

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Exviera 250 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af dasabuviri (sem natríumeinhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 44,94 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Drapplitaðar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, 14,0 mm x 8,0 mm að stærð og ígreypar á annarri hliðinni með „AV2“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Exviera er ætlað samhliða öðrum lyfjum til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hvað varðar virkni gegn tilteknum arfgerðum lifrabólguveiru C (HCV), sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Exviera skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrabólgu C.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af dasabuviri er 250 mg (ein tafla) tvisvar sinnum á sólarhring (kvölds og morgna).

Exviera má ekki gefa sem einlyfjameðferð. Exviera skal nota samhliða öðrum lyfjum við meðferð á HCV (sjá kafla 5.1). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfja sem notuð eru samhliða Exviera.

Tafla 1 sýnir lyf sem ráðlagt er að gefin séu samhliða Exviera og meðferðarlengd samsettrar meðferðar.

Tafla 1. Lyf sem ráðlagt er að gefin séu samhliða Exviera og lengd meðferðar

Sjúklingahópar	Meðferð*	Lengd
Arfgerð 1b án skorpulifrar eða með vægri skorpulifur	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 vikur Íhuga má 8 vikur hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum sýktum af arfgerð 1b með litla til meðallagi mikla bandvefsmýndun** (sjá kafla 5.1 GARNET rannsókn)
Arfgerð 1a án skorpulifrar	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 vikur
Arfgerð 1a með væga skorpulifur	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 vikur (sjá kafla 5.1)
<p>*Athugið: Fylgið ráðlögðum skömmtum fyrir arfgerð 1a hjá sjúklingum þar sem undirflokkur arfgerðar 1 er ekki þekktur eða eru með blandaða sýkingu af arfgerð 1. ** Þegar alvarleiki lifrarsjúkdóms er metinn með aðferðum sem ekki eru ífarandi, bætir samsetning af lífmerkjum í blóði eða samsetning mælinga á stífni lifrar og blóðprófum nákvæmni og ætti að framkvæma fyrir 8 vikna meðferð hjá öllum sjúklingum með meðallagi mikla bandvefsmýndun.</p>		

Ef gleymist að nota skammt

Ef skammtur af Exviera gleymist skal taka ávísaðan skammt innan 6 klst. Ef lengri tími en 6 klst. eru liðnir frá þeim tíma sem Exviera er vanalega tekið skal EKKI taka skammtinn sem gleymdist og sjúklingur skal taka næsta skammt samkvæmt skammtaáætluninni. Segja skal sjúklingum að taka ekki tvöfaldan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

HIV-1

Fylgið ráðlögðum skömmtum í töflu 1. Sjá kafla 4.4 og kafla 4.5 vegna ráðlagðra skammta fyrir HIV veirulyf. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.8 og 5.1.

Lifrarþegar

Meðferð með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri samhliða ribavirini er ráðlögð í 24 vikur hjá lifrarþegum. Í upphafi meðferðar gæti minni skammtur af ribavirini átt við. Í rannsókninni sem gerð var eftir lifrarígræðslu var skömmtun ribavirins einstaklingsbundin og flestir þátttakenda fengu 600 til 800 mg á sólarhring (sjá kafla 5.1). Sjá kafla 4.5 vegna ráðlagðra skammta af calcineurin blokkum.

Aldraðir

Ekki er ástæða til að aðlaga skammta Exviera hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Exviera hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi í skilun (sjá kafla 5.2). Fyrir sjúklinga sem þurfa ribavirin, er vísað í upplýsingar um notkun handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavirin.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun Exviera skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A). Ekki skal nota Exviera hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Exviera hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Filmuhúðuðu töflurnar eru til inntöku. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa töflurnar í heilu lagi (þ.e.a.s. ekki skal tyggja, brjóta eða leysa upp töfluna). Til að hámarka frásog skal taka Exviera töflur með mat, án tillits til fitu- eða hitaainningainnhalds (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun lyfja sem innihalda etínýlestradíól eins og flest samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku og getnaðarvarnarhringir í leggöng innihalda (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Búast má við að lyf sem eru gefin samhliða Exviera og sem eru öflugir eða meðalöflugir ensímörvar dragi úr plasmabéttni dasabuvir og minnki meðferðarvirgni (sjá kafla 4.5). Dæmi um örva sem ekki má nota eru gefin hér að neðan.

Ensímörvar:

- carbamazepin, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Lyf sem eru öflugir CYP2C8 örvar geta aukið plasmabéttni dasabuvirs og má ekki gefa samhliða Exviera (sjá kafla 4.5). Dæmi um CYP2C8 örva sem eru frábending eru gefin hér að neðan.

CYP2C8 hemill:

- Gemfíbrózíl

Exviera er gefið með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri. Sjá nánar um frábendingar fyrir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir í Samantekt á eiginleikum lyfs.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ekki er ráðlagt að gefa Exviera sem einlyfjameðferð og verður að nota lyfið samhliða öðrum lyfjum til meðferðar á lifrabólgu C sýkingum (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Hætta á versnandi lifrarstarfsemi og lifrabilun hjá sjúklingum með skorpulifur

Greint hefur verið frá versnandi lifrarstarfsemi og lifrabilun þ.m.t. lífrarígræðslu eða banvænum tilvikum eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Exviera ásamt ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri með og án ribavirins. Hjá flestum þeirra sjúklinga þar sem þessi alvarlegu tilvik komu fram voru vísbendingar um langt gengna skorpulifur eða skorpulifur ásamt versnandi lifrarstarfsemi áður en meðferð hófst. Þó erfitt sé að staðfesta að um orsakatengsl sé að ræða vegna langt gengins lifrarsjúkdóms sem er til staðar er ekki hægt að útiloka mögulega áhættu.

Ekki skal nota Exviera hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Sjúklingar með skorpulifur:

- Fylgjast á með klínískum vísbendingum og einkennum versnandi lifrarstarfsemi (eins og vökva í kviðarholi, lifrarheilakvilla, blæðingu frá æðagúlum).
- Mæla á gildi lifrarprófa m.a. gildi bundins bílirúbíns við upphaf meðferðar, á fyrstu 4 vikum meðferðar og síðan eins og við á klínískt.
- Meðferð á að hætta ef vísbendingar eru um versnandi lifrarstarfsemi.

ALT-hækkun

Meðan á klínískum rannsóknum á dasabuviri og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri stóð með eða án ribavirins, kom fram tímabundin hækkun á ALT sem nam allt að meira en 5-földu gildi eðlilegra efri marka hjá u.þ.b. 1% þátttakenda (35 af 3.039). Hækkanir ALT voru einkennalausar og komu vanalega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar, án samhliða hækkunar bílirúbíns og lækkaði innan u.þ.b. tveggja vikna frá upphafi hækkunar með áframhaldandi notkun dasabuvirs og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs, með eða án ribavirins.

Þessar hækkanir ALT voru marktækt algengari í undirflokki þátttakenda sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól, svo sem samsetta getnaðarvörn til inntöku eða getnaðarvarnarhringi í leggöng (6 af 25 þátttakendum); (sjá kafla 4.3). Aftur á móti var tíðni hækkunar ALT hjá þátttakendum sem notuðu aðrar gerðir af estrógeni, sem vanalega eru notaðar sem uppbótarmeðferð á hormónum (þ.e. estradíól til inntöku og staðbundinnar notkunar og samtengd estrógen), svipuð og tíðni hjá þátttakendum sem notuðu ekki lyf sem innihéldu estrógen (u.þ.b. 1% í hvorum hópi).

Áður en meðferð hefst með dasabuviri og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri verða sjúklingar sem nota lyf sem innihalda etínýlestradíól (þ.e. flest samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku eða getnaðarvarnarhringi í leggöng) að skipta yfir í aðra gerð getnaðarvarna (þ.e. getnaðarvarna með prógestíni eingöngu eða getnaðarvarna án hormóna) (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Þó að hækkanir á ALT í tengslum við Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir hafi verið án einkenna, skal leiðbeina sjúklingum að fylgjast með fyrstu vísbendingum um lifrabólgu, svo sem þreytu, máttleysi, lystarleysi, ógleði og uppköstum sem og einkennum sem koma síðar fram svo sem gulu og ljósum hægðum og hafa tafarlaust samband við lækni ef slík einkenni koma fram. Ekki er nauðsynlegt að fylgjast reglulega með lifrarendímum hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulifur (sjá að ofan um skorpulifur). Ef meðferð er hætt snemma getur það leitt til ónæmis fyrir lyfinu, en ekki er vitað hvort það hafi áhrif á meðferð síðar.

Meðganga og samhliðanotkun ribavirins

Sjá einnig kafla 4.6.

Gæta þarf ítrustu varúðar til að forðast að þungun eigi sér stað hjá kvenkyns sjúklingum og kvenkyns mökum karlkyns sjúklinga þegar Exviera er notað samhliða ribavirini, sjá kafla 4.6 og frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum ribavirins.

Notkun með tacrolimusi, sirolimusi og everolimusi

Samhliða gjöf Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs með tacrolimusi, sirolimusi eða everolimusi til altækrar notkunar eykur styrk ónæmisbælandi lyfsins vegna CYP3A hömlunar ritonavirs (sjá kafla 4.5). Alvarleg og/eða lífshættuleg tilvik hafa komið fram við samhliða gjöf Viekirax og dasabuvir með tacrolimusi til altækrar notkunar og búast má við svipaðri áhættu hjá sirolimusi og everolimusi.

Forðast á samhliða notkun tacrolimus eða sirolimus með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri nema ávinningur sé meiri en áhættan. Ef tacrolimus eða sirolimus er notað ásamt Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, skal gæta varúðar og í kafla 4.5 má finna ráðlagða skammta og áætlun um eftirlit. Ekki er hægt að nota everolimus þar sem hentugur styrkleiki fyrir skammtaáðlögun er ekki fyrir hendi.

Fylgjast skal með þéttni tacrolimus eða sirolimus í heilblóði við upphaf og á meðan samhliða gjöf með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri stendur og aðlaga skal skammtinn og/eða tíðni skammta eins og þörf er á. Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með tilliti til allra breytinga á nýrnastarfsemi eða aukaverkana í tengslum við tacrolimus eða sirolimus. Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir tacrolimus eða sirolimus fyrir frekari leiðbeiningar um skammta og eftirlit.

Þunglyndi eða geðsjúkdómar

Greint hefur verið frá tilvikum þunglyndis og mjög sjaldan sjálfsvígshugsana og sjálfsvígstilrauna með Exviera með eða án ombitasvir/paritaprevirs/ritonavirs í samsettri meðferð með ribavirini í flestum tilvikunum. Þrátt fyrir að sum tilvik hafi haft sögu um þunglyndi, geðsjúkdóma og/eða fíkniefnaneyslu, er ekki hægt að útiloka orsakatengsl við Exviera með eða án ombitasvir/paritaprevirs/ritonavirs. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóma. Sjúklingar og umönnunaraðilar ættu að fá fyrirmæli um að láta lækninn vita um breytingar á hegðun eða skapi og sjálfsvígshugleiðingar.

Arfgerðarsértæk virkni

Sjá kafla 4.2 vegna ráðlagðrar meðferðaráætlunar við mismunandi HCV arfgerðum. Sjá kafla 5.1 vegna arfgerðasértækrar veirufræðilegrar og klínískrar virkni.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun dasabuvirs hjá sjúklingum með HCV arfgerðir aðrar en arfgerð 1. Ekki skal nota Exviera við meðferð sjúklinga sem sýktir eru af annarri arfgerð en arfgerð 1.

Samhliða lyfjagjöf með öðrum veiruhamlandi lyfjum með beina verkun gegn HCV

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Exviera samhliða ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri með eða án ribavirins. Gjöf Exviera samhliða öðrum veiruhamlandi lyfjum hefur ekki verið rannsökuð og því ekki hægt að ráðleggja hana.

Endurtekin meðferð

Ekki hefur verið sýnt fram á virkni dasabuvirs hjá sjúklingum sem áður hafa verið útsettir fyrir dasabuviri eða fyrir lyfjum sem búast má við að sýni krossónæmi.

Notkun með statínum

Rosuvastatin

Búist er við að dasabuvir með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri auki útsetningu fyrir rosuvastatini meira en 3-falt. Ef gefa þarf meðferð með rosuvastatini á meðferðartímanum skal daglegur hámarksskammtur rosuvastatins vera 5 mg (sjá kafla 4.5, töflu 2).

Pitavastatin og fluvastatin

Milliverkanir við pitavastatin og fluvastatin hafa ekki verið rannsakaðar. Fræðilega er búist við því að dasabuvir með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri auki útsetningu fyrir pitavastatini og fluvastatini. Ráðlagt er að fresta tímabundið notkun pitavastatins/fluvastatins meðan á meðferð með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri stendur. Ef þörf er á meðferð með statíni á meðferðartímanum er mögulegt að skipta yfir í minni skammta af pravastatini/rosuvastatini (sjá kafla 4.5, töflu 2).

Meðferð sjúklinga sem eru einnig með HIV-sýkingu

Þar sem notkun Exviera samhliða parítapreviri/ombítasviri/ritonaviri er ráðlögð og að ritonavir getur valdið ónæmi fyrir próteasa hemlum hjá sjúklingum sem einnig eru með HIV-sýkingu og eru ekki á andretróveirumeðferð. Sjúklingar með HIV-sýkingu án bælandi andretróveirumeðferðar ættu ekki fá meðferð með dasabuviri.

Huga verður vandlega að milliverkunum þegar einnig er um að ræða HIV-sýkingu (sjá nánar í kafla 4.5, töflu 2):

Atazanavir má nota samhliða dasabuviri með ombítasviri/parítapreviri/ritonaviri ef gefið samtímis. Athugið að taka skal atazanavir án ritonavirs þar sem 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring er gefið sem hluti af föstu ombítasvir/parítaprevir/ritonavir skammtasamsetningunni. Samsetningin felur í sér aukna hættu á gallrauðadreyra (gula í augum meðtalin), sérstaklega þegar ribavirin er hluti af meðferð við lifrabólgu C.

Nota má 800 mg af darunaviri einu sinni á sólarhring ef það er gefið á sama tíma og ombítasvir/parítaprevir/ritonavir ef víðtækt ónæmi fyrir próteasa hemlum er ekki til staðar (útsetning fyrir darunaviri minnkar). Athugið að darunavir skal taka án ritonavirs þar sem 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring er gefið sem hluti af föstu ombítasvir/parítaprevir/ritonavir skammtasamsetningunni.

Sjá nánar um notkun HIV próteasa hemla annarra en atazanavirs og darunavirs í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ombítasvir/parítaprevir/ritonavir.

Útsetning fyrir raltegraviri eykst verulega (2-falt). Samsetningin tengdist ekki neinum sérstökum öryggisatriðum hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem fengu meðferð í 12-24 vikur.

