσπορίνη</p> <p>30 mg άπαξ ημερησίως εφάπαξ δόση³</p> <p>Μηχανισμός: Η επίδραση στην κυκλοσπορίνη οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη και η αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATP/BCRP/P-gp από την κυκλοσπορίνη.</p>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ κυκλοσπορίνη	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	<p>Κατά την έναρξη της συγχορήγησης με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, δώστε το ένα πέμπτο της συνολικής ημερήσιας δόσης της κυκλοσπορίνης άπαξ ημερησίως με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης και προσαρμογή της δόσης και/ή της συχνότητας χορήγησης της δόσης, όπως απαιτείται.</p> <p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p>
		↓ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
Εβερόλιμους 0,75 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: η επίδραση στο εβερόλιμους οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ εβερόλιμους	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Η συγχωρήγηση του Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με εβερόλιμους δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής αύξησης των εκθέσεων του εβερόλιμους οι οποίες δεν μπορούν να ρυθμιστούν σωστά με προσαρμογή της δόσης με τις διαθέσιμες δοσολογικές περιεκτικότητες.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Σιρόλιμους 0,5 mg εφάπαξ δόση ⁵ Μηχανισμός: η επίδραση στο σιρόλιμους οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ σιρόλιμους	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Η ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir δεν συνιστάται, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν το σιρόλιμους χρησιμοποιείται μαζί με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, χορηγήστε 0,2 mg σιρόλιμους δύο φορές την εβδομάδα (κάθε 3 ή 4 ημέρες, τις ίδιες δύο ημέρες κάθε εβδομάδα). Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 7 ημέρες μέχρι 3 διαδοχικές μετρήσεις των κατωτέρων επιπέδων δείξουν σταθερές συγκεντρώσεις του σιρόλιμους. Η δόση του σιρόλιμους ή / και η συχνότητα λήψης θα πρέπει να προσαρμόζονται
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
						<p>ανάλογα με τις ανάγκες.</p> <p>5 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, η δόση και η συχνότητα λήψης του σιρόλιμους πριν από τη λήψη Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir πρέπει να συνεχιστεί, παράλληλα με τη συνήθη παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο αίμα.</p>
<p>Τακρόλιμους</p> <p>2 mg εφάπαξ δόση⁷</p> <p>Μηχανισμός: Η επίδραση στο τακρόλιμους οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη.</p>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ τακρόλιμους	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του τακρόλιμους με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir δεν συνιστάται εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν χρησιμοποιείτε ταυτόχρονα τακρόλιμους με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, το τακρόλιμους δεν πρέπει να χορηγείται κατά την ημέρα που ξεκίνα η χορήγηση των Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Μια ημέρα μετά την αρχική χορήγηση Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ξαναρχίστε τη χορήγηση τακρόλιμους σε μειωμένη δόση με βάση τις ολικές συγκεντρώσεις του τακρόλιμους στο αίμα. Η συνιστώμενη δοσολογία τακρόλιμους είναι 0,5 mg κάθε 7 ημέρες.</p>
		↔ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
						Οι ολικές συγκεντρώσεις του τακρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια συγχρόνησης με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και η δόση και / ή η συχνότητα λήψης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, η κατάλληλη δόση και η συχνότητα λήψης του τακρόλιμους θα πρέπει να καθοριστεί από την εκτίμηση των συγκεντρώσεων του τακρόλιμους στο αίμα.
ΧΗΛΙΚΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΣΙΔΗΡΟΥ						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ dasabuvir				Το deferasirox μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasabuvir και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ						
Τεριφλουνομίδη	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ dasabuvir				Η τεριφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasabuvir και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
ΟΠΙΟΕΙΔΗ						
Μεθαδόνη 20-120 mg άπαξ ημερησίως ⁸	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-μεθαδόνη	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη μεθαδόνη και το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-μεθαδόνη	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir και dasabuvir (με βάση τη σύγκριση διασταυρούμενης μελέτης)				

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
Βουπρενορφίνη/ν αλοξόνη 4-24 mg/1-6 mg άπαξ ημερησίως ⁸ Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη και αναστολή της UGT από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ βουπρενορφίνη	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη βουπρενορφίνη/ναλοξόνη και το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ norbuprenorphine	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ ναλοξόνη	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir και dasabuvir (με βάση τη σύγκριση διασταυρούμενης μελέτης)				
ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ						
Καρισοπροδόλη 250 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από το ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ καρισοπροδόλη	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την καρισοπροδόλη. Αυξήστε τη δόση αν ενδείκνυται κλινικά.
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Κυκλοβενζαπρίνη 5 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: μείωση πιθανά λόγω της αναστολής του CYP1A2 από το ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ κυκλοβενζαπρίνη	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την κυκλοβενζαπρίνη. Αυξήστε τη δόση αν ενδείκνυται κλινικά.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ						
Παρακεταμόλη (δίνεται ως σταθερή δόση υδροκωδόνης/παρακεταμόλης) 300 mg εφάπαξ δόση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ παρακεταμόλη	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την παρακεταμόλη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
Υδροκωδόνη (δίνεται ως σταθερή δόση υδροκωδόνης/παρακεταμόλης) 5 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ υδροκωδόνη Οι μεταβολές για το dasabuvir και τα ombitasvir, paritaprevir είναι οι ίδιες με αυτές που φαίνονται παραπάνω για την παρακεταμόλη.	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Μείωση της δόσης της υδροκωδόνης κατά 50% και/ή κλινική παρακολούθηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΙΑΙΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ						
Ομεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από τη ριτοναβίρη	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ ομεπραζόλη ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0,62 (0,48-0,80) 1,13 (1,03-1,25) 1,02 (0,95-1,09) 1,19 (1,04-1,36)	0,62 (0,51-0,75) 1,08 (0,98-1,20) 1,05 (0,98-1,12) 1,18 (1,03-1,37)	NA 1,05 (0,93-1,19) 1,04 (0,98-1,11) 0,92 (0,76-1,12)	Εάν ενδείκνυται κλινικά, χρησιμοποιήστε υψηλότερες δόσεις ομεπραζόλης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Εσομεπραζόλη Λανσοπραζόλη Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από τη ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη				Εάν ενδείκνυται κλινικά μπορεί να χρειασθούν υψηλότερες δόσεις εσομεπραζόλης/λανσοπραζόλης.
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΙΝΩΤΙΚΑ						
Ζολπιδέμη 5 mg εφάπαξ δόση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ ζολπιδέμη ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,94 (0,76-1,16) 0,93 (0,84-1,03) 1,07 (1,00-1,15) 0,63 (0,46-0,86)	0,95 (0,74-1,23) 0,95 (0,84-1,08) 1,03 (1,00-1,07) 0,68 (0,55-0,85)	NA 0,92 (0,83-1,01) 1,04 (1,00-1,08) 1,23 (1,10-1,38)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την ζολπιδέμη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Διαζεπάμη 2 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από τη ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ διαζεπάμη ↓ νορδαζεπάμη ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,18 (1,07-1,30) 1,10 (1,03-1,19) 1,05 (0,98-1,13) 1,00 (0,93-1,08) 0,95 (0,77-1,18)	0,78 (0,73-0,82) 0,56 (0,45-0,70) 1,01 (0,94-1,08) 0,98 (0,93-1,03) 0,91 (0,78-1,07)	NA NA 1,05 (0,98-1,12) 0,93 (0,88-0,98) 0,92 (0,82-1,03)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη διαζεπάμη. Αυξήστε τη δόση αν ενδείκνυται κλινικά.

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Κλινικά Σχόλια
Αλπραζολάμη 0,5 mg εφάπαξ δόση Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ αλπραζολάμη	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης αλπραζολάμης, με βάση την κλινική ανταπόκριση. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
ΘΥΠΡΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ						
Λεβοθυροξίνη Μηχανισμός: αναστολή του UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ λεβοθυροξίνη				Ενδέχεται να χρειασθεί κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης της λεβοθυροξίνης.
<p>1. Το lopinavir/ritonavir 800/200 mg άπαξ ημερησίως (χορηγούμενο το βράδυ) χορηγήθηκε επίσης με dasabuvir και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Η επίδραση στη C_{max} και τη AUC των DAAs και της λοπιναβίρης ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε, όταν 400/100 mg δύο φορές ημερησίως lopinavir/ritonavir χορηγήθηκαν με dasabuvir και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>2. Η ριλιβιρίνη χορηγήθηκε επίσης με το φαγητό το βράδυ και 4 ώρες μετά το δείπνο με το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir στη μελέτη. Η επίδραση στην έκθεση της ριλιβιρίνης ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε, όταν η ριλιβιρίνη χορηγήθηκε το πρωί με φαγητό με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>3. 100 mg κυκλοσπορίνης χορηγούμενο αποκλειστικά και 30 mg χορηγούμενα με Exviera + ombitasvir / paritaprevir / ritonavir. Οι κανονικοποιημένες αναλογίες δοσολογίας της κυκλοσπορίνης φαίνονται για την αλληλεπίδραση με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>4. C₁₂:= συγκέντρωση στις 12 ώρες μετά από εφάπαξ δόση του εβερόλιμους.</p> <p>5. 2 mg σιρόλιμους χορηγήθηκαν αποκλειστικά, 0.5 mg χορηγήθηκαν με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Οι κανονικοποιημένες αναλογίες δοσολογίας του σιρόλιμους φαίνονται για την αλληλεπίδραση με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + Exviera.</p> <p>6. C₂₄:= συγκέντρωση στις 24 ώρες μετά από εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης, τακρόλιμους ή σιρόλιμους.</p> <p>7. 2 mg τακρόλιμους χορηγήθηκαν αποκλειστικά και 2 mg χορηγήθηκαν με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Οι κανονικοποιημένες αναλογίες δοσολογίας του τακρόλιμους φαίνονται για την αλληλεπίδραση με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>8. Παράμετροι κανονικοποιημένων δόσεων που αναφέρθηκαν για τη μεθαδόνη, βουπρενορφίνη και ναλοξόνη.</p> <p>Σημείωση: Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ήταν: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, άπαξ ημερησίως και dasabuvir 400 mg δύο φορές ημερησίως ή 250 mg δύο φορές ημερησίως. Οι εκθέσεις σε dasabuvir που λαμβάνονται με τη δόση των 400 mg και το δισκίο των 250 mg είναι παρόμοιες. Το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χορηγήθηκαν ως πολλαπλές δόσεις σε όλες τις μελέτες αλληλεπίδρασης των φαρμάκων, εκτός από τις μελέτες αλληλεπίδρασης με την καρβαμαζεπίνη, γεμφιβροζόλη, κετοκοναζόλη, και σουλφαιμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη.</p>						

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να επιδεικνύεται εξαιρετική προσοχή για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών, όταν το Exviera χρησιμοποιείται με ριμπαβιρίνη. Έχουν καταδειχθεί σημαντικές τερατογόνες και/ή εμβρυοκτόνες δράσεις σε όλα τα ζωικά είδη που εκτέθηκαν σε ριμπαβιρίνη. Ως εκ τούτου, η ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες και σε άνδρες συντρόφους γυναικών που είναι έγκυες. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για πρόσθετες πληροφορίες.

Γυναίκες ασθενείς: Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να λαμβάνουν ριμπαβιρίνη, εκτός εάν χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά τη θεραπεία.

Άνδρες ασθενείς και γυναίκες σύντροφοί τους: Τόσο οι άνδρες ασθενείς όσο και οι γυναίκες σύντροφοί τους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια μορφή αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά τη θεραπεία.

Η αιθινυλοιστραδιόλη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Exviera (βλέπε παράγραφο 4.3). Δείτε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένα ορμονικά αντισυλληπτικά στις παραγράφους 4.3 και 4.4.

Κύηση

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Exviera σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Exviera κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχρησιμοποιείται με το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ισχύουν οι αντενδείξεις σχετικά με τη χρήση της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το dasabunivir και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του dasabunivir και των μεταβολιτών στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το φαρμακευτικό προϊόν σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το Exviera, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της θεραπείας για τη μητέρα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριμπαβιρίνη πρέπει επίσης να ανατρέξουν στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του dasabunivir στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί κόπωση κατά τη διάρκεια θεραπείας με το Exviera σε συνδυασμό με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η περίληψη της ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τη φάση 2 και 3 κλινικών μελετών σε περισσότερους από 2.600 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

Σε ασθενείς που λάμβαναν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (περισσότερο από 20% των ασθενών) ήταν κόπωση και ναυτία. Το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία, λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων, ήταν 0,2% (5/2.044) και 4,8% (99/2.044) των ασθενών είχαν μειώσεις της δόσης ριμπαβιρίνης λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Σε ασθενείς που λάμβαναν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τυπικά σχετίζονται με τη ριμπαβιρίνη (π.χ. ναυτία, αϋπνία, αναιμία) ήταν λιγότερο συχνές και κανένας ασθενής (0/588) δε διέκοψε μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Το προφίλ ασφάλειας του Exviera και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ήταν παρόμοιο σε ασθενείς χωρίς κίρρωση, και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, με την εξαίρεση των αυξημένων ποσοστών παροδικής υπερχολερυθριναιμίας όταν η ριμπαβιρίνη ήταν μέρος της αγωγής.

Συνοπτικός Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 3 καταγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η αιτιώδης σχέση μεταξύ του dasabuvir με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, και της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 ήταν βαθμού σοβαρότητας 1 σε σχήματα που περιέχουν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν με το Exviera σε συνδυασμό με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ή ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και ριμπαβιρίνη

Συχνότητα	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ριμπαβιρίνη* N= 2.044	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N= 588
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		
Συχνές	Αναιμία	
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		
Πολύ συχνές	Αϋπνία	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		
Πολύ συχνές	Ναυτία, Διάρροια	
Συχνές	Έμετος	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
Πολύ συχνές	Κνησμός	
Συχνές		Κνησμός
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα	Αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>		
Όχι συχνές	Αφυδάτωση	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		
Πολύ συχνές	Εξασθένιση Κόπωση	

* Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 στις μελέτες Φάσης 2 και 3, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με κίρρωση. Σημείωση: Για τις εργαστηριακές ανωμαλίες, ανατρέξτε στον Πίνακα 4.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Οι μεταβολές σε επιλεγμένες εργαστηριακές παραμέτρους περιγράφονται στον Πίνακα 4. Παρέχεται μία ταξινόμηση υπό μορφή πίνακα, ώστε να απλοποιηθεί η παρουσίαση. Δεν πρέπει να γίνονται άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των μελετών που διαφέρουν στο σχεδιασμό.

Πίνακας 4. Επιλεγμένες εργαστηριακές ανωμαλίες αναφαινόμενες από τη θεραπεία

Εργαστηριακές παράμετροι	SAPPHIRE I και II	PEARL II, III και IV	TURQUOISE II (ασθενείς με κίρρωση)
	Exviera και ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ριμπαβιρίνη 12 εβδομάδες N = 770 n (%)	Exviera και ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 εβδομάδες N = 509 n (%)	Exviera και ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ριμπαβιρίνη 12 ή 24 εβδομάδες N = 380 n (%)
ALT			
> 5-20 × ULN* (Βαθμός 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
> 20 × ULN (Βαθμός 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Αιμοσφαιρίνη			
< 100-80 g/L (βαθμός 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
< 80-65 g/L (βαθμός 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
< 65 g/L (Βαθμός 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Ολική χολερυθρίνη			
> 3-10 × ULN (βαθμός 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
> 10 × ULN (βαθμός 4)	1/765 (0,1%)	0	0
* ULN: Ανώτερο Φυσιολογικό Όριο			

Αυξήσεις της ALT του ορού

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, 1% των ασθενών εμφάνισαν επίπεδα ορού της ALT μεγαλύτερα από 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) μετά την έναρξη της θεραπείας. Δεδομένου ότι η συχνότητα αυτών των αυξήσεων ήταν 26% μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυνται με τα Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα αυξήσεων της ALT με άλλους τύπους οιστρογόνων με συστηματική δράση που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (π.χ. οιστραδιόλη και συζευγμένα οιστρογόνα). Οι αυξήσεις της ALT ήταν συνήθως ασυμπτωματικές, γενικά συνέβησαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας (μέσος χρόνος 20 ημέρες, εύρος 8-57 ημέρες) και οι περισσότερες υποχώρησαν με τη συνέχιση της θεραπείας. Δύο ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir εξαιτίας της αύξησης της ALT, μεταξύ των οποίων μία λόγω αιθινυλοιστραδιόλης. Τρεις διέκοψαν το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για μία έως επτά ημέρες, μεταξύ των οποίων μία λόγω αιθινυλοιστραδιόλης. Η πλειοψηφία αυτών των αυξήσεων της ALT ήταν παροδικές και αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενες με το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Οι αυξήσεις της ALT σε γενικές γραμμές δεν συνδέονται με αυξήσεις της χολερυθρίνης. Η κίρρωση δεν ήταν παράγοντας κινδύνου για αυξημένη ALT (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού

Παροδικές αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού (κυρίως της έμμεσης) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη, που σχετίζονται με την αναστολή των OATP1B1/1B3 από το paritaprevir και αιμόλυση επαγόμενη από τη ριμπαβιρίνη. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης έλαβαν χώρα μετά την έναρξη της θεραπείας, με μέγιστο κατά την Εβδομάδα 1 της μελέτης, και, γενικά, αποκαταστάθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης δε συσχετίστηκαν με αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης. Η συχνότητα των αυξήσεων της έμμεσης χολερυθρίνης ήταν χαμηλότερη μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν ριμπαβιρίνη.

Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος με HCV λοίμωξη στους οποίους χορηγήθηκε Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ριτοναβίρη και ριμπαβιρίνη (επιπλέον των ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων τους) ήταν παρόμοιο με εκείνο ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ριτοναβίρη και ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες φάσης 3, αν και ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες αυξήθηκαν σε συχνότητα. 10 ασθενείς (29,4%) είχαν τουλάχιστον μία τιμή αιμοσφαιρίνης μετά την έναρξη μικρότερη των 10 g/dL. Σε 10 από 34 ασθενείς (29,4%) τροποποιήθηκε η δόση ριμπαβιρίνης λόγω μείωσης της αιμοσφαιρίνης και το 2,9% (1/34) των ασθενών διέκοψε τη ριμπαβιρίνη. Η τροποποίηση της δόσης ριμπαβιρίνης δεν επηρέασε τα ποσοστά SVR. Για 5 ασθενείς απαιτήθηκε ερυθροποιητίνη, όλοι εκ των οποίων ξεκίνησαν ριμπαβιρίνη με δόση έναρξης τα 1000 έως 1200 mg ημερησίως. Κανένας ασθενής δεν υποβλήθηκε σε μετάγγιση αίματος.

Ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με HCV/HIV-1 συλλοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με HCV λοίμωξη μόνο. Παροδικές αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN (κυρίως έμμεση) παρουσιάστηκε σε 17 (27,0%) ασθενείς, 15 εκ των οποίων λάμβαναν αταζαναβίρη. Κανένας από τους ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία δεν εμφάνισε ταυτόχρονη αύξηση αμινοτρανσφερασών.