Útsetning fyrir rilpivirini eykst verulega (3-falt) þegar rilpivirin er gefið samhliða dasabuviri með ombítasviri/parítapreviri/ritonaviri, sem getur leitt til hugsanlegrar lengingar QT-bilsins. Ef HIV próteasa hemli er bætt við (atazanaviri, darunaviri) getur útsetning fyrir rilpivirini aukist enn frekar og er því ekki ráðlagt. Rilpivirin skal notað með varúð og hafa skal reglulegt eftirlit með hjartalínuriti.

Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) aðrir en rilpivirin (efavirenz, etravirin og nevirapin) eru frábending (sjá kafla 4.3).

Endurvirkjun lifrabólgu B veiru

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun dasabuvirs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Laktósi

Exviera inniheldur laktósa. Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt galaktósaóþol, Lapp laktasaskort, eða vanfrásog glúkósa-galaktósa skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Dasabuvir verður alltaf að gefa samhliða ombítasviri/parítapreviri/ritonaviri. Þegar lyfin eru gefin samhliða hafa þau gagnkvæma verkun hvert á annað (sjá kafla 5.2). Þess vegna verður að íhuga milliverkanir lyfjanna við samsetta notkun.

Milliverkanir vegna lyfhrifa

Samhliðagjöf ensímörva getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum og hækkunar ALT (sjá töflu 2). Samhliðagjöf með etínýlestradíóli getur leitt til aukinnar hættu á hækkun ALT (sjá kafla 4.3 og 4.4). Dæmi um ensímörva sem eru frábending eru gefin í kafla 4.3.

Milliverkanir vegna lyfjahvarfa

Hugsanleg áhrif Exviera á lyfjahvörf annarra lyfja

Í *in vivo* rannsóknum á lyfjamilliverkunum var lagt mat á hreina verkun (net effect) samsettu meðferðarinnar, að ritonaviri meðtöldu. Næsti hluti lýsir sértækum flutningspróteinum og umbrotaensímum sem dasabuvir, þegar það er notað samhliða ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri, hefur áhrif á. Sjá í töflu 2 leiðbeiningar um hugsanlegar lyfjamilliverkanir og ráðlagða skammta Exviera gefið samhliða ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Sjá nánar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (sjá einnig töflu 2).

Lyf sem eru flutt af OATP

Sjá í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir nánar um OATP1B1, OATP1B3 og OATP2B1 hvarfefni (sjá einnig töflu 2).

Lyf sem eru flutt af BCRP

Dasabuvir er BCRP hemill *in vivo*. Samhliðagjöf dasabuvirs með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri og lyfja sem eru BCRP hvarfefni getur leitt til aukinnar plasmabættni þessara flutningshvarfefna og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun/klínískt eftirlit. Í þeim hópi lyfja eru sulfasalazin, imatinib og nokkur statín (sjá töflu 2). Sjá einnig sérstakar ráðleggingar í töflu 2 fyrir rosuvastatin sem var metið í rannsóknum á milliverkunum.

Lyf sem eru flutt af P-gp í þörmum

Þó dasabuvir sé P-gp hemill *in vitro* komu engar marktækar breytingar fram í útsetningu fyrir P-gp hvarfefninu digoxíni, þegar það var gefið samhliða Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri. Ekki er hægt að útiloka að dasabuvir auki altæka útsetningu fyrir dabigatran etexilati vegna hömlunar P-gp í þörmum.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli glúkúróníðtengingar

Dasabuvir er UGT1A1 hemill *in vivo*. Samhliðagjöf dasabuvirs og lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 leiðir til aukinnar plasmabættni slíkra lyfja. Mælt er með reglulegu klínísku eftirliti með lyfjum sem hafa þröngt verkunarbil (þ.e. levótýroxín). Sjá einnig sérstakar ráðleggingar í töflu 2 fyrir raltegravir og búprenorfín sem hafa verið metin í rannsóknum á lyfjamilliverkunum. Einnig hefur komið fram *in vitro* að dasabuvir hamli UGT1A4, 1A6 og UGT2B7 í þörmum í þéttni sem skiptir máli *in vivo*.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19

Samhliðagjöf dasabuvirs og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs getur minnkað útsetningu fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 (t.d. lansóprazol, esomeprazol, s-mephenytoin) sem gæti kallað á skammtaaðlögun/klínískt eftirlit. CYP2C19 hvarfefni sem metin eru í rannsóknum á milliverkunum ná til omeprazóls og escitalóprams (tafla 2).

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9

Dasabuvir, gefið með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri hafði ekki áhrif á útsetningu CYP2C9 hvarfefnisins warfaríns. Ekki er búist við að önnur CYP2C9 hvarfefni (bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) (t.d. íbúprófen), lyf við sykursýki (t.d. glimepirid, glipizid) kalli á skammtaaðlögun.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eða CYP1A2

Dasabuvir, gefið með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri hafði ekki áhrif á útsetningu CYP2D6/CYP1A2 hvarfefnisins duloxetins. Útsetning fyrir cyclobenzaprini, sem er CYP1A2 hvarfefni, minnkaði. Þörf gæti verið á klínísku eftirliti og skammtaaðlögun fyrir önnur CYP1A2 hvarfefni (t.d. cíprófloxacín, cyclobenzaprin, theofyllin og koffein). Ekki er búist við að CYP2D6 hvarfefni (t.d. desipramin, metoprólól og dextromethorphan) kalli á skammtaaðlögun.

Lyf sem skiljast út um nýru fyrir tilstilli flutningspróteina

Dasabuvir hamlar ekki lífræn flutningsprótein anjóna (OAT1) *in vivo* sem sýnir sig í vöntun milliverkunar við tenofovir (OAT1 hvarfefni). Rannsóknir *in vitro* sýna að dasabuvir hamlar ekki lífræn flutningsprótein katjóna (OCT2), lífræn flutningsprótein anjóna (OAT3) eða MATE1 og MATE2K (multidrug and toxin extrusion proteins) við þéttni sem hefur klíníska þýðingu.

Því er ekki búist við að dasabuvir hafi áhrif á lyf sem aðallega skiljast út um nýru með þessum flutningsleiðum (sjá kafla 5.2).

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dasabuvirs

Lyf sem hamla CYP2C8

Samhliðagjöf dasabuvirs með lyfjum sem hamla CYP2C8 (t.d. teriflunomid, deferasirox) getur aukið plasmáþéttni dasabuvirs. Ekki má nota öfluga CYP2C8 hemla með dasabuviri (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

Ensím-örvar

Búist er við að samhliðagjöf dasabuvirs með lyfjum sem eru miðlungsöflugir eða öflugir ensím örvar minnki plasmáþéttni dasabuvirs og dragi úr meðferðarvirkni þess. Getið er um ensím örva sem eru frábending í kafla 4.3 og töflu 2.

Dasabuvir er P-gp hvarfefni og BCRP og aðalumbrotsefni þess M1 er hvarfefni OCT1 *in vitro*. Ekki er búist við að hemlun P-gp og BCRP valdi aukinni, klínískt mikilvægri útsetningu fyrir dasabuviri (tafla 2).

Dasabuvir M1 umbrotsefni var magnákvarðað í öllum rannsóknunum á milliverkunum. Breytingar á útsetningu fyrir umbrotsefninu voru almennt í samræmi við útsetningu dasabuvirs, nema í rannsóknum með CYP2C8 hemlinum gemfibrozíli, þar sem útsetning fyrir umbrotsefninu minnkaði um allt að 95% og með CYP3A örvanum carbamazepíni, þar sem útsetning fyrir umbrotsefninu minnkaði aðeins um allt að 39%.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum:

Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með INR-gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Exviera, gefið með ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, stendur.

Rannsóknir á milliverkunum lyfja

Í töflu 2 er að finna ráðleggingar varðandi samhliða notkun ýmissa lyfja með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri.

Ef sjúklingur tekur eða er að hefja töku lyfs (lyfja), jafnframt því að fá Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sem búast má við að valdi milliverkun, skal íhuga skammtaaðlögun þeirra lyfja sem gefin eru samhliða eða viðeigandi eftirlit (tafla 2).

Ef skammtaaðlögun þeirra lyfja sem gefin eru samhliða meðferð með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri skal aðlaga skammta á ný eftir að lyfjagjöf með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri er lokið.

Tafla 2 sýnir áhrif hlutfalls meðaltals minnstu fervika (90% öryggisbil) á þéttni dasabuvirs og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs og lyfja sem notuð eru samhliða.

Stefna örvarinnar gefur til kynna breytingu útsetningar (C_{max} og AUC) fyrir paritapreviri, ombitasviri, dasabuviri og lyfjum sem notuð eru samhliða (\uparrow = aukning (yfir 20%), \downarrow = minnkun (um meira en 20%), \leftrightarrow = engin breyting eða breyting minni en 20%).

Listinn er ekki tæmandi. Exviera er notað með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri. Sjá um milliverkanir með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri í Samantekt á eiginleikum lyfs.

Tafla 2. Milliverkanir Exviera með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri og annarra lyfja

Lyf/hugsanlegur verkunarháttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klínískar athugasemdir
AMÍNÓSALISÝLÖT						
Sulfasalazin Verkunarháttur: paritaprevir, ritonavir og dasabuvir hamla BCRP.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: \uparrow sulfasalazin				Gæta skal varúðar þegar sulfasalazin er gefið samhliða Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM						
Digoxin 0,5 mg stakur skammtur Verkunarháttur: dasabuvir, paritaprevir og ritonavir hamla virkni P-gp	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	\leftrightarrow digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Þótt skammtaaðlögun sé ekki nauðsynleg fyrir digoxin er mælt með eftirliti á digoxinmagni í sermi.
		\leftrightarrow dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		\leftrightarrow ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		\leftrightarrow paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
SÝKLALYF (TIL ALTÆKRAR NOTKUNAR)						
Sulfamethoxazol, trimethoprim 800/160 mg tvisvar sinnum á sólarhring Verkunarháttur : aukning á dasabuviri hugsanlega vegna hömlunar trimethoprimis á CYP2C8.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	\uparrow Sulfamethoxazol,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Skammtaaðlögun ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		\uparrow trimethoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		\uparrow dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	Á ekki við	
		\leftrightarrow ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	Á ekki við	
		\downarrow paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	Á ekki við	
KRABBAMEINSLYF						
Enzalutamid Mitotan Verkunarháttur: Enzalutamid eða mitotan örva CYP3A4	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: \downarrow dasabuvir \downarrow ombitasvir \downarrow paritaprevir				Samhliðanotkun er fráþending (sjá kafla 4.3).
Imatinib	Exviera + ombitasvir/p	Ekki rannsakað. Áætlað:				Klínískt eftirlit og minni skammtar af imatinibi eru

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
Verkunar- háttur: paritaprevir, ritonavir og dasabuvir hamla BCRP.	arítaprevir/ri- tonavir	↑ imatinib				ráðlagðir.
SEGAVERNARLYF						
Warfarin 5 mg stakur skammtur og aðrir K-vítamín- hemlar	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri- tonavir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Þótt ekki sé búist við breytingu á lyfjahvörfum warfarins er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ ritonavir stendur.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ parítaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabígatran etexilat Verkunar- háttur: Parítaprevir og ritonavir hamla P-gp í þörmum.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri- tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ dabígatran etexilat				Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir geta aukið plasmabéttni dabígatran etexilats. Notist með varúð.
KRAMPALEYSANDI LYF						
Carbamazepín 200 mg tvisvar á sólarhring, síðan 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring Verkunar- háttur: CYP3A4 örvun af völdum carbamazepíns.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri- tonavir	↔ carbamazepín	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Frábending er fyrir samhliðanotkun (sjá kafla 4.3).
		↓ carbamazepín 10, 11- epoxíð	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)	Á ekki við	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	Á ekki við	
		↓ parítaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Á ekki við	
Fenóbarbítal Verkunarháttur : Fenóbarbítal örvar CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri- tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ dasabuvir ↓ parítaprevir ↓ ombitasvir				Frábending er fyrir samhliðanotkun (sjá kafla 4.3).
Phenytoín Verkunarháttur : Phenytoín örvar CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri- tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ dasabuvir ↓ parítaprevir ↓ ombitasvir				Frábending er fyrir samhliðanotkun (sjá kafla 4.3).
S-mephyntoín	Exviera +	Ekki rannsakað. Áætlað:				Þörf getur verið á klínísku

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
Verkunar- háttur: Ritonavir örvar CYP2C19.	ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↓ S-mephenytoin				eftirliti og skammtaaðlögun fyrir s-mephenytoin.
PUNGLYNDISLYF						
Escitalopram 10 mg stakskammtur	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↔ es citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er hvorki nauðsynleg fyrir escitalopram né Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
		↑ S- desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Á ekki við	
		↔ 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)	
		↔ parítaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetin 60 mg stakur skammtur	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er hvorki nauðsynleg fyrir duloxetin né Exviera + ombitasvir/parítaprevir/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)	
		↓ parítaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
SVEPPALYF						
Ketoconazol 400 mg einu sinni á sólarhring Verkunar- háttur: Ketoconazol og dasabuvir, parítaprevir/ri tonavir/ombitasvir hamla CYP3A4/P-gp.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↑ keto- conazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Á ekki við	Notkun samhliða er frábending (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ombitasvir/parítaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Á ekki við	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	Á ekki við	
		↑ parítaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Á ekki við	
BLÓDFITULÆKKANDI LYF						
Gemfibrozil 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring Verkunar- háttur: Aukin útsetning fyrir dasabuvir er vegna hömlunar CYP2C8 og aukning á parítaprevir er líklega vegna þess að gemfibrozil hamlar OATP1B1.	Exviera + parítaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Á ekki við	Frábending er fyrir samhliðanotkun (sjá kafla 4.3).
		↑ parítaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Á ekki við	
LYF GEGN MÝKÓBAKTERÍUM						