Άτομα με λοίμωξη GT1 με ή χωρίς κίρρωση με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD)

Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη αξιολογήθηκαν σε 68 άτομα με λοίμωξη γονότυπου 1 με ή χωρίς κίρρωση, οι οποίοι έχουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ESRD (βλέπε Παράγραφο 5.1). Το συνολικό προφίλ ασφαλείας σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες Φάσης 3 σε άτομα χωρίς σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με εξαίρεση ότι απαιτήθηκε παρέμβαση σε μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων λόγω των συσχετιζόμενων με τη ριμπαβιρίνη μειώσεων της αιμοσφαιρίνης στον ορό. Το μέσο επίπεδο αναφοράς αιμοσφαιρίνης ήταν 12,1 g/dL και η μέση πτώση της αιμοσφαιρίνης στο τέλος της θεραπείας για τα άτομα που έλαβαν RBV ήταν 1,2 g/dL. Τριάντα εννέα από τα 50 άτομα που έλαβαν ριμπαβιρίνη χρειάστηκαν διακοπή της ριμπαβιρίνης και 11 από αυτά υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ερυθροποιητίνη. Τέσσερα άτομα παρουσίασαν επίπεδο αιμοσφαιρίνης <8 g/dL. Δύο άτομα υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναιμίας δεν παρατηρήθηκαν στα 18 άτομα με λοίμωξη GT1b που δεν έλαβαν ριμπαβιρίνη. Το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς dasabunivir αξιολογήθηκε επίσης χωρίς ριμπαβιρίνη σε 18 ασθενείς με λοίμωξη GT1a και GT4. Σε αυτά τα άτομα δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες αναιμίας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φάρμακου

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία με Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Η συχνότητα αυτών των συμβάντων είναι άγνωστη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Exviera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη καταγεγραμμένη εφάπαξ δόση dasabunivir που χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν 2 g. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με το φάρμακο της μελέτης ή κλινικά σημαντικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρακολουθείται ο ασθενής για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή ενεργειών και να γίνεται έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας αμέσως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά συστηματικής χορήγησης, αμέσως δρώντα αντιικά, κωδικός ATC: J05AP09

Μηχανισμός δράσης

Το dasabunivir είναι ένας μη-νουκλεοσιδικός αναστολέας της HCV RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράσης που κωδικοποιείται από το NS5B γονίδιο, η οποία είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιικού γονιδιώματος.

Η συγχορήγηση του dasabunivir με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir συνδυάζει τρεις άμεσης δράσης αντιικούς παράγοντες με διακριτούς μηχανισμούς δράσης και μη επικαλυπτόμενα προφίλ αντίστασης για τη στόχευση του HCV σε πολλαπλά στάδια στον ιικό κύκλο ζωής. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για τις φαρμακολογικές ιδιότητές του.

Δραστικότητα σε κυτταρική καλλιέργεια και βιοχημικές μελέτες

Η EC₅₀ του dasabunivir έναντι του γονότυπου 1a-H77 και 1b-CON1 στελεχών σε δοκιμασίες κυτταρικής καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων ήταν 7,7 και 1,8 nM, αντίστοιχα. Η δραστικότητα του dasabunivir έναντι ρεπλικονίου εξασθένησε 12- έως 13- φορές παρουσία 40% ανθρώπινου πλάσματος. Η μέση EC₅₀ του dasabunivir έναντι ρεπλικονίων που περιέχουν NS5B από μία σειρά απομονωμένων στελεχών γονότυπου 1a και 1b σε δοκιμασίες καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων χωρίς προηγούμενη θεραπεία ήταν 0,77 nM (εύρος 0,4 έως 2,1 nM, n=11) και 0,46 nM (εύρος 0,2 έως 2 nM, n=10), αντίστοιχα. Σε βιοχημικές δοκιμασίες, το dasabunivir ανέστειλε μία σειρά πολυμερασών του γονότυπου 1a και 1b με μέση τιμή IC₅₀ των 4,2 nM (εύρος 2,2 έως 10,7 nM, n=7).

Οι τιμές EC₅₀ του μεταβολίτη M1 του dasabunivir έναντι του γονότυπου 1a-H77 και 1b-CON1 στελεχών σε δοκιμασίες κυτταρικής καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων ήταν 39 και 8 nM, αντίστοιχα, και η δραστικότητα του μεταβολίτη M1 εξασθένησε 3- έως 4-φορές παρουσία 40% ανθρώπινου πλάσματος. Το dasabunivir είχε μειωμένη δραστικότητα σε βιοχημικούς προσδιορισμούς εναντί των NS5B πολυμερασών από τους γονότυπους 2α, 2β, 3α και 4α του HCV (οι τιμές IC₅₀ κυμαίνονται από 900 nM έως >20 μM).

Αντοχή

Σε κυτταρική καλλιέργεια

Η αντοχή στο dasabunivir που παρέχεται από NS5B παραλλαγές που επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων ή προσδιορίστηκαν στις κλινικές μελέτες φάσης 2b και 3, χαρακτηρίστηκαν φαινοτυπικά στα κατάλληλα ρεπλικόνια γονότυπου 1a ή 1b.

Στο γονότυπο 1a, οι υποκαταστάσεις C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R και Y561H σε HCV NS5B μείωσαν την ευαισθησία σε dasabunivir. Στο ρεπλικόνιο γονότυπου 1a, η δραστηριότητα του dasabunivir μειώθηκε κατά 21- έως 32- φορές από τις υποκαταστάσεις M414T, S556G ή Y561H, 152- έως 261- φορές από τις υποκαταστάσεις A553T, G554S ή S556R, και 1.472- και 975- φορές από τις υποκαταστάσεις C316Y και Y448H, αντίστοιχα. Οι G558R και D559G/N παρατηρήθηκαν ως υποκαταστάσεις προκαλούμενες από τη θεραπεία, αλλά η δραστηριότητα του dasabunivir έναντι αυτών των παραλλαγών δε μπόρεσε να αξιολογηθεί λόγω κακής ικανότητας αντιγραφής. Στο γονότυπο 1b, οι υποκαταστάσεις C316N, C316Y, M414T, Y448H και S556G σε HCV NS5B μείωσαν την ευαισθησία σε dasabunivir. Η δραστηριότητα του dasabunivir μειώθηκε κατά 5- και 11- φορές από τις C316N και S556G, αντίστοιχα, 46-φορές από τις M414T ή Y448H, και 1.569 φορές από τις C316Y υποκαταστάσεις στο ρεπλικόνιο γονότυπου 1b. Το dasabunivir διατήρησε πλήρη δραστηριότητα έναντι ρεπλικονίων που περιείχαν υποκαταστάσεις S282T στη νουκλεοσιδική θέση δέσμευσης, M423T στην κατώτερη θέση άκρου αντίχειρα, και P495A/S, P496S ή V499A στην υψηλότερη θέση άκρου αντίχειρα.

Επίδραση των αρχικών υποκαταστάσεων / πολυμορφισμών HCV στην ανταπόκριση στη θεραπεία

Διεξήχθη μία συγκεντρωτική ανάλυση των ατόμων με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με dasabunivir, ombitasvir και paritaprevir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες Φάσης 2b και 3 προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ των αρχικών NS3/4A, NS5A ή NS5B υποκαταστάσεων / πολυμορφισμών και της έκβασης της θεραπείας σε αυτά τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα.

Σε περισσότερο από 500 δείγματα γονότυπου 1a κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτή την ανάλυση, οι πιο συχνά παρατηρούμενες παραλλαγές, σχετιζόμενες με αντοχή, ήταν M28V (7,4%) στην NS5A και S556G (2,9%) στην NS5B. Η Q80K, αν και εξαιρετικά επικρατών πολυμορφισμός στην NS3 (41,2% των δειγμάτων), παρέχει ελάχιστη αντοχή στο paritaprevir. Οι παραλλαγές στις θέσεις αμινοξέων σχετιζόμενες με αντοχή R155 και D168 στην NS3 παρατηρήθηκαν σπάνια (λιγότερο από 1%) κατά την έναρξη της θεραπείας. Σε περισσότερο από 200 δείγματα γονότυπου 1b κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτή την ανάλυση, οι πιο συχνά παρατηρούμενες παραλλαγές σχετιζόμενες με αντοχή ήταν Y93H (7,5%) στην NS5A, και C316N (17,0%) και S556G (15%) στην NS5B. Λαμβάνοντας υπόψη τα χαμηλά ποσοστά ιολογικής αποτυχίας που παρατηρήθηκαν με τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα για άτομα με λοίμωξη HCV γονότυπου 1a και 1b, η παρουσία των παραλλαγών κατά την έναρξη της θεραπείας φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στην πιθανότητα επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR).

Σε κλινικές μελέτες

Από τους 2.510 ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σχήματα που περιείχαν dasabunivir, ombitasvir και paritaprevir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (για 8, 12 ή 24 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες Φάσης 2b και 3, συνολικά 74 ασθενείς (3%) παρουσίασαν ιολογική αποτυχία (κυρίως υποτροπή μετά τη θεραπεία). Οι παραλλαγές που προκαλούνται από τη θεραπεία και η επικράτησή τους σε αυτόν τον πληθυσμό με ιολογική αποτυχία παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Σε 67 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a, οι NS3 παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε 50 ασθενείς, οι NS5A παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε 46 ασθενείς, οι NS5B παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε 37 ασθενείς, και παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία παρατηρήθηκαν σε όλους τους στόχους φαρμάκων σε 30 ασθενείς. Σε 7 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b, οι παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στην NS3 σε 4 ασθενείς, στην NS5A σε 2 ασθενείς, και σε αμφότερες τις NS3 και NS5A σε 1 ασθενή.

Κανένας από τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b δεν είχε παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία για όλους τους 3 στόχους φαρμάκων.

Πίνακας 5. Υποκαταστάσεις αμινοξέων προκαλούμενες από τη θεραπεία σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των θεραπευτικών σχημάτων του Exviera και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς RBV, στις κλινικές μελέτες Φάσης 2b και Φάσης 3 (N=2.510)

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

- Παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον 2 ασθενείς του ίδιου υπότυπου.
 - N = 66 για το στόχο NS5B.
 - Υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν σε συνδυασμό με άλλες υποκαταστάσεις προκαλούμενες από τη θεραπεία στην NS3 στη θέση R155 ή στη D168.
 - Παρατηρήθηκε σε συνδυασμό σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b.
 - Παρατηρήθηκε σε συνδυασμό στο 6% (4/67) των ασθενών.
- Σημείωση: Οι ακόλουθες παραλλαγές επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων, αλλά δεν ήταν προκαλούμενες από τη θεραπεία: NS3 παραλλαγές A156T στο γονότυπο 1a, και R155Q και D168H στο γονότυπο 1b, NS5A παραλλαγές Y93C/Y στο γονότυπο 1a, και L31F/V ή Y93H σε συνδυασμό με L28M, L31F/V ή P58S στο γονότυπο 1b, και NS5B παραλλαγές Y448H στο γονότυπο 1a, και M414T και Y448H στο γονότυπο 1b.