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
Rifampicin Verkunar- háttur: Rifampicin örvar CYP3A4/ CYP2C8.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir /ritonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ parítaprevir				Frábending er fyrir samhliðanotkun (sjá kafla 4.3).
BIGUANID TIL INNTÖKU VIÐ BLÓÐSYKURSHÆKKUN						
Metformin 500 mg stakur skammtur	Exviera + ombitasvir/ parítaprevir/ ritonavir	↓ metformin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ parítaprevir	0,77 (0,71-0,83) 0,83 (0,74-0,93) 0,92 (0,87-0,98) 0,63 (0,44-0,91)	0,90 (0,84-0,97) 0,86 (0,78-0,94) 1,01 (0,97-1,05) 0,80 (0,61-1,03)	Á ekki við 0,95 (0,84-1,07) 1,01 (0,98-1,04) 1,22 (1,13-1,31)	Skammtaaðlögun ekki nauðsynleg fyrir metformin þegar gefið samhliða Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
KALSÍUMGANGALOKAR						
Amlodipin 5 mg stakur skammtur Verkunar- háttur: Ritonavir hamlar CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↑ amlodipin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ parítaprevir	1,26 (1,11-1,44) 1,05 (0,97-1,14) 1,00 (0,95-1,06) 0,77 (0,64-0,94)	2,57 (2,31-2,86) 1,01 (0,96-1,06) 1,00 (0,97-1,04) 0,78 (0,68-0,88)	Á ekki við 0,95 (0,89-1,01) 1,00 (0,97-1,04) 0,88 (0,80-0,95)	Minnkið amlodipin-skammt um 50% og fylgist með klínískri verkun á sjúklinga.
GETNADARVARNALYF						
Ethinýlestra- díól/ norgestimát 0,035/0,25 mg einu sinni á sólárhring Verkunar- háttur: Mögulegt er að parítaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamli UGT.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↔ ethinýlestra díól Norgestimát umbrotsefni: ↑ norgestrel ↑ nor- elgestromin ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ parítaprevir	1,16 (0,90-1,50) 2,26 (1,91-2,67) 2,01 (1,77-2,29) 0,51 (0,22-1,18) 1,05 (0,81-1,35) 0,70 (0,40-1,21)	1,06 (0,96-1,17) 2,54 (2,09-3,09) 2,60 (2,30-2,95) 0,48 (0,23-1,02) 0,97 (0,81-1,15) 0,66 (0,42-1,04)	1,12 (0,94-1,33) 2,93 (2,39-3,57) 3,11 (2,51-3,85) 0,53 (0,30-0,95) 1,00 (0,88-1,12) 0,87 (0,67-1,14)	Frábending er fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku sem innihalda ethinýlestradíól (sjá kafla 4.3).
nor-ethindron (pilla aðeins með progestini) 0,35 mg einu sinni á sólárhring	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↔ nor- ethindron ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ parítaprevir	0,83 (0,69-1,01) 1,01 (0,90-1,14) 1,00 (0,93-1,08) 1,24 (0,95-1,62)	0,91 (0,76-1,09) 0,96 (0,85-1,09) 0,99 (0,94-1,04) 1,23 (0,96-1,57)	0,85 (0,64-1,13) 0,95 (0,80-1,13) 0,97 (0,90-1,03) 1,43 (1,13-1,80)	Skammtaaðlögun er hvorki nauðsynleg fyrir norethindron né Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir
PVAGRÆSILYF						
Furosemid 20 mg stakur skammtur	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↑ furosemid ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔	1,42 (1,17-1,72) 1,12 (0,96-1,31) 1,14 (1,03-1,26) 0,93	1,08 (1,00-1,17) 1,09 (0,96-1,23) 1,07 (1,01-1,12) 0,92	Á ekki við 1,06 (0,98-1,14) 1,12 (1,08-1,16) 1,26	Fylgist með klínískum áhrifum á sjúklinga. Það getur þurft að minnka furosemid skammtinn um allt að 50%. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera +

Lyf/hugsanlegur verkunarháttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
Verkunarháttur: Hugsanlega vegna þess að parítaprevir, ombítasvir og dasabuvir hamlar UGT1A1.		parítaprevir	(0,63-1,36)	(0,70-1,21)	(1,16-1,38)	ombítasvir/parítaprevir/ritonavír.
HCV VEIRUHAMLANDI LYF						
Sofosbuvir	Exviera + ombítasvir/p arítaprevir/ritonavír	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir sofosbuvir þegar það er gefið samhliða Exviera + ombítasvir/parítaprevir/ritonavír.
400 mg einu sinni á sólarhring		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Á ekki við	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombítasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ parítaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
Verkunarháttur : parítaprevir, ritonavír og dasabuvir hamlar BCRP og P-gp						
JURTALYF						
Jóhannesarjurt (<i>hypericum perforatum</i>)	Exviera + ombítasvir/p arítaprevir/ritonavír	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ dasabuvir ↓ ombítasvir ↓ parítaprevir				Frábending er fyrir samhliðanotkun (sjá kafla 4.3).
Verkunarháttur: Jóhannesarjurt örvar CYP3A4.						
HIV VEIRUHAMLANDI LYF: PRÓTEASAHEMLAR						
Vinsamlega sjá kafla 4.4 (Meðferð sjúklinga sem einnig eru með HIV sýkingu) og Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ombítasvir/parítaprevir/ritonavír varðandi almennar athugasemdir um meðferð sjúklinga sem einnig eru með HIV sýkingu, þar með talin umræða um ýmis konar lyfjameðferð sem mætti nota.						
Atazanavír	Exviera + ombítasvir/p arítaprevir/ritonavír	↔ atazanavír	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Ráðlagður skammtur af atazanavíri er 300 mg, án ritonavírs, ásamt Exviera + ombítasvir/parítaprevir/ritonavír. Gefa verður atazanavír á sama tíma og Exviera + ombítasvir/parítaprevir/ritonavír. Ritonavír skammtur í ombítasvir/parítaprevir/ritonavír mun auka lyfjahlöndun arazanavírs.
300 mg einu sinni á sólarhring (alltaf gefið samtímis)		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombítasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ parítaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Verkunarháttur: Aukin útsetning parítaprevírs getur verið vegna þess að atazanavír hamlar OATP-kerfum.						Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombítasvir/parítaprevir/ritonavír.
Atazanavír/ritonavír	Exviera + ombítasvir/p arítaprevir/ritonavír	↔ atazanavír	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Samsetningin af atazanavíri og ombítasvíri/parítaprevíri/ritonavíri + dasabuvíri eykur blírúbín gildi, sérstaklega þegar ribavírín er hluti lyfjagjafar við lifrabólgu C,
300/100 mg einu sinni á		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombítasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
sólarhring (gefið að kvöldi) Verkunar- háttur: Aukin útsetning fyrir paritapreviri getur verið vegna hömlunar OATP1B1/B3 og CYP3A fyrir tilstilli atazanavirs og hömlunar CYP3A vegna viðbótar- skammts af ritonaviri.		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	sjá kafla 4.4 og 4.8.
Darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring (alltaf gefið samfímis) Verkunar- háttur: Óþekktur	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Ráðlagður skammtur af darunaviri er 800 mg einu sinni á sólarhring, án ritonavirs, þegar gefið á sama tíma og ombitasvir/paritamprevir/ritonavir + dasabuvir (ritonavir skammtur í ombitasvir/paritamprevir/ritonavir mun auka lyfjahvarfaáhrif darunavirs). Þessa lyfjagjöf má nota ef útbreitt PI-ónæmi er ekki til staðar (þ.e. skortur á ónæmistengdri stökkbreytingu tengdri darunaviri (RAMs), sjá einnig kafla 4.4. Ekki er ráðlagt að nota darunavir ásamt ombitasviri/paritampreviri/ritonaviri + dasabuviri hjá sjúklingum með útbreitt PI-ónæmi.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring Verkunar- háttur: Óþekktur	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Ekki er ráðlagt að nota darunavir ásamt ombitasviri/paritampreviri/ritonaviri + dasabuviri hjá sjúklingum með útbreitt PI-ónæmi.
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring (gefið á kvöldin) Verkunar- háttur: Óþekktur	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritamprevir/ritonavir.
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Frábending er fyrir notkun lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 800/200 mg einu sinni á sólarhring með dasabuviri og ombitasviri/paritampreviri/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)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
Verkunarháttur : Aukin útsetning fyrir paritapreviri getur verið vegna hömlunar lopinavirs á CYP3A/Flutnin gspróteina útlæðis og stærri skammts af ritonaviri.		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 /1,00-5,55)	aviri vegna aukningar í útsetningu fyrir paritapreviri (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
HIV VEIRUHAMLANDI LYF: BAKRITAHEMLAR SEM ERU EKKI NUKLEÓSÍÐ (NNRTIs)						
Rilpivirin 25 mg einu sinni á sólarhring, gefið að morgni með mat Verkunar- háttur: Ritonavir hamlar CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Samhliðagjöf Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/riton avirs og rilpivirins einu sinni á sólarhring ætti aðeins að fhuja há sjúklingum án þekktrar lengingar QT-bils og sem ekki nota samsetningar lyfja sem lengja QT-bil. Ef samhliðanotkun er gefin skal fylgjast með hjartalínuriti reglulega, sjá kafla 4.4. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/ emtricitabin/ disoproxil fúmarat 600/300/200 m g einu sinni á sólarhring Verkunar- háttur: Hugsanleg ensím-örvun af völdum efavirenz.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	Samhliðagjöf byggð á efavirenz meðferðaráætlun (ensím-örvi) með paritaprevir/ritonavir + dasabuvir leiddi til hækkunar á ALT og því var rannsókninni hætt snemma.			Frábending er fyrir lyfjameðferð sem inniheldur samhliðagjöf efavirenz (sjá kafla 4.3).	
Nevirapin etravirin	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Frábending er fyrir samhliðanotkun (sjá kafla 4.3).	
HIV VEIRUHAMLANDI LYF: HEMILL Á FLUTNING VIÐ SAMÞÆTTINGU STRENGJA (integrase strand transfer inhibitor)						
Dolutegravir 50 mg einu sinni á sólarhring Verkunarháttur : hugsanlega vegna	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir dolutegravir þegar það er gefið með 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)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
hömlunar paritaprevirs, dasabuvirs og ombitasvirs á UGT1A1 og hömlunar ritonavirs á CYP3A4						
Raltegravir 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring Verkunar- háttur: paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamla UGT1A1.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Skammtaaðlögun er hvorki nauðsynleg fyrir raltegravir né Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á útsetningu fyrir dasabuviri, paritapreviri og ombitasviri (samanborið við eldri gögn) við samhliðagjöf.						
HIV ANDVEIRULYF: NÚKLEÓSÍÐHEMLAR						
Abacavir/ lamivudin 600/300 mg einu sinni á sólarhring	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir abacavir eða lamivudin þegar það er gefið samhliða Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabin/ tenofovir 200 mg einu sinni á sólarhring /300 mg einu sinni á sólarhring	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↔ em- tricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir emtricitabin/tenofovir og Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
HMG CoA REDÚKTASAHEMLAR						
Rosuvastatin 5 mg einu sinni á sólarhring Verkunar- háttur: Paritaprevir hamlar OATP1B og dasabuvir, paritaprevir og ritonavir hamla BCRP.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Hámarksskammtur á sólarhring af rosuvastatini skal vera 5 mg (sjá kafla 4.4).
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatin 10 mg einu sinni á	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Á ekki við	Minnkið pravastatin- skammtinn um 50%.
		↔	1,00	0,96	1,03	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
sólarhring	tonavir	dasabuvir	(0,87-1,14)	(0,85-1,09)	(0,91-1,15)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Verkunar- háttur: paritaprevir hamlar OATP1B1.		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatin	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Samhliðanotkun fluvastatins og pitavastatins er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Mælt er með að tímabundið verði gert hlé á notkun fluvastatins og pitavastatins meðan á meðferð stendur. Ef þörf er á meðferð með statíni á meðferðartímanum er mögulegt að skipta yfir í minni skammta af pravastatini eða rosuvastatini. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Verkunarháttur : paritaprevir hamlar OATP1B/BCRP						
Pitavastatin Verkunarháttur : Paritaprevir hamlar OATP1B						
ÓNÆMISBÆLANDI LYF						
Ciclosporin 30 mg einu sinni á sólarhring, stakur skammtur ³	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ ciclosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Þegar hafin er samhliðagjöf með Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir skal gefa einn fimmta af dagskammti ciclosporins einu sinni á sólarhring ásamt ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri. Fylgist með ciclosporini í blóði og aðlagið skammta og/eða tíðni skammta eftir þörfum. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Verkunar- háttur: Áhrif á ciclosporin eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4 en meiri útsetning paritaprevirs getur stafað af því að ciclosporin hamlar OATP/BCRP/P -gp.						
Everolimus 0,75 mg stakur skammtur	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29; 5,25)	27,12 (24,5; 30,1)	16,10 (14,5; 17,9)4	Samhliða gjöf Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og everolimus er ekki ráðlögð vegna marktækrar aukningar á útsetningu fyrir everolimus og ekki er hægt að aðlaga skammta almennilega með þeim styrkleikum sem eru fánlegir (sjá kafla 4.4).
		↔ 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)	
Verkunar- háttur: Áhrif á everolimus eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4						
Sirolimus	Exviera + ombitasvir/p	↑ Sirolimus	6,40 (5,34; 7,68)	37,99 (31,5; 45,8)	19,55 (16,7; 22,9) ⁶	Samhliðanotkun sirolimus með Exviera +

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
0,5 mg stakur skammtur ⁵ Verkunar- háttur: Áhrif á everolimus eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4	arítaprevir/ri- tonavir					ombitasvir/parítaprevir/ritonavir er ekki ráðlögð nema ávinningur sé meiri en áhættan (sjá kafla 4.4). Ef sirolimus er notað með Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir, á að gefa 0,2 mg sirolimus tvisvar í viku (á 3-4 daga fresti, sömu tvo daga í hverri viku). Fylgjast skal með þéttni sirolimus í blóði á 4 til 7 daga fresti þar til 3 mælingar í röð sýna stöðuga þéttni sirolimus. Aðlaga skal skammtinn og/eða tíðni skammta eins og þörf er á. 5 dögum eftir að meðferð með Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir lýkur á að halda áfram með skammtinn og skammtatíðni sem var fyrir Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir meðferðina ásamt reglulegu eftirliti með þéttni sirolimus í blóði.
Tacrolimus 2 mg stakur skammtur ⁴ Verkunar- háttur: Áhrif á tacrolimus eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4	Exviera + ombitasvir/p- arítaprevir/ri- tonavir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Samhliðanotkun tacrolimus með Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir er ekki ráðlögð nema að ávinningur sé meiri en áhættan (sjá kafla 4.4). Ef tacrolimus er notað samhliða Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir, skal ekki gefa tacrolimus sama dag og gjöf Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir hefst. Daginn eftir að gjöf Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir hófst, á að hefja gjöf tacrolimus aftur með minni skammti byggðan á þéttni tacrolimus í blóði. Ráðlagður skammtur tacrolimus er 0,5 mg á 7 daga fresti. Fylgjast skal með þéttni tacrolimus í heilblóði í upphafi og meðan á samhliða gjöf Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir stendur og aðlaga skammtinn og/eða tíðni skammta eins og þörf er á. Við lok Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir meðferðar skal taka mið af þéttni tacrolimus í blóði við mat á viðeigandi skammti og tíðni skammta tacrolimus.
		↔ 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)	
		↓ parítaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
LYF SEM KLÓBINDA JÁRN						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ dasabuvir				Deferasirox getur aukið útsetningu fyrir dasabuviri og skal nota af varúð.
LYF NOTUÐ VIÐ HEILA- OG MÆNUSIGGI (MS)						
Teriflunomid	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ dasabuvir				Teriflunomid getur aukið útsetningu fyrir dasabuviri og skal nota með varúð.
ÓPIÓT						
Methadon 20-120 mg einu sinni á sólárhring ⁸	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↔ R- methadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir methadon og Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
		↔ S- methadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/parítaprevir og dasabuvir (byggt á samanburði víxlrannsóknna)				
Buprenorphin/n aloxon 4-24 mg/1-6 mg einu sinni á sólárhring ⁸ Verkunar- háttur: Ritonavir hamlar CYP3A4 og parítaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamla UGT.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↑ bu- prenorphin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir buprenorphin/ naloxon og Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
		↑ norbu- prenorphin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Á ekki við	
		↔ ombitasvir/parítaprevir og dasabuvir (byggt á samanburði víxlrannsóknna)				
VÖÐVASLAKANDI LYF						
Carisoprodol 250 mg stakur skammtur Verkunarháttur : CYP2C19 örvun af völdum ritonavirs	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↓ Carisoprodo l	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir carisoprodol; auka skal skammt ef það er klínískt nauðsynlegt.
		↔ 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)	
		↔ parítaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Cyclobenzaprin 5 mg stakur skammtur	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↓ cyclobenzap rin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir cyclobenzaprin; auka skal skammt ef það er klínískt nauðsynlegt.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
Verkunarháttur : minnkun hugsanlega vegna hömlunar ritonavirs á CYP1A2.		↔ 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)	
DEYFANDI OG VERKJASTILLANDI LYF						
Paracetamol (gefið sem fastur skammtur hydrocodon/par acetamol) 300 mg stakur skammtur	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↔ Paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki naðsynleg fyrir paracetamol þegar það er gefið með Exviera + ombitasvir/paritamprevir/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)	
		↔ paritamprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hydrocodon (sem hluti af föstum skammti hydrocodons/p aracetamols) 5 mg stakur skammtur Verkunarháttur : ritonavir hamlar CYP3A4	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↑ hydrocodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Á ekki við	Íhuga ætti minnkun hydrocodons um 50% og/eða klíníská eftirfylgni þegar gefið samhliða Exviera + ombitasvir/paritamprevir/ritonavir.
		Breytingar fyrir dasabuvir og ombitasvir, paritamprevir eru þær sömu og fyrir paracetamol hér að framan				
PRÓTÓNPUMPHEMLAR						
Omeprazol 40 mg einu sinni á sólarhring Verkunar- háttur: Ritonavir örvar CYP2C19.	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Á ekki við	Notið stærri omeprazol- skammta þegar það á við klínískt. Skammtaaðlögun er ekki naðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/paritamprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritamprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol Lansoprazol Verkunar- háttur: Ritonavir örvar CYP2C19.	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ esomeprazol, lansoprazol			Notið stærri esomeprazol- og lansoprazolskammta þegar það á við klínískt.	
RÓANDI LYF/ SVEFNLYF						
Zolpidem 5 mg stakur skammtur	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/ri tonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki naðsynleg fyrir zolpidem. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Exviera + ombitasvir/paritamprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritamprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam	Exviera +	↓diazepam	1,18	0,78	Á ekki við	Ekki er þörf á

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
2 mg stakur skammtur Verkunarháttur : örvun CYP2C19 af völdum ritonavirs	ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir		(1,07-1,30)	(0,73-0,82)		skammtaaðlögun fyrir diazepam; auka skal skammt ef það er klínískt nauðsynlegt.
		↓ nordiazepa m	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Á ekki við	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ parítaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam 0,5 mg stakur skammtur Verkunar- háttur: Ritonavir hamlar CYP3A4.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Á ekki við	Mælt er með klínísku eftirliti með sjúklingum. Íhuga má að minnka alprazolam-skammtinn eftir því hver klínísk svörum verður.
		↔ 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)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
		↔ parítaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

SKJALDKIRTILOSHORMÓN

Levothyroxin Verkunar- háttur: Parítaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamla UGT1A1.	Exviera + ombitasvir/p arítaprevir/ri tonavir	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ levothyroxin	Klínískt eftirlit og skammtaaðlögun gæti þurft fyrir levothyroxin.
---	--	---	--

- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg einu sinni á sólarhring (gefið að kvöldi) var einnig gefið ásamt dasabuviri með ombitasviri/parítapreviri/ritonaviri. Áhrifin á C_{max} og AUC hjá veirulyfjum með beina verkun (DAA) og lopinavir voru svipuð og sást þegar lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring var gefið ásamt dasabuviri og ombitasviri/parítapreviri/ritonaviri.
- Rilpivirin var einnig gefið með mat að kvöldi og 4 klst. eftir kvöldmat, ásamt Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir í rannsókninni. Áhrif útsetningar fyrir rilpivirini voru svipuð og sáust þegar rilpivirin var gefið að morgni með mat ásamt Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
- Ciclosporin 100 mg gefið eitt sér og 30 mg gefið ásamt Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir. Sýnd eru stöðluð skammtahlutföll fyrir ciclosporin vegna milliverkana við Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
- C₁₂:= þéttni eftir 12 klst. eftir stakan skammt af everolimusi.
- Sirolimus 2 mg var gefið eitt sér, 0,5 mg gefin með Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir. Sýnd eru stöðluð skammtahlutföll fyrir sirolimus vegna milliverkana við ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + Exviera.
- C₂₄:= þéttni 24 klst. eftir stakan skammt af ciclosporini, tacrolimusi eða sirolimusi.
- Tacrolimus 2 mg var gefið eitt sér og Tacrolimus 2 mg var gefið ásamt Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir. Sýnd eru stöðluð skammtahlutföll tacrolimus vegna milliverkana við Exviera + ombitasvir/parítaprevir/ritonavir.
- Stöðluð skammtaviðmið tilkynnt fyrir methadon, buprenorphin and naloxon.

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klínískar athugasemdir
Athugið: Skammtar fyrir Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voru: Ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg einu sinni á sólarhring og dasabuvir 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 250 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Útsetning fyrir dasabuviri sem varð með 400 mg samsetningu og 250 mg töflu var svipuð. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var gefið í fjölskömmtum í öllum rannsóknum á milliverkunum nema rannsóknum á milliverkunum við carbamazepin, gemfibrozil, ketoconazol og sulfamethoxazol/trimethoprim.						

Börn

Rannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Gæta verður sérstaklega mikillar varúðar til að koma í veg fyrir þungun hjá konum hvort sem þær eru sjúklingar eða makar karlmanna sem taka Exviera samhliða ribavirini. Sýnt hefur verið fram á marktæk vanskapandi áhrif og/eða dauða fósturvísa hjá öllum dýrategundum sem voru útsettar fyrir ribavirini. Því mega hvorki þungaðar konur né karlkyns makar þungaðra kvenna nota ribavirin. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum ribavirins.

Kvenkyns sjúklingar: Konur á barneignaraldri eiga ekki að fá ribavirin nema notuð sé örugg getnaðarvörn meðan á meðferð með ribavirini stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Karlkyns sjúklingar og kvenkyns makar þeirra: Annaðhvort karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar þeirra á barneignaraldri verða að nota einhvers konar örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ribavirini stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Frábending er fyrir notkun etinýlestradíóls samhliða Exviera (sjá kafla 4.3). Sjá frekari upplýsingar um sérstök getnaðarvarnarlyf með hormónum í kafla 4.3 og 4.4.

Meðganga

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Exviera á meðgöngu. Dýrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Exviera á meðgöngu.

Frábendingar varðandi notkun ribavirins á meðgöngu eiga við ef ribavirin er gefið samhliða Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri (sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavirins).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort dasabuvir og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að dasabuvir og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk (sjá kafla 5.3). Vegna mögulegra aukaverkana lyfsins á börn á brjósti þarf að taka ákvörðun um hvort eigi að hætta brjóstgjöf eða hætta meðferð með Exviera með mikilvægi meðferðarinnar fyrir móðurina í huga. Varðandi samhliðagjöf ribavirins handa sjúklingum sjá samantekt á eiginleikum ribavirins.

Frjósemi

Engar upplýsingar um áhrif dasabuvir á frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Dýrannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá þreytu meðan á meðferð með Exviera samhliða ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri og ribavirini stendur. (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Samantekt um öryggi er byggð á gögnum úr klínískum 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á yfir 2.600 sjúklingum sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án ribavirins.

Algengustu aukaverkanirnar (hjá meira en 20% sjúklinga) sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voru þreyta og ógleði. Hlutfall sjúklinga sem hættu endanlega meðferðinni vegna aukaverkana var 0,2% (5/2.044) og hjá 4,8% (99/2.044) sjúklinga var skammtur ribavirins minnkaður vegna aukaverkana.

Aukaverkanir sem oftast eru tengdar við ribavirin (t.d. ógleði, svefnleysi, blóðleysi) voru fátíðari hjá sjúklingum sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir án ribavirins og enginn sjúklingur (0/588) hætti endanlega á meðferðinni vegna aukaverkana.

Öryggi Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs var svipað hjá sjúklingum sem ekki voru með skorpulifur og hjá þeim sem voru með væga skorpulifur ef undan er skilin aukin tíðni skammvinnns gallrauðadreyra (hyperbilirubinemia) þegar ribavirin var hluti af lyfjameðferðinni.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir aukaverkanir þar sem orsakasamband á milli dasabuvir samhliða ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri með eða án ribavirins og aukaverkana er a.m.k. talið raunhæfur möguleiki. Meitihluti aukaverkananna í töflu 3 eru af alvarleikagráðu 1 hvað varðar lyfjameðferðir með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri.

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 3. Aukaverkanir sem hafa komið fram með Exviera samhliða ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með og án ribavirins

Tíðni	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2.044	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Blóð og eitlar</i>		
Algengar	Blóðleysi	
<i>Geðræn vandamál</i>		
Mjög algengar	Svefnleysi	
<i>Meltingarfæri</i>		
Mjög algengar	Ógleði	
<i>Húð og undirhúð</i>		
Mjög algengar	Kláði	
Algengar		Kláði
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur	Ofsabjúgur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		
Mjög algengar	Þróttleysi	
	Þreyta	

*Gagnasafn felur í sér alla sjúklinga sem sýktir eru af arfgerð 1 úr 2. stigs og 3. stigs rannsóknum að meðtöldum sjúklingum með skorpulífur. Athugið: Sjá töflu 4 varðandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Breytingum á völdum rannsóknaniðurstöðum er lýst í töflu 4. Dálkar eru settir fram hlið við hlið til að einfalda framsetningu. Ekki skal gera beinan samanburð á rannsóknum vegna mismunandi gerðar þeirra.

Tafla 4. Nokkrar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður af völdum meðferðar

Rannsóknarbreytur	SAPPHIRE I og II	PEARL II, III og IV	TURQUOISE II (sjúkl. m. skorpulifur)
	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin 12 vikur N = 770 n (%)	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir 12 vikur N = 509 n (%)	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + ribavirin 12 eða 24 vikur N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (gráða 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (gráða 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemóglóbín (blóðrauði)			
<100-80 g/l (gráða 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (gráða 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/L (gráða 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Heildar bílirúbín			
>3-10 × ULN (gráða 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (gráða 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: Efri mörk eðlilegra gilda samkvæmt rannsóknarstofu.			

Hækkað ALT í sermi

Samanteknar greiningar klínískra rannsókna á Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri með og án ribavirins sýna að 1% þátttakenda fengu hækkað ALT í sermi sem nam meira en 5-földum eðlilegum efri mörkum (ULN) eftir að meðferð hófst. Þar sem tíðni slíkrar hækkunar var 26% hjá konum sem tóku samhliða lyf sem innihéldu etínýlestradíól má ekki nota slík lyf með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri. Ekki kom fram aukin tíðni hækkaðs ALT með öðrum gerðum af altækum östrógenlyfjum sem algengt er að notuð séu í hormónauppbótarmeðferð (t.d. estradiol og samtengt östrogen). Hækkað ALT er vanalega einkennalaust og kemur yfirleitt fram á fyrstu 4 vikum meðferðar (meðaltími 20 dagar, frá 8-57 dögum) og flest tilvikin ganga til baka við áframhaldandi meðferð. Tveir sjúklingar hættu notkun Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs vegna hækkaðs ALT, annar þeirra tók etínýlestradíól. Þrír gerðu hlé á notkun Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri frá einum til sjö daga, þar af einn sem tók etínýlestradíól. Meirihluti hækkana ALT voru skammvinnar og metnar sem tengdar Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri. Hækkað ALT var almennt ekki tengt hækkun á bílirúbíni. Skorpulifur var ekki áhættuþáttur fyrir hækkað ALT (sjá kafla 4.4).

Aukning bílirúbíns í sermi

Skammvinn bílirúbín hækkun í sermi (aðallega óbundið) kom fram hjá sjúklingum sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með ribavirini í tengslum við hömlun á bílirúbínflutningspróteinum OATP1B1/1B3 fyrir tilstilli paritaprevirs og blóðlýsu af völdum ribavirins. Bílirúbín hækkun kom fram eftir upphaf meðferðar, náði hámarki í rannsóknarviku 1 og gekk til baka með áframhaldandi meðferð. Bílirúbín hækkun tengdist ekki amínótransferasaukningu. Aukning óbundins bílirúbíns kom sjaldnar fram hjá sjúklingum sem fengu ekki ribavirin.

Lifrabægar

Heildaröryggi hjá lifrabægu með HCV-sýkingu sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin (til viðbótar við ónæmisbælandi lyf) var svipað og hjá sjúklingum sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin í 3. stigs klínískum rannsóknum, þó að nokkrar aukaverkanir væru tíðari. 10 sjúklingar (29,4%) mældust a.m.k. einu sinni eftir upphafsgildi með blóðrauðagildi sem var lægra en 10 g/dl. Hjá 10 af 34 sjúklingum (29,4%) voru ribavirin skammtar aðlagðir vegna lækkunar blóðrauða og hjá 2,9% (1/34) var gert hlé á notkun ribavirins. Skammtaaðlögun ribavirins hafði ekki áhrif á SVR-svörun. Fimm sjúklingar sem allir fengu 1.000 til 1.200 mg ribavirin á sólarhring sem upphafsskammt við upphaf meðferðar, þurftu að fá erythropoietín. Enginn sjúklingur þurfti blóðgjöf.

Sjúklingar bæði með HIV og HCV sýkingar

Heildaröryggi hjá sjúklingum bæði með HCV og HIV-1 sýkingar var svipað og hjá sjúklingum einungis með HCV sýkingu. Tímabundin hækkun heildarbilirúbíns >3 x eðlileg efri mörk (ULN) (aðallega óbeint) kom fram hjá 17 (27,0%) sjúklinga; 15 þeirra sjúklinga fengu atazanavir. Enginn sjúklinganna með gallrauðadreyra var einnig með hækkun á amínótransferasa.