Επιμονή των υποκαταστάσεων σχετιζόμενων με αντοχή

Η επιμονή των υποκαταστάσεων αμινοξέων σε NS5B, NS5A και NS3 σχετιζόμενων με αντοχή στα dasabunivir, ombitasvir και paritaprevir, αντίστοιχα, αξιολογήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a στις μελέτες Φάση 2b. Οι παραλλαγές M414T, G554S, S556G, G558R ή D559G/N προκαλούμενες από τη θεραπεία με dasabunivir στην NS5B παρατηρήθηκαν σε 34 ασθενείς. Οι παραλλαγές M28T, M28V ή Q30R προκαλούμενες από τη θεραπεία με ombitasvir στην NS5A παρατηρήθηκαν σε 32 ασθενείς. Οι παραλλαγές V36A/M, R155K ή D168V προκαλούμενες από τη θεραπεία με paritaprevir παρατηρήθηκαν στην NS3 σε 47 ασθενείς.

Οι παραλλαγές V36A/M και R155K στην NS3 και οι παραλλαγές M414T και S556G στην NS5B παρέμειναν ανιχνεύσιμες την εβδομάδα 48 μετά τη θεραπεία, ενώ η παραλλαγή D168V στην NS3 και όλες οι άλλες παραλλαγές στην NS5B δεν παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 48 μετά τη θεραπεία. Όλες οι παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία στην NS5A παρέμειναν ανιχνεύσιμες την εβδομάδα 48 μετά τη θεραπεία. Λόγω των υψηλών ποσοστών SVR στο γονότυπο 1b, δεν μπόρεσαν να αποδειχθούν παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία σε αυτό το γονότυπο.

Η έλλειψη ανίχνευσης του ιού που περιέχει μία υποκατάσταση σχετιζόμενη με αντοχή δεν υποδεικνύει ότι ο ανθεκτικός ιός δεν είναι πλέον παρών σε κλινικά σημαντικά επίπεδα. Η μακροχρόνια κλινική

επίπτωση της εμφάνισης ή επιμονής του ιού που περιέχει υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή σε Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir επί της μελλοντικής θεραπείας είναι άγνωστη.

Διασταυρούμενη αντοχή

Αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ NS5A αναστολέων, αναστολέων NS3/4A πρωτεάσης, και μη νουκλεοσιδικών NS5B αναστολέων ανά κατηγορία. Η επίπτωση προηγούμενης θεραπείας με dasabunvir, ombitasvir ή paritaprevir στην αποτελεσματικότητα των άλλων NS5A αναστολέων, αναστολέων NS3/4A πρωτεάσης, ή NS5B αναστολέων δεν έχει μελετηθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Exviera σε συνδυασμό με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με και χωρίς ριμπαβιρίνη, αξιολογήθηκαν σε οκτώ κλινικές μελέτες Φάσης 3, συμπεριλαμβανομένων δύο μελετών αποκλειστικά σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A), σε πάνω από 2.360 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Παγκόσμιες, πολυκεντρικές μελέτες φάσης 3 που διεξήχθησαν με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (RBV).

Μελέτη	Αριθμός ασθενών υπό θεραπεία	Γονότυπος HCV (GT)	Περίληψη σχεδιασμού της μελέτης
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση			
SAPPHIRE I	631	GT1	Σκέλος A: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Σκέλος B: Εικονικό φάρμακο
PEARL III	419	GT1b	Σκέλος A: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Σκέλος B: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Σκέλος A: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Σκέλος B: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (ανοιχτή μελέτη)	166	GT1b	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 εβδομάδες)
Με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη, χωρίς κίρρωση			
SAPPHIRE II	394	GT1	Σκέλος A: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Σκέλος B: Εικονικό φάρμακο
PEARL II (ανοιχτή μελέτη)	179	GT1b	Σκέλος A: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Σκέλος B: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία και με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη, με αντιρροπούμενη κίρρωση			
TURQUOISE II (ανοιχτή μελέτη)	380	GT1	Σκέλος A: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 εβδομάδες) Σκέλος B: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 εβδομάδες)
TURQUOISE III (ανοιχτή μελέτη)	60	GT1b	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 εβδομάδες)

Και στις οκτώ μελέτες, η δόση του Exviera ήταν 250 mg δις ημερησίως και η δόση του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ήταν 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως. Για τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν 1.000 mg ανά ημέρα για ασθενείς που

ζύγιζαν λιγότερο από 75 kg ή 1.200 mg ανά ημέρα για άτομα που ζύγιζαν περισσότερο από ή ίσο με 75 kg.

Η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού θεραπείας HCV στις μελέτες Φάσης 3 και ορίστηκε ως μη μετρήσιμο ή μη ανιχνεύσιμο HCV RNA 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR12). Η διάρκεια της θεραπείας ορίστηκε σε κάθε μελέτη και δεν ήταν καθοδηγούμενη από τα επίπεδα HCV RNA των ασθενών (αλγόριθμος καθοδηγούμενος από μη ανταπόκριση). Οι τιμές του HCV RNA στο πλάσμα μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία HCV COBAS TaqMan (έκδοση 2.0), για χρήση με το High Pure System (εκτός από τη GARNET στην οποία χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV v2.0). Η δοκιμασία του High Pure System είχε ένα κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) της τάξης των 25 IU ανά mL και η μέθοδος AmpliPrep είχε ένα LLOQ της τάξης των 15 IU ανά mL.

Κλινικές μελέτες σε ενήλικες χωρίς προηγούμενη θεραπεία

SAPPHIRE-I – γονότυπος 1, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο

Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 631) είχαν διάμεση ηλικία 52 έτη (εύρος: 18 έως 70 έτη), 54,5% ήταν άνδρες, 5,4% ήταν μαύροι, 15,2% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 79,1% είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 15,4% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 8,7% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3), 67,7% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 32,3% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

Πίνακας 7. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία στη SAPPHIRE-I

Έκβαση θεραπείας	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με RBV για 12 εβδομάδες		
	n/N	%	95% CI
Συνολικό SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV γονότυπος 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV γονότυπος 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12			
VF ^a υπό θεραπεία	1/473	0,2	
Υποτροπή	7/463	1,5	
Άλλο ^b	9/473	1,9	

a. Επιβεβαιωμένο HCV ≥ 25 IU/ml μετά από HCV RNA <25 IU/mL κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επιβεβαιωμένη αύξηση κατά 1 log₁₀ IU/mL του HCV RNA από το ναδίρ, ή HCV RNA επίμονα ≥ 25 IU/mL με τουλάχιστον 6 εβδομάδες θεραπείας.

b. Το Άλλο περιλαμβάνει περιπτώσεις πρόωρης διακοπής φαρμάκου που δεν αποδίδονται σε ιολογική αποτυχία και τιμές του HCV RNA που λείπουν στο SVR12 παράθυρο.

Κανένας από τους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία και ένας ασθενής με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b παρουσίασε υποτροπή.

PEARL-III – γονότυπος 1b, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενου σχήματος

Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 419) είχαν διάμεση ηλικία 50 έτη (εύρος: 19 έως 70 έτη), 45,8% ήταν άνδρες, 4,8% ήταν μαύροι, 9,3% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 73,3% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 20,3% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 10,0% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

Πίνακας 8. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b χωρίς προηγούμενη θεραπεία στην PEARL III

Έκβαση θεραπείας	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για 12 εβδομάδες					
	Με RBV			Χωρίς RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Συνολικό SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12						
VF υπό θεραπεία	1/210	0,5		0/209	0	
Υποτροπή	0/210	0		0/209	0	
Άλλο	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – γονότυπος 1a, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενου σχήματος
 Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 305) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 19 έως 70 έτη), 65,2% ήταν άνδρες, 11,8% ήταν μαύροι, 20,7% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 86,6% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 18,4% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 17,7% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

Πίνακας 9. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a χωρίς προηγούμενη θεραπεία στην PEARL IV

Έκβαση θεραπείας	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για 12 εβδομάδες					
	Με RBV			Χωρίς RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Συνολικό SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12						
VF υπό θεραπεία	1/100	1,0		6/205	2,9	
Υποτροπή	1/98	1,0		10/194	5,2	
Άλλο	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – Γονότυπος 1b, Χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση.

Σχεδιασμός: ανοιχτής χορήγησης, μονού σκέλους, παγκόσμια, πολυκεντρική
 Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για 8 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N=166) είχαν διάμεση ηλικία 53 έτη (εύρος: 22 έως 82 έτη), 56,6% ήταν γυναίκες, 3,0% ήταν Ασιάτες, 0,6% ήταν μαύροι, 7,2% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 6.000.000 IU ανά mL, 9% είχαν προχωρημένη ίνωση (F3) και 98,2% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b (ένας ασθενής είχε λοίμωξη γονότυπου 1a, 1d, και 6).

Πίνακας 10. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b χωρίς κίρρωση που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για 8 εβδομάδες n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Υπολογίζεται με βάση την κανονική προσέγγιση στη διωνυμική κατανομή

b. 1 ασθενής διέκοψε λόγω μη συμμόρφωσης

c. Υποτροπή σε 2/15 ασθενείς (επιβεβαιωμένο HCV RNA \geq 15 IU / mL μετά τη θεραπεία, πριν ή κατά τη διάρκεια του SVR12 παραθύρου μεταξύ ασθενών με HCV RNA <15 IU / mL κατά την τελευταία παρατήρηση με τουλάχιστον 51 ημέρες θεραπείας).