Einstaklingar sýktir af arfgerð 1 með eða án skorpulifrar með alvarlega skert nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi

Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án ribavirins voru metin hjá 68 einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1 með eða án skorpulifrar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.1). Heildaröryggi hjá einstaklingum með alvarlega skerðta nýrnastarfsemi var svipað og sést í fyrri 3. stigs rannsóknum hjá einstaklingum sem ekki höfðu alvarlega skerta nýrnastarfsemi, nema að meirihluti einstaklinga þurftu íhlutun vegna fækkunar á sermisblóðrauða tengt ribavirini. Meðal upphafsgildi blóðrauða var 12,1 g/dl og meðal lækkun blóðrauða í lok meðferðar hjá einstaklingum sem fengu ribavirin var 1,2 g/dl. Þrjátíu og níu af þeim 50 einstaklingum sem fengu ribavirin þurftu að hætta á ribavirini og 11 af þessum einstaklingum voru einnig meðhöndlaðir með rauðkornavaka. Fjórir einstaklingar fengu blóðrauðagildi <8 g/dl. Tveir einstaklingar fengu blóðgjöf. Aukaverkanir blóðleysis sáust ekki hjá 18 einstaklingum sýktum af arfgerð 1b sem ekki fengu ribavirin. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án Exviera var einnig metið án ribavirins hjá 18 sjúklingum með sýkingu af argerð 1a og argerð 4; Engar aukaverkanir blóðleysis sáust hjá þessum einstaklingum.

Aukaverkanir eftir markaðssetningu

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram eftir markaðssetningu við meðferð með Exviera með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri með eða án ribavirins. Tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærakerfi.

Ónæmiskerfi: Bráðaofnæmisviðbrögð.

Lifur og gall: Versnandi lifrabægfsemi og lifrabilun (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Exviera hjá börnum og unglungum < 18 ára. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig. sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stærsti skráði, staki skammtur sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum var 2 g dasabuvir. Hvorki komu fram aukaverkanir né óeðlilegar rannsóknarniðurstöður tengdar rannsóknarlyfinu. Við ofskömmun er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir eða áhrif og að gripið sé til viðeigandi meðferðar við einkennum þegar í stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AP09

Verkunarháttur

Dasabuvir er hemill, sem er ekki núkleósíð, á HCV RNA-háða RNA fjölliðu, sem er kóðuð af NS5B geninu, en það er nauðsynlegt til eftirmyndunar veirugenangisins.

Samhliðagjöf dasabuvirs og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs sameinar þrjú veiruhamlandi lyf sem með beinum verkunarhætti og ónæmissvið sem ekki skarast verka á HCV á ýmsum stigum í lífsferli veirunnar. Sjá Samantekt á eiginleikum ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs vegna lyfhrifaeiginleika þeirra.

Virgni í frumuræktun og lífefnafræðilegar rannsóknir

Hrifstyrkur (EC_{50}) dasabuvirs gagnvart stofnum af arfgerðum 1a-H77 var 7,7 pM og 1,8 pM fyrir stofn af arfgerð 1b-Con1 í HCV frumuræktunarprófi (replicon cell culture assays). Eftirmyndunarvirgni dasabuvirs dofnaði 12- til 13-falt ef hlutfall plasma úr mönnum var 40%. Hrifstyrkur (EC_{50}) dasabuvirs gagnvart afritum sem innihéldu NS5B úr hópi stofna í frumuræktunarprófi á HCV-afritum af arfgerð 1a og 1b sem ekki höfðu áður fengið meðferð, var að meðaltali 0,77 pM (á bilinu 0,4 til 2,1 nM; n=11) og 0,46 nM (á bilinu 0,2 til 2 nM; n=10), í þeirri röð. Í lífefnafræðilegri greiningu hamlaði dasabuvir polymerasa 1a og 1b arfgerðar með IC_{50} gildi að meðaltali 4,2 nM (á bilinu 2,2 til 10,7 nM; n=7).

Hrifstyrkur (EC_{50}) M1 umbrotsefnis dasabuvirs gagnvart stofnum af arfgerðum 1a-H77 og 1b-Con1 í HCV frumuræktunarprófi, var 39 og 8 nM EC_{50} gildi í þeirri röð og virkni M1 umbrotsefnisins dofnaði 3- til 4-falt ef hlutfall plasma úr mönnum var 40%. Dasabuvir hafði minni virkni í lífefnafræðilegum greiningum gagnvart NS5B polymerösum frá HCV arfgerðum 2a, 2b, 3a og 4a (IC_{50} gildi voru frá 900 nM til >20 μ M).

Ónæmi

Við frumuræktun

Ónæmi fyrir dasabuviri fyrir tilstuðlan NS5B afbrigða sem valin voru úr frumurækt eða greind í 2b. eða 3. stigs klínískum rannsóknum höfðu einkennandi svipgerð fyrir viðeigandi afrit arfgerðar 1a og 1b.

Í arfgerð 1a drógu skiptihvörfin C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R og Y561H í HCV NS5B úr næmi gagnvart dasabuviri. Í afriti arfgerðar 1a dró úr virkni dasabuvirs 21- til 32-falt fyrir tilstilli M414T, S556G eða Y561H skiptihvarfa; 152- til 261-falt fyrir tilstilli A553T, G554S eða S556R skiptihvarfa; og 1472- og 975-falt fyrir tilstilli C316Y og Y448H skiptihvarfa, í þeirri röð. G558R og D559G/N voru talin skiptihvörf af völdum meðferðarinnar en ekki var hægt að meta virkni dasabuvirs gagnvart þeim afbrigðum vegna lélegrar afritunarhæfni. Í arfgerð 1b drógu skiptihvörf

C316N, C316Y, M414T, Y448H og S556G í HCV NS5B úr næmi fyrir dasabuviri. Virkni dasabuvirs minnkaði 5- og 11-falt fyrir tilstilli C316N og S556G, í þeirri röð; 46-falt fyrir tilstilli M414T eða Y448H; og 1569-falt fyrir tilstilli C316Y skiptihvarfa í afriti arfgerðar 1b. Dasabuvir hélt fullri virkni gagnvart afritum með skiptihvörf S282T á bindiseti nukleósíðsins M423T í neðra þumalsvæðinu (thumb site) og P495A/S, P496S eða V499A í efra þumalsvæði.

Áhrif skiptihvarfa/fjölbriðni HCV við upphaf á meðferðarárangur

Samantektargreining á einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, sem fengu meðferð með dasabuviri, ombitasviri og parítapreviri, með eða án ribavirins í 2b. og 3. stigs klínískum rannsóknum, var gerð til að rannsaka tengsl á milli skiptihvarfa/fjölbriðna NS3/4A, NS5A og NS5B við upphaf og meðferðarárangurs við þessa ráðlögðu meðferð.

Í greiningu á yfir 500 sýnum af arfgerð 1a í upphafi voru algengustu afbriðin sem tengdust ónæmi M28V (7,4%) í NS5A og S556G (2,9%) í NS5B. Þótt Q80K sé mjög algeng fjölbriðni í NS3 (41,2% af sýnum) hefur hún í för með sér lágmarksónæmi gegn parítapreviri. Afbriði sem tengjast ónæmi í amínósýruseti R155 og D168 í NS3 sáust sjaldan (sjaldnar en 1%) í upphafi. Í greiningu á yfir 200 sýnum af arfgerð 1b í upphafi voru algengustu afbriðin sem tengdust ónæmi Y93H (7,5%) í NS5A og C316N (17,0%) og S556G (15%) í NS5B. Miðað við lága tíðni veirubrests sem vart varð með ráðlagðri meðferð fyrir einstaklinga með HCV af arfgerð 1a og 1b virðast afbriði í upphafi hafa lítil áhrif á líkur á að ná varanlegri veirusvörun.

Klínískar rannsóknir

Af þeim 2.510 einstaklingum sem sýktir voru af HCV af arfgerð 1 og fengu meðferð í 2b. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum með dasabuviri, ombitasviri og parítapreviri, með eða án ribavirins (í 8, 12 eða 24 vikur), fengu alls 74 einstaklingar (3%) veirubrest (fyrst og fremst bakslag eftir meðferðarlok). Afbriði af völdum meðferðar og tíðni þeirra í veirubrestshópunum koma fram í töflu 5. Hjá 67 einstaklingum sem voru með sýkingu af arfgerð 1a, sáust NS3 afbriði hjá 50 einstaklingum, NS5A afbriði hjá 46 einstaklingum, NS5B afbriði hjá 37 einstaklingum og afbriði af völdum meðferðarinnar sást í öllum 3 rannsóknarlyfjunum hjá 30 einstaklingum. Hjá 7 einstaklingum, sem sýktir voru af arfgerð 1b, sáust afbriði af völdum meðferðarinnar í NS3 hjá 4 einstaklingum, í NS5A hjá 2 einstaklingum og í bæði NS3 og NS5A hjá 1 einstaklingi. Enginn sem sýktur var af arfgerð 1b, var með afbriði af völdum meðferðar í öllum þremur lyfjaskotmörkunum.

Tafla 5. Skiptihvörf aminósýra af völdum meðferðar í samantektargreiningu fyrir Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með og án ribavirins í 2b. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum (N=2.510)

Mark	Skiptihvörf aminósýra af völdum meðferðar ^a	Arfgerð 1a N=67 ^b % (n)	Arfgerð 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%	--

- Sást hjá a.m.k. 2 einstaklingum úr sömu undirarfgerð.
 - N=66 fyrir NS5B markið.
 - Skiptihvörf sást ásamt öðrum skiptihvörfum af völdum meðferðar hjá NS3 stöðu R155 eða D168.
 - Sást í samsetningu hjá einstaklingum sýktum af arfgerð 1b.
 - Sást í samsetningum hjá 6% (4/67) einstaklinga.
- Athugið: Eftirfarandi afbrigði voru valin í frumuræktun en voru ekki af völdum meðferðar: NS3 afbrigði A156T í arfgerð 1a og R155Q og D168H í arfgerð 1b; NS5A afbrigði Y93C/H í arfgerð 1a og L31F/V eða Y93H ásamt L28M, L31F/V eða P58S í arfgerð 1b; og NS5B afbrigði Y448H í arfgerð 1a og M414T og Y448H í arfgerð 1b.

Varanleiki ónæmistengdra skiptihvarfa

Varanleiki ónæmistengdra aminósýruskiptihvarfa dasabuvirs, ombitasvirs og paritaprevirs í NS5B, NS5A og NS3, í þeirri röð, var metinn hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1a í 2b. stigs rannsóknum. Afbrigði M414T, G554S, S556G, G558R eða D559G af völdum dasabuvirs meðferðar sást í NS5B hjá 34 einstaklingum. Afbrigði M28T, M28V eða Q30R af völdum ombitasvirs meðferðar sást í NS5A hjá 32 einstaklingum. Afbrigði V36A/M, R155K eða D168V af völdum paritaprevirs meðferðar sást í NS3 hjá 47 einstaklingum.

NS3 afbrigði V36A/M og R155K, og NS5B afbrigði M414T og S556G fundust áfram í viku 48 eftir meðferð en hins vegar sást hvorki NS3 afbrigði D168V né nokkur önnur NS5B afbrigði í viku 48 eftir meðferð. Hægt var að greina öll afbrigði NS5A í viku 48 eftir meðferð. Vegna hárrar tíðni varanlegrar veirusvörunar í arfgerð 1b var ekki hægt að ákvarða hversu varanleg afbrigði vegna meðferðar af þessari arfgerð voru.

Þótt ekki hafi tekist að greina veiru sem innihélt ónæmistengd skiptihvörf gefur það ekki til kynna að slík veira sé ekki lengur til staðar í klínískt marktæku magni. Klínísk langtímaáhrif af því hvernig veira, sem inniheldur skiptihvörf, kemur fram og hve lengi hún varir í tengslum við ónæmi fyrir Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri er óþekkt.

Víxlónæmi

Búast má við víxlofnæmi meðal NS5A hemla, NS3/4A próteasa hemla og NS5B hemla sem ekki flokkast sem núkleósíð. Áhrif fyrri meðferðar með dasabuviri, ombitasviri og parítapreviri á verkun annarra NS5A hemla, NS3/4A próteasahemla eða NS5B hemla hefur ekki verið rannsökuð.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Exviera ásamt ombitasviri/parítapreviri/ritonaviri með og án ribavirins voru metin í átta klínískum 3.stigs rannsóknum, þ.m.t. tveimur rannsóknum sem náðu eingöngu til einstaklinga með væga skorpulifur (Child-Pugh A), hjá fleiri en 2.360 einstaklingum með langvinna lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1 eins og fram kemur í töflu 6.

Tafla 6. 3. stigs, fjölbjóða, fjölsetra rannsóknir sem gerðar voru með Exviera og ombitasviri/parítapreviri/ritonaviri, með eða án ribavirins (RBV).

Rannsókn	Fjöldi einstaklinga í meðferð	HCV arfgerð (GT)	Samantekt um gerð rannsóknar
Hafa ekki áður fengið meðferð, án skorpulifrar			
SAPPHIRE I	631	GT1	Hópur A: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + RBV Hópur B: Lyfleysa
PEARL III	419	GT1b	Hópur A: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + RBV Hópur B: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Hópur A: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + RBV Hópur B: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir
GARNET (opin)	166	GT1b	Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir (8 vikur)
Hafa áður fengið peginterferon+ribavirin-meðferð, án skorpulifrar			
SAPPHIRE II	394	GT1	Hópur A: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + RBV Hópur B: Lyfleysa
PEARL II (opin)	179	GT1b	Hópur A: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + RBV Hópur B: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir
Hafa ekki áður fengið peginterferon+ribavirini meðferð, með væga skorpulifur			
TURQUOISE II (opin)	380	GT1	Hópur A: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + RBV (12 vikur) Hópur B: Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir + RBV (24 vikur)
TURQUOISE III (opin)	60	GT1b	Exviera og ombitasvir/parítaprevir/ritonavir (12 vikur)

Í öllum átta rannsóknunum var skammtur Exviera 250 mg tvisvar á sólarhring en skammtur af ombitasviri/parítapreviri/ritonaviri var 25 mg/150 mg/100 mg einu sinni á sólarhring. Hjá einstaklingum sem fengu ribavirin var skammturinn af ribavirini 1.000 mg á sólarhring fyrir einstaklinga undir 75 kg en 1.200 mg á sólarhring fyrir einstaklinga sem voru 75 kg eða þyngri.