Κλινικές μελέτες σε ενήλικες με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη

SAPPHIRE-II – γονότυπος 1, με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN+RBV, χωρίς κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο

Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 394) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 19 έως 71 έτη), 49,0% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 21,8% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV και 29,2% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 57,6% ήταν άνδρες, 8,1% ήταν μαύροι, 20,6% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 87,1% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 17,8% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 14,5% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3), 58,4% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 41,4% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

Πίνακας 11. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη στην SAPPHIRE-II

Έκβαση θεραπείας	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με RBV για 12 εβδομάδες		
	n/N	%	95% CI
Συνολικό SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV γονότυπος 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV γονότυπος 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12			
VF υπό θεραπεία	0/297	0	
Υποτροπή	7/293	2,4	
Άλλο	4/297	1,3	

Κανένας από τους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία και 2 ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b παρουσίασαν υποτροπή.

PEARL-II – γονότυπος 1b, με προηγούμενη θεραπεία με regIFN+RBV, χωρίς κίρρωση

- Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης, ελεγχόμενου σχήματος
- Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 179) είχαν διάμεση ηλικία 57 έτη (εύρος: 26 έως 70 έτη), 35,2% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV, 28,5% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV και 36,3% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV, 54,2% ήταν άνδρες, 3,9% ήταν μαύροι, 12,8% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 87,7% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 17,9% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 14,0% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

Πίνακας 12. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη στην PEARL-II

Έκβαση θεραπείας	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για 12 εβδομάδες					
	Με RBV			Χωρίς RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Συνολικό SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12						
VF υπό θεραπεία	0/88	0		0/91	0	
Υποτροπή	0/88	0		0/91	0	
Άλλο	2/88	2,3		0/91	0	

Κλινική μελέτη σε άτομα με αντιρροπούμενη κίρρωση

TURQUOISE-II – χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, με αντιρροπούμενη κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης
 Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνης με βάση το σωματικό βάρος για 12 ή 24 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 380) είχαν διάμεση ηλικία 58 έτη (εύρος: 21 έως 71 έτη), 42,1% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 36,1% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 8,2% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 13,7% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 70,3% ήταν άνδρες, 3,2% ήταν μαύροι, 14,7% είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από $90 \times 10^9/L$, 49,7% είχαν λευκωματίνη λιγότερη από 40 g/L, 86,1% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 24,7% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 68,7% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 31,3% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

Πίνακας 13. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, με αντιρροπούμενη κίρρωση, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV

Έκβαση θεραπείας	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με RBV					
	12 εβδομάδες			24 εβδομάδες		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Συνολικό SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV γονότυπος 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία	59/64	92,2		53/56	94,6	
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV γονότυπος 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία	22/22	100		18/18	100	
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12						
VF υπό θεραπεία	1/208	0,5		3/172	1,7	
Υποτροπή	12/203	5,9		1/164	0,6	
Άλλο	4/208	1,9		2/172	1,2	

a. 97,5% διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιούνται για τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (συνολικό ποσοστό SVR12), 95% διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιούνται για

επιπρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1a και 1b).

Τα ποσοστά υποτροπής σε GT1a κίρρωτικούς ασθενείς ανά τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14. TURQUOISE II: ποσοστά υποτροπής ανά τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την έναρξη μετά από 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a και αντιρροπούμενη κίρρωση

	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με RBV Σκέλος 12-εβδομάδων	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με RBV Σκέλος 24-εβδομάδων
Αριθμός ασθενών που ανταποκρίνονται στο τέλος της θεραπείας	135	113
AFP* < 20 ng/mL, αρ.αιμοπεταλίων ≥ 90 x 10 ⁹ /L, ΚΑΙ λευκωματίνη ≥ 35 g/L πριν τη θεραπεία		
Ναι (και για τις τρεις παραμέτρους που αναφέρονται παραπάνω)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Όχι (για οποιαδήποτε παράμετρο που αναφέρεται παραπάνω)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= α-εμβρυϊκή σφαιρίνη		

Σε ασθενείς με ευνοϊκές και τις τρεις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων (AFP <20 ng/mL, αρ.αιμοπεταλίων ≥ 90 x 10⁹/L, και λευκωματίνη ≥ 35 g/L), τα ποσοστά υποτροπής ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 12 ή για 24 εβδομάδες.

TURQUOISE-III: χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, με αντιρροπούμενη κίρρωση

Σχεδιασμός: παγκόσμια πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης

Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες

60 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία, και 60/60 (100%) πέτυχαν SVR12. Τα κύρια χαρακτηριστικά φαίνονται παρακάτω.

Πίνακας 15. Κύρια δημογραφικά στοιχεία στην TURQUOISE-III

Χαρακτηριστικά	N = 60
Διάμεση ηλικία (εύρος) σε έτη	60,5 (26-78)
Άνδρες, n (%)	37 (61)
Προηγούμενη θεραπεία για τον HCV:	
Πρωτοθεραπευόμενοι, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Λευκωματίνη κατά την έναρξη, διάμεση g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Αριθμός αιμοπεταλίων κατά την έναρξη, διάμεσος ($\times 10^9/L$)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών

Διάρκεια της ανταπόκρισης

Συνολικά, 660 ασθενείς στις κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 είχαν αποτελέσματα HCV RNA για αμφότερα τα χρονικά σημεία SVR12 και SVR24. Μεταξύ των ασθενών αυτών, η θετική προγνωστική τιμή του SVR12 για το SVR24 ήταν 99,8%.

Συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας

Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, 1.075 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 181 με αντιρροπούμενη κίρρωση) έλαβαν το συνιστώμενο θεραπευτικό (βλέπε παράγραφο 4.2). Ο Πίνακας 16 δείχνει τα ποσοστά SVR για αυτούς τους ασθενείς.

Στους ασθενείς που έλαβαν το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα, 97% πέτυχαν SVR συνολικά (μεταξύ των οποίων 181 άτομα με αντιρροπούμενη κίρρωση πέτυχαν SVR 97%), ενώ το 0,5% εμφάνισε ιολογική διαφυγή και 1,2% εμφάνισε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

Πίνακας 16. Ποσοστά SVR για τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα ανά πληθυσμό ασθενών

Διάρκεια Θεραπείας	HCV Γονότυπος 1b Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV Γονότυπος 1a Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με RBV	
	Χωρίς κίρρωση	Με αντιρροπούμενη κίρρωση	Χωρίς κίρρωση	Με αντιρροπούμενη κίρρωση
	12 εβδομάδες	12 εβδομάδες	12 εβδομάδες	24 εβδομάδες
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Με προηγούμενη θεραπεία με regIFN+RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Προηγούμενη υποτροπή	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Προηγούμενη μερική ανταπόκριση	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
Άλλες αποτυχίες με regIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

⁺Άλλοι τύποι αποτυχίας με regIFN/RBV περιλαμβάνουν λιγότερο καλά τεκμηριωμένη μη ανταπόκριση, υποτροπή/διαφυγή ή άλλη regIFN αποτυχία.

Επίπτωση της προσαρμογής της δόσης ριμπαβιρίνης στην πιθανότητα SVR

Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, το 91,5% των ασθενών δε χρειάστηκε προσαρμογές της δόσης της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στο 8,5% των ασθενών που είχαν προσαρμογές της δόσης της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το ποσοστό SVR (98,5%) ήταν συγκρίσιμο με των ασθενών που διατήρησαν την αρχική δόση της ριμπαβιρίνης στη διάρκεια της θεραπείας τους.

TURQUOISE-I: χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με regIFN + RBV, με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 ή γονότυπου 4 / HIV-1 συλλοίμωξη, με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης
 Θεραπευτικό σχήμα: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς Exviera συγχορηγούμενο με ή χωρίς ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 ή 24 εβδομάδες

Βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις στους ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1. Οι ασθενείς έλαβαν μια σταθερή HIV-1 αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) που περιελάμβανε, ενισχυμένη με ριτοναβίρη, αταζαναβίρη ή ραλτεγκραβίρη, ντολουτεγκραβίρη (μόνο Σκέλος 2) ή δαρουναβίρη (Σκέλος 1β και Σκέλος 2 Γονότυπου 4 μόνο), συγχορηγούμενη με το σχήμα τενοφοβίρης με εμπρισιταβίνη ή λαμβουδίνη. Το Σκέλος 1 της μελέτης ήταν μία Φάσης 2 δοκιμαστική κούρτη αποτελούμενη από δύο σκέλη, το Σκέλος 1α (63 ασθενείς) και το Σκέλος 1β (22 ασθενείς). Το Σκέλος 2 ήταν μία Φάσης 3 κούρτη αποτελούμενη από 233 ασθενείς.

Στο Σκέλος 1α, όλοι οι ασθενείς έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N=63) είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 31 έως

69 έτη), 24% ήταν μαύροι, 19% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση, 67% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον HCV, 33% δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN / RBV, 89% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1α.

Στο Σκέλος 1β, όλοι οι ασθενείς έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N=22) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 34 έως 68), 41% ήταν μαύροι, 14% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση, 86% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον HCV, 14% δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 68% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1α.

Στο Σκέλος 2, οι ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 4 έλαβαν ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N=233) είχαν διάμεση ηλικία 49 έτη (εύρος: 26 έως 69), 10% ήταν μαύροι, 12% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση, 66% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον HCV, 32% δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 2% δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με sofosbuvir.

Ο Πίνακας 17 δείχνει την ανάλυση της πρωτογενούς αποτελεσματικότητας της SVR12 στους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 και HIV 1 συλλοίμωξη που έλαβαν τη συνιστώμενη αγωγή του Σκέλους 2 στην μελέτη TURQUOISE-I.

Πίνακας 17. Πρωτογενής SVR 12 Αξιολόγηση για το Σκέλος 2, Ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 / HIV-1 συλλοίμωξη στην TURQUOISE-I

Καταληκτικό σημείο	Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες N = 200 ^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6, 98,6]
Έκβαση για ασθενείς χωρίς επίτευξη SVR12	
Υπό θεραπεία ιολογική αποτυχία	1
Μετά τη θεραπεία υποτροπή	1
Άλλο ^β	4

α. Περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 του Σκέλους 2 εκτός από εκείνους του σκέλους G οι οποίοι δεν έλαβαν την συνιστώμενη αγωγή.