Varanleg veirusvörðun (SVR, *sustained virologic response*) var aðalendapunkturinn við ákvörðun lækningarhlutfalls HCV í 3. stigs rannsóknum og var skilgreind sem ómælanleg eða ógreinanleg

HCV RNA 12 vikum eftir að meðferð lauk (SVR12). Lengd meðferðar var fyrirfram ákveðin í hverri rannsókn og tók ekki mið af HCV RNA gildum sjúklinga (algrím (*algorithm*) sem stjórnað af skorti á svörun). HCV RNA gildi í plasma voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS TaqMan HCV próf (útgáfu 2.0), til notkunar ásamt High Pure System (nema GARNET sem notaði COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMAN HCV próf, útgáfu 2.0). High Pure System prófið hafði lægri magngreiningarmörkin (LLOQ) 25 a.e./ml og AmpliPrep prófið hafði lægri magngreiningarmörkin (LLOQ) 15 a.e./ml.

Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð

SAPPHIRE-I – arfgerð 1, hjá þeim sem ekki hafa áður fengið meðferð

SAPPHIRE-I var slembiröðuð, fjölþjóða, fjölsetra, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 631 fullorðnum með langvinna lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1 án skorpulifrar sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir voru gefin í 12 vikna meðferð ásamt ribavirini. Einstaklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn fengu lyfleysu í 12 vikur en eftir það var rannsóknin opin og þeir fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ásamt ribavirini í 12 vikur.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 631) var 52 ár (á bilinu: 18 til 70); 54,5% voru karlkyns; 5,4% voru af svörtum kynstofni; 16,2% höfðu líkamsþyngdarstuðull a.m.k. 30 kg/m²; 15,2% höfðu sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 69,3% voru með IL28B ekki af arfgerð CC; 79,1% voru með HCV RNA grunnildi yfir 800.000 a.e./ml; 15,4% voru með bandsvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 8,7% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3); 67,7% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a; 32,3% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b.

Tafla 7 sýnir SVR12 tíðni einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1 sem ekki höfðu áður fengið meðferð og fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ásamt ribavirini í 12 vikur í SAPPHIRE-I.

Tafla 7. SVR12 fyrir einstaklinga í SAPPHIRE-I með sýkingu af arfgerð 1 sem ekki höfðu áður fengið meðferð

Meðferðarárangur	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ásamt RBV í 12 vikur		
	n/N	%	95% CI
Heildar SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV arfgerð 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV arfgerð 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Árangur fyrir einstaklinga án SVR12			
VF á meðferð ^a	1/473	0,2	
Bakslag	7/463	1,5	
Annað ^b	9/473	1,9	

- Staðfestur HCV ≥ 25 a.e./ml eftir HCV RNA < 25 a.e./ml meðan á meðferð stóð, staðfest 1 log₁₀ a.e./ml aukning í HCV RNA frá lágildi (nadir) eða HCV RNA stöðugt ≥ 25 a.e./ml með a.m.k. 6 vikna meðferð.
- Annað nær til notkunar lyfja sem stöðvuð er snemma en ekki vegna veirufæðilegs meðferðarbrests eða vöntunar á HCV RNA gildum í SVR12 bilinu).

Engir einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1b urðu fyrir veirufæðilegum meðferðarbresti en einn einstaklingur með HCV sýkingu af arfgerð 1b fékk bakslag.

PEARL-III – arfgerð 1b, án þess að hafa fengið meðferð áður

PEARL-III var fjölþjóða slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind, samanburðarrannsókn, gerð hjá 419 fullorðnum einstaklingum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð, með langvinna lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1b án skorpulifrar. Einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, með eða án ribavirins í 12 vikna meðferð.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 419) var 50 ár (á bilinu: 19 til 70); 45,8% voru karlkyns; 4,8% voru af svörtum kynstofni; 16,5% voru með líkamsþyngdarstuðul a.m.k. 30 kg/m²; 9,3% voru með sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 79% voru með IL28B arfgerð sem var ekki CC; 73,3% voru með HCV RNA grunngildi sem var a.m.k. 800.000 a.e./ml; 20,3% voru með bandsvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 10,0% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3).

Tafla 8 sýnir SVR12 tíðni einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1b sem ekki höfðu fengið meðferð áður og sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án ribavirins í 12 vikur í PEARL III. Í rannsókninni með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri án ribavirins varð SVR12 tíðnin svipuð (100%) samanborið við Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, með ribavirini (99,5%).

Tafla 8. SVR12 fyrir einstaklinga í PEARL III sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1b

Meðferðarárangur	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir í 12 vikur					
	Með RBV			Án RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Heildar SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Árangur fyrir einstaklinga án SVR12						
VF á meðferð	1/210	0,5		0/209	0	
Bakslag	0/210	0		0/209	0	
Annað	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – arfgerð 1a, án þess að hafa áður fengið meðferð

PEARL-IV var fjölþjóða slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind, samanburðarrannsókn, gerð á 305 fullorðnum einstaklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, með langvinna lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1a án skorpulifrar. Einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:2 til að fá Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, með eða án ribavirins í 12 vikna meðferð

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=305) var 54 ár (á bilinu: 19 til 70); 65,2% voru karlkyns; 11,8% voru af svörtum kynstofni; 19,7% voru með líkamsþyngdarstuðul a.m.k. 30 kg/m²; 20,7% voru með sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki ;69,2% voru með IL28B arfgerð sem var ekki CC; 86,6% voru með HCV RNA við grunngildi a.m.k. 800.000 a.e./ml; 18,4% voru með bandsvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 17,7% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3).

Tafla 9 sýnir SVR12 tíðni fyrir einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1a sem ekki höfðu fengið meðferð áður og sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án ribavirins í 12 vikur í PEARL IV. Í rannsókninni með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri, án ribavirins, varð árangurinn ekki jafngildur (not non-inferior) Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með ribavirini.

Tafla 9. SVR12 fyrir einstaklinga í PEARL IV sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1a

Meðferðarárangur	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir í 12 vikur					
	Með RBV			Án RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Heildar SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Árangur fyrir einstaklinga án SVR12						
VF á meðferð	1/100	1,0		6/205	2,9	
Bakslag	1/98	1,0		10/194	5,2	
Annað	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – Arfgerð 1b, sem ekki höfðu áður fengið meðferð og án skorpulifrar

Hönnun rannsóknar: opin, eins arms, alþjóðleg fjölsetra

Meðferð: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir í 8 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=166) var 53 ár (á bilinu: 22 til 82); 56,6% voru konur; 3,0% voru af asískum kynstofni; 0,6% voru af svörtum kynstofni; 14,5% voru með líkamsþyngdarstuðul a.m.k. 30 kg/m²; 68,5% voru með IL28B ekki af arfgerð CC; 7,2% vorum með HCV RNA grunngildi a.m.k. 6.000.000 a.e./ml; 9% voru með mikla bandvefsmýndun (F3) og 98,2% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b (einn einstaklingur hver voru með sýkingar af arfgerðum 1a, 1d og 6).

Tafla 10. SVR12 fyrir einstaklinga án skorpulifrar sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1b

	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir í 8 vikur 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. Reiknuð með nálgun normaldreifingar á tvíkostadreifingunni

b. 1 sjúklingur hætti vegna skorts á meðferðarhæðni

c. Bakslag hjá 2/15 sjúklingum (staðfest HCV RNA ≥ 15 a.e./ml eftir meðferð, fyrir eða í SVR12 bilinu hjá einstaklingum með HCV RNA < 15 a.e./ml við síðustu athugun með a.m.k. 51 dag í meðferð).

Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu áður fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini

SAPPHIRE-II – arfgerð 1, hjá þeim sem áður höfðu fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini

SAPPHIRE-II var fjölþjóða slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind, samanburðarrannsókn, gerð hjá 394 einstaklingum með langvinna lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1 án skorpulifrar sem ekki höfðu áður fengið meðferð og sem ekki náðu SVR með fyrri meðferð með pegIFN/RBV. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ásamt ribavirini voru gefin í 12 vikna meðferð. Einstaklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhóp fengu lyfleysu í 12 vikna meðferð en eftir hana fengu þeir Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ásamt ribavirini í 12 vikur.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=394) var 54 ár (á bilinu: 19 til 71); 49,0% sýndu enga svörun við fyrri pegIFN/RBV; 21,8% sýndu svörun að hluta við fyrri pegIFN/RBV; og 29,2% fengu bakslag við fyrri pegIFN/RBV; 57,6% voru karlkyns; 8,1% voru af svörtum kynstofni; 19,8% voru með líkamsþyngdarstuðul a.m.k. 30 kg/m²; 20,6% voru með sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 89,6% voru með IL28B arfgerð sem var ekki CC; 87,1% voru með HCV RNA grunnildi a.m.k. 800.000 a.e./ml; 17,8% voru með bandsvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 14,5% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3); 58,4% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a; 41,4% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b.

Tafla 11 sýnir SVR12 tíðni fyrir einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1 sem höfðu áður fengið meðferð og sem fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með ribavirini í 12 vikur í SAPPHERE-II.

Tafla 11. SVR12 fyrir einstaklinga í SAPPHERE-II sem áður höfðu fengið peginterferon+ribavirin-meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1

Meðferðarárangur	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir í 12 vikur		
	n/N	%	95% CI
Heildar SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV arfgerð 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Fyrri pegIFN/RBV núllsvörun	83/87	95,4	91,0; 99,8
Fyrri pegIFN/RBV hlutasvörun	36/36	100	100,0; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV bakslag	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV arfgerð 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Fyrri pegIFN/RBV núllsvörun	56/59	94,9	89,3; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV hlutasvörun	28/28	100	100,0; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV fyrri bakslög	35/36	97,2	91,9; 100,0
Árangur einstaklinga án SVR12			
VF á meðferð	0/297	0	
Bakslag	7/293	2,4	
Annað	4/297	1,3	

Engir einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1b urðu fyrir veirufræðilegum meðferðarbresti en 2 einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1b fékk bakslag.

PEARL-II – arfgerð 1b, sem hafa áður fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini

PEARL-II var fjölþjóða slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind, opin rannsókn, gerð hjá 179 fullorðnum einstaklingum með langvinna lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1b án skorpulifrar sem ekki náðu SVR með fyrri meðferð með pegIFN/RBV. Einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, með eða án ribavirins, í 12 vikna meðferð.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=179) var 57 ár (á bilinu: 26 til 70); 35,2% sýndu enga svörun við fyrri pegIFN/RBV; 28,5% sýndu hlutasvörun við fyrri pegIFN/RBV; og 36,3% fengu bakslag við fyrri pegIFN/RBV; 54,2% voru karlkyns; 3,9% voru af svörtum kynstofni; 21,8% voru með líkamsþyngdarstuðul a.m.k. 30 kg/m²; 12,8% voru með sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 90,5% voru með IL28B arfgerð sem var ekki CC; 87,7% voru með HCV RNA við grunnildi a.m.k.

800.000 a.e./ml; 17,9% voru með bandsvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 14,0% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3).

Tafla 12 sýnir SVR12 tíðni fyrir einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1b sem áður höfðu fengið meðferð og fengu Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, með eða án ribavirins í 12 vikur í PEARL II. Í rannsókninni með Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonaviri, án ribavirins, varð SVR12 tíðnin svipuð (100%) samanborið við Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með ribavirini (97,7%).

Tafla 12. SVR12 fyrir einstaklinga í PEARL II sem höfðu áður fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini og voru með sýkingu af arfgerð 1b

Meðferðarárangur	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir í 12 vikur					
	Með RBV			Án RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Heildar SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV með engri svörun	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV með hlutasvörun	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV með bakslagi	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Árangur fyrir einstaklinga án SVR12						
VF á meðferð	0/88	0		0/91	0	
Bakslag	0/88	0		0/91	0	
Annað	2/88	2,3		0/91	0	

Klínískar rannsóknir hjá einstaklingum með væga skorpulifur

TURQUOISE-II – arfgerð 1, án þess að hafa áður fengið meðferð eða eftir að hafa fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini, með væga skorpulifur

TURQUOISE -II var fjölþjóða slembiröðuð, fjölsetra, opin rannsókn, gerð hjá 380 einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1 með væga skorpulifur (Child-Pugh A), sem annaðhvort höfðu ekki fengið meðferð áður, eða sem ekki náðu SVR með fyrri meðferð með pegIFN/RBV. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, með ribavirini var gefið ýmist í 12 eða 24 vikna meðferð.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=380) var 58 ár (á bilinu: 21 til 71); 42,1% höfðu ekki fengið meðferð áður; 36,1% sýndu enga svörun við fyrra pegIFN/RBV; 8,2% sýndu hlutasvörun við fyrra pegIFN/RBV og 13,7% fengu bakslag við fyrra pegIFN/RBV; 70,3% voru karlkyns; 3,2% voru af svörtum kynstofni; 28,4% voru með líkamsþyngdarstuðul a.m.k. 30 kg/m²; 14,7% voru með blóðflagnatalningu undir 90 x 10⁹/l; 49,7% voru með albumin undir 40 g/l; 86,1% voru með HCV RNA við grunnildi a.m.k. 800.000 a.e./ml; 81,8% voru með IL28B arfgerð sem var ekki CC; 24,7% voru með sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 68,7% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a. 31,3% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b.

Tafla 13 sýnir SVR12 tíðni einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1 með væga skorpulifur sem ekki höfðu áður fengið meðferð eða fengið áður meðferð með pegIFN/RBV.

Tafla 13. SVR12 fyrir einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1 með væga skorpulifur og sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða áður fengið meðferð með pegIFN/RBV

Meðferðarárangur	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, með RBV					
	12 vikur			24 vikur		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Heildar SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV arfgerð 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Án meðferðarreynslu	59/64	92,2		53/56	94,6	
Fyrri pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
núllsvörun						
Fyrri pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
hlutasvörun						
Fyrri pegIFN/RBV fyrir	14/15	93,3		13/13	100	
bakslög						
HCV arfgerð 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Án meðferðarreynslu	22/22	100		18/18	100	
Fyrri pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
núllsvörun						
Fyrri pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
hlutasvörun						
Fyrri pegIFN/RBV fyrir	14/14	100		10/10	100	
bakslög						
Árangur einstaklinga án SVR12						
VF á meðferð	1/208	0,5		3/172	1,7	
Bakslag	12/203	5,9		1/164	0,6	
Annað	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5% öryggisbil eru notuð fyrir megin verkunarendapunkta (heildar SVR12 tíðni); 95% öryggisbil eru notuð fyrir viðbótar verkunarendapunkta (SVR12 tíðni hjá einstaklingum sýktum af HCV af arfgerð 1a og 1b).

Tíðni bakslags sjúklinga með arfgerð 1a og skorpulifur eru sýnd í töflu 14 eftir rannsóknastofugildum í upphafi.