β. Περιλαμβάνει τους ασθενείς που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, χάθηκαν από την παρακολούθηση ή διέκοψαν, και ασθενείς με επαναλοίμωξη.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε άλλα μέρη της μελέτης έδειξαν ομοίως υψηλά ποσοστά SVR12. Στο Σκέλος 1α, πραγματοποιήθηκε επίτευξη SVR12 σε 29/31 (93,5%) ασθενείς του σκέλους των 12 εβδομάδων (95% CI: 79,3% – 98,2%) και στους 29/32 (90,6%) ασθενείς του σκέλους των 24 εβδομάδων (95% CI: 75,8% – 96,8%). Υπήρξε 1 υποτροπή στο σκέλος των 12 εβδομάδων και 1 υπό θεραπεία ιολογική αποτυχία στο σκέλος των 24 εβδομάδων. Στο Σκέλος 1β, πραγματοποιήθηκε επίτευξη SVR12 σε 22/22 (100%) ασθενείς (95% CI: 85,1%, 100%). Στο Σκέλος 2, σημειώθηκε επίτευξη SVR12 από τους 27/28 (96,4%) ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 4/HIV-1 συλλοίμωξη (95% CI: 82,3%, 99,4%) χωρίς ιολογικές αποτυχίες.

Τα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV/HIV-1 λοίμωξη ήταν συνεπώς σύμφωνα με τα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς μόνο με HCV λοίμωξη, σε κλινικές μελέτες φάσης 3.

CORAL-I: χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 ή 4, τουλάχιστον 3 μήνες μετά την μεταμόσχευση ήπατος ή 12 μήνες μετά την μεταμόσχευση νεφρού

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης
Θεραπευτικό σχήμα: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για 12 ή 24 εβδομάδες με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (δόση που επιλέχθηκε από τον ερευνητή) για λοίμωξη γονότυπου 1 και 4

Στους ασθενείς με ηπατικό μόσχευμα, χωρίς κίρρωση και λοίμωξη γονότυπου 1, χορηγήθηκε Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir για 12-24 εβδομάδες, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Στους ασθενείς με ηπατικό μόσχευμα με κίρρωση χορηγήθηκε Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη (γονότυπος 1a για 24 εβδομάδες [n=4], γονότυπος 1b για 12 εβδομάδες [n=2]). Στους ασθενείς με μόσχευμα νεφρού και χωρίς κίρρωση η χορήγηση ήταν για 12 εβδομάδες (με ριμπαβιρίνη για τον γονότυπο 1a [n=9], χωρίς ριμπαβιρίνη για τον γονότυπο 1b [n=3]). Στους ασθενείς με ηπατικό μόσχευμα και λοίμωξη γονότυπου 4 χορηγήθηκε ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη (μη-κίρρωτικοί για 12 εβδομάδες [n=2] και κίρρωτικοί για 24 εβδομάδες [n=1]). Η δοσολογία της ριμπαβιρίνης εξατομικεύθηκε κατά τη κρίση του ερευνητή, με τους περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν 600 έως 800 mg ως αρχική δόση, και τους περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν επίσης 600 έως 800 mg την ημέρα, στο τέλος της θεραπείας

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 129 ασθενείς, 84 με γονότυπο 1a, 41 με γονότυπο 1b, 1 με γονότυπο 1 άλλο, 3 με γονότυπο 4. Συνολικά, 61% είχαν ίνωση σταδίου F0-F1, 26% F2, 9% F3, και 4% F4. 61% είχαν προηγούμενη θεραπεία για HCV πριν από την μεταμόσχευση. Ως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν τακρόλιμους (81%), και οι υπόλοιποι κυκλοσπορίνη.

Μεταξύ όλων των ασθενών με γονότυπο 1 και μετά την μεταμόσχευση ήπατος, 111/114 (97,4%) πέτυχαν SVR12, 2 παρουσίασαν υποτροπή μετά τη θεραπεία και 1 με εξαιρετικά αποτελέσματα θεραπείας. Μεταξύ όλων των ασθενών με γονότυπο 1 και μετά την μεταμόσχευση νεφρού, 9/12 (75%) πέτυχαν SVR12, ωστόσο δεν σημειώθηκαν ιολογικές αποτυχίες. Και οι 3 (100%) ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 4 που ήταν λήπτες ηπατικού μοσχεύματος πέτυχαν SVR12.

Κλινική Μελέτη σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία υποκατάστασης με οποιοδή

Σε μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη φάσης 2, 38 μη κίρρωτικοί ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 που είτε δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, και λάμβαναν σταθερές δόσεις μεθαδόνης (N=19) ή βουπρενορφίνης με ή χωρίς ναλοξόνη (N=19) έλαβαν Exviera σε συνδυασμό με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς υπό θεραπεία είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 26 έως 64 έτη), 65,8% ήταν άνδρες και 5,3% ήταν μαύροι. Η πλειοψηφία (86,8%) είχε αρχικά επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL και η πλειοψηφία (84,2%) είχε λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 15,8% είχε πυλαία ίνωση (F2) και 5,3% είχε γεφυροποιό ίνωση (F3), και το 94,7% δεν είχε λάβει προηγούμενη HCV θεραπεία.

Συνολικά, 37 (97,4%) από τους 38 ασθενείς πέτυχαν SVR12. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε υπό θεραπεία ιολογική αποτυχία ή υποτροπή.

RUBY-I: χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN+ RBV με ή χωρίς κίρρωση που έχουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD)

Σχεδίαση: πολυκεντρική, ανοικτή
Θεραπεία: Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς RBV για 12 ή 24 εβδομάδες

Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή η ESRD περιλαμβάνει CKD Σταδίου 4 που ορίζεται ως eGFR <30-15 mL/min/1,73 m² ή CKD Σταδίου 5 που ορίζεται ως <15 mL/min/1,73 m² ή που απαιτεί αιμοδιύλιση.

Τα άτομα σε θεραπεία (N = 68) είχαν διάμεση ηλικία 58 έτη (εύρος: 32-77 έτη). Το 83,8% ήταν άνδρες, το 58,8% ανήκε στη μαύρη φυλή, το 73,5% των ατόμων είχε λοίμωξη HCV GT1a, το 75,0 % είχε CKD Σταδίου 5 και το 69,1% ήταν σε αιμοδιύλιση.

Εξήντα τέσσερα από τα 68 (94,1%) άτομα πέτυχαν SVR12. Ένα άτομο υπέστη υποτροπή στην Εβδομάδα 4 μετά την θεραπεία, 2 άτομα διέκοψαν πρόωρα το φάρμακο της μελέτης και 1 άτομο είχε έλλειψη δεδομένων SVR12.

Δείτε επίσης την Ενότητα 4.8 για την συζήτηση των πληροφοριών ασφαλείας της RUBY-I.

Σε μια άλλη ανοιχτή μελέτη φάσης 3b, η οποία αξιολόγησε το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς Exviera και χωρίς RBV για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με λοίμωξη GT1a και GT4, με CKD σταδίου 4 ή 5, χωρίς κίρρωση, χωρίς προηγούμενη θεραπεία (Ruby II), το SVR12 ήταν 94,4% (17/18), όπου κανένα άτομο δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία ή υποτροπή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συνδυασμού Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir έχουν αξιολογηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα και σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C. Ο Πίνακας 18 δείχνει τις μέσες τιμές C_{max} και AUC του Exviera 250 mg δις ημερησίως με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως μετά από πολλαπλές δόσεις με τροφή σε υγιείς εθελοντές.

Πίνακας 18. Γεωμετρική μέση τιμή C_{max} , AUC πολλαπλών δόσεων του Exviera 250 mg δις ημερησίως και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως με τροφή σε υγιείς εθελοντές

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

Απορρόφηση

Το dasabuvir απορροφήθηκε μετά από στόματος χορήγηση, με μέσο T_{max} περίπου 4 έως 5 ώρες. Η έκθεση στο dasabuvir αυξήθηκαν κατά δοσο-εξαρτώμενο τρόπο και η συσσώρευση είναι ελάχιστη. Η φαρμακοκινητικά σταθεροποιημένη κατάσταση για το dasabuvir όταν συγχρηγείται με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir επιτυγχάνεται μετά από περίπου 12 ημέρες χορήγησης της δόσης.

Επιδράσεις της τροφής

Το dasabuvir πρέπει να χορηγείται με τροφή. Όλες οι κλινικές μελέτες με dasabuvir έχουν διεξαχθεί μετά τη χορήγηση με τροφή.

Η τροφή αύξησε την έκθεση (AUC) του dasabuvir έως 30% σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Η αύξηση της έκθεσης ήταν παρόμοια, ανεξάρτητα από το είδος του γεύματος (π.χ., υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, έναντι μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά) ή το περιεχόμενο σε θερμίδες (περίπου 600 kcal έναντι περίπου 1.000 kcal). Για τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης, το Exviera πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή ανεξαρτήτως της περιεκτικότητας λιπαρών ή των θερμίδων.

Κατανομή

Το dasabuniv δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ο λόγος των συγκεντρώσεων στο αίμα προς το πλάσμα στον άνθρωπο κυμαινόταν από 0,5 έως 0,7, υποδεικνύοντας ότι το dasabuniv κατανεμόταν κατά προτίμηση στο διαμέρισμα του πλάσματος του ολικού αίματος. Το dasabuniv ήταν περισσότερο από 99,5% και ο κύριος μεταβολίτης M1 του dasabuniv ήταν 94,5% συνδεδεμένος με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε εύρος συγκεντρώσεων από 0,05 έως 5 µg/mL. Σε σταθερή κατάσταση η αναλογία των εκθέσεων του M1 στο dasabuniv είναι περίπου 0,6. Λαμβάνοντας υπόψη τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες και την *in vitro* δράση του M1 έναντι του HCV γονότυπου 1, η συμβολή του στην αποτελεσματικότητα αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνη του dasabuniv. Επιπλέον, ο M1 είναι ένα υπόστρωμα των μεταφορών ηπατικής πρόσληψης της οικογένειας OATP και του OCT1 και ως εκ τούτου, η συκέντρωση στα ηπατοκύτταρα και η συμβολή του στην αποτελεσματικότητα, μπορεί να είναι μεγαλύτερη από εκείνη του dasabuniv.