Tafla 14. TURQUOISE-II: Tíðni bakslags eftir rannsóknastofugildum í upphafi eftir 12 og 24 vikna meðferð hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1a og væga skorpulifur

	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með RBV 12-vikna armur	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir með RBV 24-vikna armur
Fjöldi þeirra sem svara meðferð við lok meðferðar	135	113
AFP* < 20 ng/ml, blóðflögur $\geq 90 \times 10^9/l$ OG albúmín ≥ 35 g/l fyrir meðferð		
Já (fyrir allar þrjár breyturnar hér að ofan)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nei (fyrir eitthverja breytuna hér að ofan)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfa fetoprótein í sermi		

Hjá sjúklingum með öll þrjú rannsóknastofugildin hagstæð í upphafi (AFP < 20 ng/ml, blóðflögur $\geq 90 \times 10^9/l$, og albúmín ≥ 35 g/l) var tíðni bakslags svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 12 eða 24 vikur.

TURQUOISE III: Klínísk rannsókn á einstaklingum sýktum með GT1b með skorpulifur án RBV

TURQUOISE III er opin, fjölsetra rannsókn af stigi 3b með einum armi sem lagði mat á verkun og öryggi Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs (án ribavirins) sem gefið var í 12 vikur fullorðnum einstaklingum með væga skorpulifur sem voru HCV GT1b-sýktir, án meðferðarreynslu og með fyrri reynslu meðferðar með pegIFN/RBV.

60 sjúklingar voru valdir af handahófi og fengu meðferð, og 60/60 (100%) náðu SVR12. Helstu einkenni eru sýnd hér fyrir neðan.

Tafla 15. Helstu lýðfræðilegu einkenni í TURQUOISE-III

Einkenni	N = 60
Aldur, miðgildi (bil) ára	60,5 (26-78)
Karlkyn, n (%)	37 (61)
IL28B Ekki-CC arfgerð, n (%)	50 (83)
Fyrri meðferð við HCV:	
Án meðferðarreynslu, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Upphafsgildi albumins, miðgildi g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Upphafsgildi blóðflagnatalningar, miðgildi ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Samantektargreining klínískra rannsókna

Ending svörunar

Í heildina voru 660 einstaklingar í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með HCV RNA niðurstöður fyrir bæði SVR12 og SVR24 tímapunkta. Meðal þeirra einstaklinga var jákvætt forspárgildi SVR12 á SVR24 99,8%.

Samantekt á greiningum verkunar

Í klínískum 3.stigs rannsóknum fengu 1.075 einstaklingar (þ.m.t. 181 með væga skorpulifur) ráðlagða meðferð (sjá kafla 4.2). Tafla 16 sýnir SVR tíðni fyrir þessa einstaklinga.

Hjá einstaklingum sem fengu ráðlagða meðferð voru 97% með SVR í heildina (þar á meðal voru 181 einstaklingar með væga skorpulifur með 97% SVR), jafnframt því að 0,5% fengu fyrstu einkenni af veirufræðilegu ónæmi og 1,2% fengu bakslag eftir meðferð.

Tafla 16. SVR12 tíðni fyrir ráðlagða meðferð eftir sjúklingahópum

Lengd meðferðar	HCV arfgerð 1b Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV arfgerð 1a Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með RBV	
	Án skorpulifrar	Með væga skorpulifur	Án skorpulifrar	Með væga skorpulifur
	12 vikur	12 vikur	12 vikur	24 vikur *
Höfðu ekki fengið meðferð áður	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Höfðu áður fengið meðferð með pegINF + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)*
Höfðu áður fengið bakslag	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Höfðu áður svarað að hluta til	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Höfðu ekki sýnt svörun áður	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
Annað - engin svörun við pegINF/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
ALLS	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Annað - engin svörun við pegINF/RBV felur í sér minni skráningu á að svörun er engin, bakslag/veirufraðilegt ónæmi eða engin svörun við pegINF/RBV af öðrum ástæðum.

Áhrif skammtaáðlögunar ribavirins á SVR líkur

Í klínískum 3.stigs rannsóknum þurftu 91,5% einstaklinga ekki skammtaáðlögun ribavirins meðan á meðferð stóð. Hjá 8,5% einstaklinga þar sem skammtar ribavirins voru aðlagðir meðan á meðferð stóð var SVR tíðnin (98,5%) sambærileg og hjá einstaklingum þar sem upphaflegum ribavirin-skammti var viðhaldið alla meðferðina.

Klínískar rannsóknir hjá einstaklingum með HCV arfgerð 1/HIV-1 sýkingu

Í opinni, klínískri rannsókn (TURQUOISE-I) var öryggi og verkun 12 eða 24 vikna meðferðar með Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri auk ribavirins metin hjá 63 einstaklingum langvinna lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1 og samtímis með HIV-1 sýkingu. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagða skammta hjá sjúklingum sem samtímis eru með HCV/HIV-1 sýkingu. Þátttakendur fylgdu stöðugri veiruhemlandi HIV-1-meðferðaráætlun (ART) sem fól í sér ritonavir-örvað atazanavir eða raltegravir með stuðningi tenofovirs auk emtricitabins eða lamivudins.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 63) var 51 ár (á bilinu: 31 til 69); 24% voru af svörtum kynstofni; 81% einstaklinga voru með IL28B arfgerð sem var ekki CC; 19% einstaklinga voru með væga skorpulifur; 67% einstaklinga höfðu ekki áður fengið meðferð við HCV; 33% höfðu ekki svarað fyrri meðferð með pegINF/RBV; 89% einstaklinga höfðu HCV sýkingu af arfgerð 1a.

Tafla 17 sýnir tíðni SVR12 hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 og einnig HIV-1 sýkingu í TURQUOISE-I.

Table 17. SVR12 fyrir einstaklinga í TURQUOISE-I, einnig með HIV 1 sýkingu

Endapunktur	Armur A 12 vikur N = 31	Armur B 24 vikur N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
Niðurstaða einstaklinga sem náðu ekki SVR12		
Veirufraðilegur meðferðarrestur	0	1
Bakslag eftir meðferð	1	2 ^a
Annað	1	0

- a. Þessi veirufraðilegi meðferðarrestur virðist hafa orðið vegna endursýkingar, byggt á greiningu við upphaf og sýnum frá veirufraðilegum bresti.

Í TURQUOISE-I var hlutfall SVR12 hjá einstaklingum með bæði HCV og HIV-1 sýkingu í samræmi við hlutfall SVR12 í 3. stigs rannsóknum hjá einstaklingum einungis með HCV sýkingu. 7 af 7 einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1b og 51 af 56 einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1a voru með SVR12. Fimm af 6 einstaklingum með væga skorpulífur í hvorum armi voru með SVR12.

Klínísk rannsókn hjá lifrarígræðsluþegum

Í CORAL-1 rannsókninni var lagt mat á öryggi og verkun Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs ásamt ribavirini hjá 34 lifrarígræðsluþegum með HCV sýkingu af arfgerð 1 þar sem við inntöku voru hið minnsta liðnir 12 mánuðir frá ígræðslu. Skammtur ribavirins var ákveðinn á einstaklingsgrundvelli af rannsókanda, en flestir sjúklinganna fengu 600 til 800 mg sem upphafsskammt og flestir sjúklinganna fengu einnig 600 til 800 mg á sólarhring við lok meðferðar.

34 einstaklingar (29 með HCV sýkingu af arfgerð 1a og 5 með HCV sýkingu af arfgerð 1b) sem ekki höfðu fengið meðferð við HCV sýkingu eftir ígræðslu og sem höfðu METAVIR fíbrínskor F2 eða minna tóku þátt. Þrjátíu og þrjár af 34 einstaklingum (97,1%) voru með SVR12 (96,6% hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1a og 100% hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1b). Einn einstaklingur með HCV sýkingu af arfgerð 1a fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Klínísk rannsókn hjá sjúklingum sem fá langtímaópióíða uppbótarmeðferð

Í 2. stigs opinni, fjölsetra rannsókn með einum armi fengu 38 einstaklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð eða fengið meðferð með pegINF/RBV, án skorpulifrar, með sýkingu af arfgerð 1 sem voru á stöðugum skammti af methadoni (N=19) eða buprenorphini, með eða án naloxons (N=19) 12 vikna meðferð með Exviera samhliða ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri og ribavirini. Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga var 51 ár (á bilinu: 26 til 64); 65,8% voru karlar og 5,3% voru af svörtum kynstofni. Flestir (86,8%) voru með HCV RNA gildi við grunnlínu a.m.k. 800.000 a.e./ml og flestir (84,2%) höfðu sýkingu af arfgerð 1a; 68,4% voru með IL28B arfgerð sem var ekki CC; 15,8% voru með bandvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 5,3% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3); og 94,7% höfðu ekki áður fengið HCV meðferð.

Alls voru 37 (97,4%) af 38 einstaklingum með SVR12. Enginn einstaklingur varð fyrir veirufraðilegum meðferðarrestri eða bakslagi.

RUBY-I: án þess að hafa áður fengið meðferð eða eftir að hafa fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini, með eða án skorpulifrar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi

Hönnun rannsóknar: fjölsetra, opin
Meðferð: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án ribavirins í 12 eða 24 vikur

Alvarleg skert nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdómur á lokastigi þar með langvinnur nýrnasjúkdómur stig 4 skilgreint sem áætlaður gaukulsíunarhraði $<30\text{-}15\text{ ml/mín.}/1,73\text{ m}^2$ eða langvinnur nýrnasjúkdómur stig 5 skilgreint sem $<15\text{ ml/mín.}/1,73\text{ m}^2$ eða þarfnast blóðskilunar. Meðhöndlaðir einstaklingar (N=68) höfðu miðgildi aldurs 58 ára (á bilinu: 32-77 ára); 83,8% voru karlkyns; 58,8% voru svartir; 73,5% einstaklinga voru smitaðir af lifrabólgu C arfgerð 1a; 75,0% höfðu IL28B arfgerð sem var ekki CC; 75,0 % voru með langvinnan nýrnasjúkdóm stig 5 og 69,1% voru í blóðskilun.

Sextíu og fjórir af 68 (94,1%) einstaklingum náðu SVR12. Einn einstaklingur varð fyrir bakslagi eftir meðferðarlok í viku 4, Tveir einstaklingar hættu snemma á rannsóknarlyfi og einn einstakling vantaði SVR12 gögn.

Sjá einnig kafla 4.8 til umfjöllunar um öryggisupplýsingar fyrir RUBY-I.

Í annarri opinni fasa 3b rannsókn sem mat 12 vikna meðferð með ombitasvir/paritaprevir/ritonaviri með eða án Exviera og án ribavirins hjá einstaklingum án skorpulifrar, án þess að hafa áður fengið meðferð arfgerð 1a og argerð 4 með langvinnan nýrnasjúkdóm stig 4 eða 5 (Ruby II), var SVR12 hlutfallið 94,4% (17/18), engir einstaklingar upplifðu veirufræðilegan brest eða bakslag.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Exviera og ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á langvinnri lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf samsetningarinnar Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og hjá einstaklingum með langvinna lifrabólgu C. Tafla 18 sýnir meðaltals C_{\max} og AUC fyrir Exviera 250 mg tvisvar á sólarhring með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri 25 mg/150 mg/100 mg einu sinni á sólarhring eftir endurtekna skammta með mat hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Tafla 18. Miðhlutfallstala C_{\max} , AUC fyrir endurtekna skammta af Exviera 250 mg tvisvar á sólarhring og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg einu sinni á sólarhring með mat hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum

	C_{\max} (ng/ml) (CV%)	AUC (ng*klst./ml) (CV%)
Dasabuvir	1.030 (31)	6.840

Frásog

Frásog dasabuvirs eftir inntöku var að meðaltali t_{\max} u.þ.b. 4 til 5 klst. Útsetning fyrir dasabuviri jókst í réttu hlutfalli við skammta og uppsöfnun er í lágmarki. Jafnvægi lyfjahvarfa fyrir dasabuvir þegar það er gefið samhliða ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri næst eftir u.þ.b. 12 daga skömmun.

Áhrif fæðu

Dasabuvir skal taka með mat. Í öllum klínísku rannsóknum var fæðu neytt eftir gjöf dasabuvirs.

Fæða jók útsetningu (AUC) fyrir dasabuviri um 30% miðað við fastandi ástand. Aukning á útsetningu var svipuð óháð fæðutegund (t.d. fiturík fæða samanborið við í meðallagi feita) eða hitaeiningainnihaldi (u.þ.b. 600 hitaeiningar samanborið við u.þ.b. 1.000 hitaeiningar). Taka skal Exviera með mat óháð fitu eða hitaeiningainnihaldi til að hámarka frásög.

Dreifing

Dasabuvir er mikið bundið plasmapróteinum. Próteinbinding í plasma breytist ekki svo máli skipti hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hlutfall blóð- og plasmabéttni hjá mönnum var á bilinu 0,5 til 0,7 sem gefur til kynna að dasabuvir dreifist fremur í plasmahluta heilblóðs. Dasabuvir var meira en 99,5% bundið plasmapróteinum manna og M1, aðal umbrotsefni dasabuvirs var 94,5% bundið á þéttibilinu 0,05 til 5 míkróg/ml. Við jafnvægi var hlutfall útsetning M1 gagnvart dasabuviri 0,6. Að teknu tilliti til próteinbindingar M1 og áhrifa *in vitro* á á HCV af arfgerð 1, er búist við að verkunin sé svipuð og hjá dasabuviri. Auk þess er M1 hvarfefni lifrarfrumu-upptöku OATP og OCT1 flutningskerfa og því getur þéttni lifrarfrumna og þannig framlag til verkunar verið meiri en dasabuvirs.

Umbrot

Dasabuvir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2C8 en í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A. Aðalhluti (um 60%) lyfjatengdrar geislavirkni í plasma eftir 400 mg skammt af ¹⁴C-dasabuviri var óbreytt dasabuvir. Sjö umbrotsefni greindust í plasma. Mest var af umbrotsefninu M1 í plasma, sem var 21% geislavirkinnar (AUC) í blóðrás eftir stakan skammt; það myndast aðallega við oxunarumbrot vegna CYP2C8.

Brotthvarf

Eftir gjöf dasabuvirs með ombitasviri/partipreviri/ritonaviri var meðalhelmingunartími dasabuvirs í plasma u.þ.b. 6 klst. Eftir 400 mg skammt af ¹⁴C-dasabuviri, skiluðu u.þ.b. 94,4% af geislavirkninni sér í hægðum en með takmarkaðri geislavirkni (u.þ.b. 2%) í þvagi. Af heildarskammti greindist 26,2% af óbreyttu dasabuviri og 31,5% af M1 í saur. Úthreinsun M1 verður aðallega með beinum útskilnaði með galli fyrir tilstuðlan UGT-miðlaðrar glúkúróníðtengingar og að litlu leyti oxunarumbrota.