Βιομετασχηματισμός

Το dasabuniv μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A. Μετά από μία δόση 400 mg ¹⁴C-dasabuniv στους ανθρώπους, το αναλλοίωτο dasabuniv ήταν το κύριο συστατικό (περίπου 60%) της ραδιενέργειας σχετιζόμενης με το φάρμακο στο πλάσμα. Ταυτοποιήθηκαν επτά μεταβολίτες στο πλάσμα. Ο μεταβολίτης M1 βρισκόταν σε μεγαλύτερη ποσότητα στο πλάσμα, και αντιπροσώπευε το 21% της ραδιενέργειας σχετιζόμενης με το φάρμακο (AUC) στην κυκλοφορία ακολουθούμενο από εφάπαξ δόση. Έχει σχηματιστεί μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού κυρίως από το CYP2C8.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση δόσης dasabuniv με ombitasvir/paritaprevir/ριτοναβίρη, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος του dasabuniv ήταν περίπου 6 ώρες. Μετά από μία δόση 400 mg ¹⁴C-dasabuniv, περίπου το 94% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα με περιορισμένη ραδιενέργεια (περίπου 2%) στα ούρα. Το αμετάβλητο dasabuniv αντιπροσώπευε το 26,2% και ο M1 το 31,5% της συνολικής δόσης στα κόπρανα. Ο M1 αποβάλλεται κυρίως μέσω της άμεσης χολικής απέκκρισης με τη συμβολή της γλυκουρονίδωσης μέσω UGT και σε μικρό βαθμό, μέσω του οξειδωτικού μεταβολισμού.

Το dasabuniv δεν αναστέλλει *in vivo* το μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT1) και δεν αναμένεται να αναστέλλει τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων (OCT2), τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT3), ή τις πρωτεΐνες-μεταφορείς πολυφαρμακευτικής εξώθησης και εξώθησης τοξινών (MATE1 και MATE2K) σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Ως εκ τούτου, το Exviera δεν επηρεάζει τη μεταφορά των φαρμακευτικών προϊόντων από αυτές τις πρωτεΐνες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού από στοιχεία κλινικών μελετών Φάσης 3, μια αύξηση ή μείωση της ηλικίας κατά 10 έτη από τα 54 έτη (διάμεση ηλικία στις μελέτες Φάσης 3) θα έχει ως αποτέλεσμα < 10% αλλαγή στην έκθεση σε dasabuniv. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές πληροφορίες για ασθενείς > 75 ετών.

Φύλο ή σωματικό βάρος

Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού από στοιχεία κλινικών μελετών Φάσης 3, οι γυναίκες θα έχουν περίπου 14 έως 30% υψηλότερες εκθέσεις σε dasabuniv από τους άνδρες. Μια αλλαγή στο σωματικό βάρος της τάξεως των 10 kg από τα 76 kg (διάμεσο βάρος στις μελέτες Φάσης 3) θα έχει ως αποτέλεσμα < 10% αλλαγή στην έκθεση σε dasabuniv.

Φυλή ή εθνικότητα

Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού από στοιχεία κλινικών μελετών Φάσης 3, οι Ασιάτες ασθενείς είχαν 29% έως 39% υψηλότερες εκθέσεις σε dasabunivir από τους μη-Ασιάτες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg και ritonavir 100 mg, με dasabunivir 400 mg, αξιολογήθηκε σε άτομα με ήπια (CrCl: 60 έως 89 ml/min), μέτρια (CrCl: 30 έως 59 ml/min) και σοβαρή (CrCl: 15 έως 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, οι μέσες τιμές AUC του dasabunivir ήταν 21% υψηλότερες, 37% υψηλότερες και 50% υψηλότερες, αντίστοιχα. Οι τιμές AUC του M1 μεταβολίτη του dasabunivir ήταν 6% χαμηλότερες, 10% χαμηλότερες και 13% χαμηλότερες, αντίστοιχα.

Οι μεταβολές στην έκθεση σε dasabunivir σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δε θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο δεν δείχνουν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση, ούτε και σε αυτή την ομάδα ασθενών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Exviera για ασθενείς με λοίμωξη HCV με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού dasabunivir 400 mg με ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg και ritonavir 100 mg αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι τιμές AUC του dasabunivir ήταν 17% υψηλότερες, 16% χαμηλότερες και 325% υψηλότερες, αντίστοιχα. Οι τιμές AUC του M1 μεταβολίτη του dasabunivir ήταν αμετάβλητες, 57% χαμηλότερες, και 77% υψηλότερες, αντίστοιχα. Η δέσμευση πρωτεϊνών του πλάσματος του dasabunivir και του M1 μεταβολίτη του δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir σε παιδιά δεν έχουν μελετηθεί (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το dasabunivir δεν ήταν γονοτοξικό σε μία σειρά *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένων της βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, της χρωμοσωμικής ανωμαλίας, χρησιμοποιώντας ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος και *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνα αρουραίου.

Το dasabunivir δεν ήταν καρκινογόνο σε μία διαγονιδιακή μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε ποντικούς μέχρι την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (2 g/kg/ημέρα), με αποτέλεσμα τιμές έκθεσης AUC σε dasabunivir περίπου 19 φορές υψηλότερες από εκείνες στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 500 mg (250 mg δις ημερησίως).

Ομοίως, το dasabunivir δεν ήταν καρκινογόνο σε μια μελέτη σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών μέχρι την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (800 mg / kg / ημέρα), με αποτέλεσμα τιμές έκθεσης σε dasabunivir περίπου 19 φορές υψηλότερες από εκείνες σε άνθρωπους με δόση 500 mg.

Το dasabuniv δεν είχε καμία επίδραση στην εμβρυϊκή βιωσιμότητα ή στη γονιμότητα σε τρωκτικά και δεν ήταν τερατογόνος σε δύο είδη. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη συμπεριφορά, στην αναπαραγωγή ή στην ανάπτυξη των απογόνων. Η υψηλότερη δόση dasabuniv που δοκιμάστηκε επέφερε τιμές έκθεσης ίσες με 16 έως 24-φορές (αρουραίος) ή 6-φορές (κουνέλι) τις τιμές έκθεσης στους ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση.

Το dasabuniv ήταν το κύριο συστατικό που παρατηρήθηκε στο γάλα των αρουραίων που θηλάζαν, χωρίς επίδραση στα θηλάζοντα νεογνά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο γάλα αρουραίων ήταν ελαφρώς μικρότερος από ό,τι στο πλάσμα, η AUC ήταν περίπου 2-φορές αυτή του πλάσματος. Δεδομένου ότι το dasabuniv είναι ένα υπόστρωμα για την BCRP, η κατανομή στο γάλα μπορεί να αλλάξει σε περίπτωση που αυτός ο μεταφορέας αναστέλλεται ή επάγεται με συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Ουσία προερχόμενη από το dasabuniv μεταφερόταν ελάχιστα μέσω του πλακούντα σε εγκύους αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))

Λακτόζη μονοϋδρική

Κοποβιδόνη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξειδίου (E551)

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης (E553b)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Exviera διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης από PVC/PE/PTFE φύλλο αλουμινίου.

56 δισκία (κουτί πολλαπλής συσκευασίας που περιέχει 4 εσωτερικά κουτιά των 14 δισκίων έκαστο).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αγρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/983/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANIA

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Υποχρέωση διεξαγωγής μετεγκριτικών μέτρων

Περιγραφή	Ημερομηνία
Για την αξιολόγηση της επανεμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συνδεδεμένου με το Viekirax, ο ΚΑΚ θα διεξάγει μια διερευνητική μελέτη ασφάλειας χρησιμοποιώντας δεδομένα προερχόμενα από κοόρτη καλά ορισμένης ομάδας ασθενών, με βάση συμφωνημένο πρωτόκολλο, και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί:	έως το 2ο Τρίμηνο 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί της πολλαπλής συσκευασίας που περιέχει 56 (4 συσκευασίες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - συμπεριλαμβανομένου του blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasabuvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg dasabuvir (ως νατριούχος μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία: 56 (4 συσκευασίες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Πάρτε ένα δισκίο το πρωί.
Πάρτε ένα δισκίο το βράδυ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/983/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

exviera

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εσωτερικό κουτί της πολλαπλής συσκευασίας των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - χωρίς το blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasabuvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg dasabuvir (ως νατριούχος μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δε μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Πάρτε *ένα* δισκίο το πρωί.
Πάρτε *ένα* δισκίο το βράδυ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/983/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

exviera

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΦΥΛΛΟ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Exviera 250 mg δισκία
dasabuvir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία dasabuvir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλέπε τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Exviera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Exviera
3. Πώς να πάρετε το Exviera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Exviera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Exviera και ποια είναι η χρήση του

Το Exviera είναι ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χρόνια (μακροχρόνια) ηπατίτιδα C (μολυσματική νόσος που προσβάλλει το συκώτι, προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C). Περιέχει τη δραστική ουσία dasabuvir.

Το Exviera δρα σταματώντας τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας C και την επιμόλυνση νέων κυττάρων, απομακρύνοντας έτσι τον ιό από το αίμα σας κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου.

Τα δισκία Exviera δε δρουν από μόνα τους. Λαμβάνονται πάντα με ένα άλλο αντιικό φάρμακο, που περιέχει ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί επίσης να πάρουν ένα άλλο αντιικό φάρμακο που ονομάζεται ριμπαβιρίνη. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το ποια από αυτά τα φάρμακα να πάρετε μαζί με το Exviera.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα αντιικά φάρμακα που παίρνετε μαζί με το Exviera. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Exviera

Μην πάρετε το Exviera:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο dasabuvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε μέτρια έως σοβαρά ηπατικά προβλήματα, εκτός από την ηπατίτιδα C.

- Σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα. Αυτό ισχύει, επειδή σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή επιδράσεις μπορεί να λάβουν χώρα, όταν το Efavirenz και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir λαμβάνονται με αυτά τα φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Efavirenz και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, και το Efavirenz και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρουν αυτά τα άλλα φάρμακα.

Φάρμακα που δεν πρέπει να πάρετε μαζί με το Efavirenz	
Φάρμακο ή δραστική ουσία	Σκοπός χρήσης του φαρμάκου
καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη	για επιληψία
εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη	για λοίμωξη HIV
ενζαλουταμίδη	για τον καρκίνο του προστάτη
φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως αυτά που περιέχονται στα περισσότερα αντισυλληπτικά χάπια και τους κολπικούς δακτυλίους που χρησιμοποιούνται για την αντισύλληψη	για αντισύλληψη
γεμφιβροζίλη	για ελάττωση της χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων στο αίμα
mitotane	για ορισμένους όγκους των επινεφριδίων
ριφαμπικίνη	για βακτηριακές λοιμώξεις
St. John's Wort (βαλσαμόχορτο, <i>Hypericum perforatum</i>)	ένα φυτικό φάρμακο για το άγχος και την ήπια κατάθλιψη. Αυτό το φάρμακο διατίθεται χωρίς συνταγή

Μην πάρετε το Efavirenz, εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, προτού πάρετε το Efavirenz.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Efavirenz εάν:

- έχετε ηπατική νόσο άλλη εκτός της ηπατίτιδας C
- έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά
- πάσχετε από διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών σας φαρμάκων μετά την έναρξη λήψης Efavirenz. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το Efavirenz.

Όταν λαμβάνετε Efavirenz και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα καθώς μπορεί να είναι σημάδι επιδείνωσης των ηπατικών προβλημάτων:

- Αισθανθείτε αδιαθεσία (ναυτία), έχετε αδιαθεσία (έμετο) ή χάνετε την όρεξή σας.
- Παρατηρήσετε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών σας.
- Τα ούρα σας είναι πιο σκούρα από το κανονικό.
- Σύγχυση.
- Παρατηρήσετε διόγκωση της κοιλιακής χώρας.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Efavirenz.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου. Η κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών, έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ριμπαβιρίνη με αυτό το φάρμακο. Εσείς ή ο φροντιστής σας πρέπει επίσης να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας για τυχόν αλλαγές στη συμπεριφορά ή τη διάθεση και για οποιοδήποτε αυτοκτονικές σκέψεις που μπορεί να έχετε.

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Ekviera. Αυτό γίνεται, ώστε ο γιατρός σας να μπορεί να:

- Αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα πρέπει να πάρετε μαζί με το Ekviera και για πόσο καιρό.
- Επιβεβαιώσει εάν η θεραπεία σας έδρασε και εάν είστε ελεύθερος(η) από τον ιό της ηπατίτιδας C.
- Ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες του Ekviera ή των άλλων αντιικών φαρμάκων που σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας για να χρησιμοποιήσετε μαζί με το Ekviera (όπως “ombitasvir/paritaprevir/ritonavir” και “ριμπαβιρίνη”).

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε το Ekviera σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Ekviera σε παιδιά και εφήβους δεν έχει ακόμη μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Ekviera

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που **δεν πρέπει να πάρετε** μαζί με το Ekviera - βλέπε προηγούμενο πίνακα “Φάρμακα που δεν πρέπει να πάρετε μαζί με το Ekviera”.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να πάρετε το Ekviera, εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται στον πίνακα παρακάτω. Ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να αλλάξει τη δόση αυτών των φαρμάκων σας. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να πάρετε το Ekviera, εάν παίρνετε επίσης ορμονικά αντισυλληπτικά. Βλέπε παράγραφο Αντισύλληψη παρακάτω.

Φάρμακα για τα οποία πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας προτού πάρετε το Ekviera	
Φάρμακο ή δραστική ουσία	Σκοπός χρήσης του φαρμάκου
αλπραζολάμη, διαζεπάμη	για άγχος, προσβολές πανικού και προβλήματα στον ύπνο
κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους	για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος
κυκλοβενζαπρίνη, καρισοπροδόλη	για τους μυικούς σπασμούς
dabigatran	για την αραιώση του αίματος
δεφερασιρόξη	συμβάλει στη μείωση των επιπέδων σιδήρου στο αίμα
διγοξίνη, αμλοδιπίνη	για καρδιακά προβλήματα ή την υψηλή αρτηριακή πίεση
φουροσεμίδη	για τη συσσώρευση πολύ υγρού στο σώμα
υδροκωδόνη	για τον πόνο
ιματινίμπη	για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων του αίματος
λεβοθυροξίνη	για τα προβλήματα του θυρεοειδούς
δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη, αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη, ριλπιβιρίνη	για λοίμωξη HIV
ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, εσομεπραζόλη	για έλκη στομάχου και άλλα προβλήματα στομάχου
ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη	για ελάττωση της χοληστερόλης στο αίμα
s-μεφαιντοΐνη	για την επιληψία
τεριφλουνομίδη	για κατά πλάκας σκλήρυνση
σουλφασαλαζίνη	για τη θεραπεία και διαχείριση φλεγμονωδών νόσων του εντέρου ή για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ *	για την αραιώση του αίματος
--	-----------------------------

* Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, προτού πάρετε το Exviera.

Κύηση και αντισύλληψη

Οι επιδράσεις του Exviera κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστές. Το Exviera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

- Εσείς ή ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντισυλληπτικά φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Exviera. Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης για εσάς.

Εάν το Exviera λαμβάνεται μαζί με ριμπαβιρίνη απαιτούνται επιπλέον προφυλάξεις. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γενετικές ανωμαλίες. Η ριμπαβιρίνη παραμένει στο σώμα για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της θεραπείας, και κατά συνέπεια απαιτείται αποτελεσματική αντισύλληψη τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά.

- Υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών όταν η ριμπαβιρίνη δίνεται σε γυναίκα ασθενή που μείνει έγκυος.
- Μπορεί επίσης να υπάρξει κίνδυνος πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών, εάν η ριμπαβιρίνη λαμβάνεται από άνδρα ασθενή, του οποίου η σύντροφος μένει έγκυος.
- Διαβάστε την παράγραφο "Αντισύλληψη" του φύλλου οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Είναι σημαντικό να διαβάσουν τις πληροφορίες αυτές τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες.
- Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Exviera και ριμπαβιρίνη, ή τους μήνες που ακολουθούν, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Exviera. Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Exviera (dasabuvir) περνάει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μερικοί ασθενείς έχουν αναφέρει πως αισθάνονται πολύ κουρασμένοι, όταν παίρνουν Exviera με άλλα φάρμακα για τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C. Εάν νιώθετε κουρασμένοι, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Exviera περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Exviera

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τα δισκία Ekviera δε δρουν από μόνα τους. Λαμβάνονται πάντα με άλλα αντιϊικά φάρμακα όπως το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει επίσης ένα αντιϊικό φάρμακο που ονομάζεται “ριμπαβιρίνη”.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο, δύο φορές την ημέρα. Πάρτε ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το απόγευμα.

Πώς να το πάρετε

- Πάρτε τα δισκία με τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα.
- Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε τα δισκία διότι μπορεί να έχουν πικρή γεύση.

Πόσο καιρό να πάρετε το Ekviera

Θα πάρετε το Ekviera για 8, 12 ή 24 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο καιρό θα διαρκέσει η θεραπεία σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Ekviera, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο της θεραπείας. Αυτό θα δώσει στα φάρμακα την καλύτερη δυνατότητα να εξαλείψουν τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ekviera από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή να μεταβείτε στο πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Κρατήστε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ώστε να μπορείτε να περιγράψετε εύκολα τι πήρατε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ekviera

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μία δόση αυτού του φαρμάκου. Εάν παραλείψετε μία δόση, και είναι:

- **Περισσότερο από 6 ώρες** μέχρι την επόμενη δόση σας - πάρτε τη δόση που παραλείψατε με τροφή το συντομότερο δυνατό.
- **Λιγότερο από 6 ώρες μέχρι** την επόμενη δόση σας - μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε, πάρτε την επόμενη δόση σας, ως συνήθως, με τροφή.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Ekviera και μιλήστε στον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν συμβεί οτιδήποτε από τα ακόλουθα:

Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν παίρνετε το Ekviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη:

Συχνότητα μη γνωστή: δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - ο Δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
 - ο Τλιγγος ή ζαλάδα, που μπορεί να οφείλεται σε χαμηλή αρτηριακή πίεση
 - ο Οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού
 - ο Εξάνθημα και φαγούρα του δέρματος

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν παίρνετε το Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Φαγούρα.

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Οίδημα των στρωμάτων του δέρματος, το οποίο μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού και μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν παίρνετε το Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Αίσθημα έντονης κούρασης (κόπωση)
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Φαγούρα
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Αίσθημα αδυναμίας ή έλλειψης ενέργειας (εξασθένιση)
- Διάρροια

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Έμετος

Μη Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Αφυδάτωση

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Οίδημα των στρωμάτων του δέρματος, το οποίο μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού και μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Exviera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Exviera

- Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg dasabunvir (ως sodium monohydrate).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), λακτόζη μονοϋδρική, κοποβιδόνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξείδιο (E551), μαγνήσιο στεατικό (E470b).
 - Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).

Εμφάνιση του Exviera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Exviera είναι μπεζ, ωσειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 14,0 mm x 8,0 mm, που φέρουν την ένδειξη 'AV2'. Τα δισκία Exviera συσκευάζονται σε κυψέλες που περιέχουν 2 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 56 δισκία (κουτί πολλαπλής συσκευασίας που περιέχει 4 εσωτερικά κουτιά των 14 δισκίων έκαστο).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

Παρασκευαστής

AbbVie Deutschland GmbH & Co, KG
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Τέλ/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tel: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.