Dasabuvir er ekki hemill á anjóna flutningsprótein (OAT1) *in vivo* og ekki er búist við að það sé hemill á lífræn katjóna flutningsprótein (OCT2), lífræn anjóna flutningsprótein (OAT3) eða fjöllyfja og úthreinsunarprótein eiturefna (MATE1 og MATE2K) við klínískt viðeigandi þéttni; því hefur Exviera ekki áhrif á lyf sem flutt eru með þessum próteinum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Samkvæmt upplýsingum frá lyfjahvarfagreiningu þýðis úr 3. stigs klínískum rannsóknum myndi 10 ára hækkun eða lækkun í aldri frá 54 árum (miðgildi aldurs í 3. stigs rannsóknum) leiða til <10% breytingar í útsetningu fyrir dasabuviri. Engar upplýsingar um lyfjahvörf eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum >75 ára.

Kyn og líkamsþyngd

Samkvæmt upplýsingum frá lyfjahvarfagreiningu þýðis úr 3. stigs klínískum rannsóknum hefðu kvenkyns sjúklingar u.þ.b. 14 til 30% meiri útsetningu fyrir dasabuviri en karlkyns sjúklingar. Breyting í líkamsþyngd um 10 kg frá 76 kg (miðgildi þyngdar í 3. stigs rannsóknum) myndi leiða til <10% breytingar í útsetningu fyrir dasabuviri.

Kynþáttur eða uppruni

Samkvæmt upplýsingum frá lyfjahvarfagreiningu þýðis úr 3. stigs klínískum rannsóknum var útsetning fyrir dasabuviri 29% til 39% meiri hjá asískum einstaklingum en hjá einstaklingum sem voru ekki asískir.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf samsetningarinnar ombitasvirs 25 mg, paritaprevirs 150 mg og ritonavirs 100 mg, með dasabuviri 400 mg, voru metin hjá einstaklingum með væga (CrCl: 60 til 89 ml/mín), í meðallagi alvarlega (CrCl: 30 til 59 ml/mín) og alvarlega (CrCl: 15 til 29 ml/mín) skerta nýrnastarfsemi, miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hjá einstaklingum með væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi voru meðaltals AUC-gildin 21% hærri, 37% hærri og 50% hærri, í þeirri röð. AUC-gildin fyrir dasabuvir M1 voru 6% lægri, 10% lægri og 13% lægri, í þeirri röð.

Breytingar í útsetningu fyrir dasabuviri hjá einstaklingum með væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eru ekki taldar vera klínískt marktækar. Takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi benda ekki til klínískt marktækra breytinga í útsetningu í þessum sjúklingahópi. Ekki þarf skammtaaðlögun fyrir Exviera hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi í skilun

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf dasabuvirs 400 mg samhliða ombitasviri 25 mg, paritpreviri 200 mg og ritonaviri 100 mg voru metin hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh A), í meðallagi alvarlega (Child-Pugh B) og alvarlega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi, miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi voru AUC-gildin 17% hærri, 16% lægri og 325% hærri, í þeirri röð. AUC-gildin fyrir M1, umbrotsefni dasabuvirs, voru óbreytt, 57% lægri og 77% hærri, í þeirri röð. Plasmapróteinbinding dasabuvirs og umbrotsefnisins M1 voru ekki öðruvísi svo máli skipti hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við eðlilegan samanburðarhóp (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Börn

Lyfjahlvörf Exviera ásamt ombitasviri/partipreviri/ritonaviri hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dasabuvir hafði ekki eiturverkandi áhrif á erfðaeefni í lotugreiningum *in vitro* og *in vivo*, þ.m.t. eru stökkbreytingar baktería, litningabreytingar þegar notast var við eítillfrumur einangraðar úr blóði hjá mönnum og smákjarnagreiningu í rottum *in vivo*.

Dasabuvir var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða víxlgenarannsókn á músum með stærsta skammti sem prófaður var (2 g/kg/sólarhring) sem varð til þess að AUC útsetning fyrir dasabuviri var u.þ.b. 19-falt hærri en hjá mönnum við ráðlagðan skammt; 500 mg (250 mg tvisvar sinnum á sólarhring).

Dasabuvir reyndist ekki heldur krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn á rottum með stærsta skammti sem prófaður var (800 mg/kg/sólarhring), sem varð til þess að útsetning fyrir dasabuviri var u.þ.b. 19-falt hærri en hjá mönnum við 500 mg.

Dasabuvir hafði engin áhrif á lífvænleika fósturs eða fósturvísis eða á frjósemi þegar slíkt var metið hjá nagdýrum og reyndist ekki valda vansköpun hjá tveimur tegundum. Ekki var greint frá neinum aukaverkunum tengdum hegðun, æxlun eða þroska afkvæma. Hæsti skammtur dasabuvirs sem

prófaður var samsvarar 16 til 24-faldri útsetningu (hjá rottum) eða 6-faldri (hjá kanínum) útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan hámarksskammt.

Dasabuvir var ráðandi þáttur sem greindist í mjólk hjá mjólkandi rottum án þess að það hefði áhrif á unga sem voru á spena. Helmingunartími brotthvarfs í rottumjólk var aðeins styttri en í plasma. AUC var u.þ.b. 2-falt hærra en í plasma. Þar sem dasabuvir er BCRP hvarfefni getur dreifing til mjólkur breyst ef flutningsprótein er hamlað eða örvað vegna samhliðanotkunar annarra lyfja. Afleidd efni dasabuvirs fóru í litlum mæli yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi (E460(i))

Laktósaeinhýdrat

Kopóvídón

Natríum kroscarmellósi

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Magnesíum stearat (E470b)

Filmuhúð:

Pólývínýlalkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Pólýetýlenglýkól 3350

Talkúm (E553b)

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Exviera filmuhúðaðar töflur eru í PVC/PE/PCTFE álþynnupakkningum.

56 töflur (fjölpakkning sem inniheldur 4 innri öskjur með 14 töflum hver).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/983/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. janúar 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ÞÝSKALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist Exviera verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir annan ársfjórðung 2021	Q2 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja, fjölpakkning sem inniheldur 56 (4 pakka með 14) filmuhúðaðar töflur – þ.m.t. „blue box“ áletrun

1. HEITI LYFS

Exviera 250 mg filmuhúðaðar töflur
dasabuvir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af dasabuviri (sem natríum einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 56 (4 pakkningar með 14) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Takið **eina** töflu að morgni.
Takið **eina** töflu að kvöldi.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARUÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/983/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

exviera

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Innri askja, fjölpakkning sem inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur – án „blue box“ áletrunar

1. HEITI LYFS

Exviera 250 mg filmuhúðaðar töflur
dasabuvir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af dasabuvir (sem natríum einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur.
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Takið **eina** töflu að morgni.
Takið **eina** töflu að kvöldi.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/983/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

exviera

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Exviera 250 mg töflur
dasabuvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Exviera 250 mg filmuhúðaðar töflur dasabuvir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða. jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Exviera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Exviera
3. Hvernig nota á Exviera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Exviera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Exviera og við hverju það er notað

Exviera er veirueyðandi lyf sem notað er til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (smitsjúkdómur sem hefur áhrif á lifur af völdum lifrabólgu C veiru) hjá fullorðnum. Það inniheldur virka efnið dasabuvir.

Exviera kemur í veg fyrir að lifrabólgu C veiran fjölgi sér og sýki nýjar frumur og fjarlægir þannig veiruna úr blóðinu yfir nokkurt tímabil.

Exviera töflur verka ekki einar sér. Þær eru ávallt teknar með öðrum veiruhamlandi lyfjum sem innihalda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vera má að sumir sjúklingar taki einnig veiruhamlandi lyf sem nefnist ribavirin. Læknirinn segir fyrir um hver þessara lyfja eigi að taka með Exviera.

Nauðsynlegt er að lesa líka fylgiseðlana fyrir hin veiruhamlandi lyfin sem tekin eru með Exviera. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfin.

2. Áður en byrjað er að nota Exviera

Ekki má nota Exviera:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dasabuviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með í meðallagi alvarleg til alvarleg vandamál tengd lifur önnur en lifrabólgu C.
- ef þú tekur einhver af lyfjunum í eftirfarandi töflu, því að alvarleg eða lífshættuleg áhrif geta komið fram þegar Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir eru tekin með einhverju þessara lyfja. Lyfin geta haft áhrif á hvernig Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir verka og Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir geta haft áhrif á hvernig hin lyfin verka.

Lyf sem ekki má taka með Exviera	
Lyf eða virkt efni	Tilgangur með lyfinu
Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital	Við flogaveiki
Efavirenz, etravirin, nevirapin	Við HIV sýkingu
Enzalutamid	Við krabbameini í blöðruhálskirtli
Lyf sem innihalda etínýlestradíól, sem er í flestum getnaðarvarnartöflum og getnaðarvarnarhringjum í leggöng	Til getnaðarvarna
Gemfibrozil	Til að lækka kólesteról og önnur fituefni í blóðinu
Mitotan	Við sumum æxlum í nýrnaheittum
Rifampicin	Við bakteríusýkingum
Jóhannesarjurt (hypericum perforatum)	Jurtalyf við kvíða og vægu þunglyndi. Lyfið er ekki lyfseðilsskylt.

Ekki taka Exviera ef eitthvað af ofanefndu á við þig. Ef þú ert ekki viss skaltu leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Exviera er tekið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Exviera er notað ef þú:

- ert með lifrarsjúkdóm annan en lifrabólgu C.
- ert með, eða hefur verið með, lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækurinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Láttu læknum vita ef fram koma eftirfarandi einkenni meðan á notkun Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs stendur. Þetta geta verið merki um versnandi vandamál í lifur:

- Ógleði, uppköst eða lystarleysi.
- Gulnun húðar eða augna.
- Dekkra þvag en venjulega.
- Ringlun.
- Vökvasöfnun í kviðarholi/aukið kviðarummál

Ef eitthvað af ofanefndu á við (eða þú ert ekki viss) skal leita til læknisins eða lyfjafræðings áður en Exviera er tekið.

Láttu læknum vita ef þú hefur sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóma. Þunglyndi, þar á meðal sjálfsvígshugsanir og hegðun, hefur verið tilkynnt hjá sumum sjúklingum sem taka þetta lyf, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóma eða hjá sjúklingum sem taka ribavirin með þessu lyfi. Þú eða umönnunaraðili þinn ættuð einnig að tilkynna læknum þínum tafarlaust um breytingar á hegðun eða skapi og öllum sjálfsvígshugsunum sem þú gætir haft.

Blóðprufur

Lækurinn lætur taka blóðprufu áður en meðferð með Exviera hefst, meðan á henni stendur og að henni lokinni. Það er gert til að lækurinn geti:

- ákveðið hvaða lyf beri að taka með Exviera og hve lengi.
- staðfest hvort meðferðin hafi gagnast og hvort lifrabólgu C veiran sé horfin.
- kannað aukaverkanir af Exviera eða öðrum veiruhamlandi lyfjum sem lækurinn hefur ávísað til að nota með Exviera (svo sem „ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri“ og „ribavirini“).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum eða unglungum yngri en 18 ára Exviera. Notkun Exviera hefur ekki enn verið rannsökuð hjá börnum og unglungum.

Notkun annarra lyfja samhliða Exviera

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það eru sum lyf sem **ekki má taka** með Exviera – sjá töfluna hér að framan „Lyf sem ekki má taka með Exviera“.

Látíð lækninn eða lyfjafræðing vita áður en notkun Exviera hefst ef notuð eru einhver af þeim lyfjum sem talin eru upp í töflunni hér að neðan. Vera má að læknirinn þurfi að breyta skammti þeirra lyfja. Látíð lækninn eða lyfjafræðing vita áður en notkun Exviera hefst ef einnig er notuð getnaðarvarnarlyf með hormónum. Sjá kaflann um getnaðarvarnir hér á eftir.

Lyf sem verður að láta lækninn vita um áður en byrjað er að taka Exviera	
Lyf eða virkt efni	Tilgangur með lyfinu
Alprazolam, diazepam	Við kvíða, kvíðakasti og svefnvanda
Ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Til að bæla ónæmiskerfið
Cyclobenzaprin, carisoprodol	Við vöðvakrömpum
Dabigatran	Til blóðþynningar
Deferasirox	Stuðlar að minna magni járns í blóðinu
Digoxin, amlodipin	Við hjartakvillum eða háum blóðþrýstingi
Furosemid	Við vökvasöfnun í líkamanum
Hydrocodon	Við verkjum
Imatinib	Til meðferðar á ákveðnum krabbameinum í blóði
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazole	Við sveppasýkingum
Levothyroxin	Við skjaldkirtilsvandamálum
Darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	Við HIV-sýkingu
Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	Við magasári og öðrum magavandamálum
Rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	Til lækunar kólesteróls í blóði
s-mephenytoin	Við flogaveiki
Teriflunomid	Við heila- og mænusiggi (MS)
Sulfasalazin	Til meðferðar og til að ná stjórn á þarmabólgu sjúkdómi eða til meðferðar við liðagigt
Warfarin og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar*	Til blóðþynningar

* Verið getur að læknirinn þurfi að taka blóðprufur oftar til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Ef eitthvað af ofanefndu á við (eða ef þú ert ekki viss), skal leita til læknisins eða lyfjafræðings áður en Exviera er tekið.

Meðganga og getnaðarvarnir

Áhrif Exviera á meðgöngu eru ekki þekkt. Exviera má ekki nota á meðgöngu eða af konum á barneignaraldri sem ekki nota virka getnaðarvörn.

- Þú eða maki þinn verðið að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Ekki má nota getnaðarvarnarlyf sem innihalda ethinýlestradíól samhliða Exviera. Ræddu við lækninn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Gæta þarf enn meiri varúðar ef Exviera er notað með ribavirini. Ribavirin getur orsakað alvarlega fæðingargalla. Ribavirin er lengi í líkamanum eftir að meðferð er hætt og því er nauðsynlegt að nota virka getnaðarvörn bæði meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að meðferð lýkur.

- Hætta er á fæðingargöllum þegar konur sem fá meðferð með ribavirini verða barnshafandi.
- Einnig er hætt á fæðingargöllum þegar kvenkyns makar karlkyns sjúklinga sem fá ribavirin verða barnshafandi.

- Lesið mjög vandlega kaflann um „getnaðarvarnir“ í fylgiseðlinum fyrir ribavirin. Mikilvægt er að bæði karlar og konur lesi upplýsingarnar.
- Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú eða maki þinn verður barnshafandi meðan á meðferð með Exviera og ribavirini stendur eða mánuðina á efir.

Brjóstagjöf

Ekki má hafa barn á brjósti samhliða meðferð með Exviera. Ekki er þekkt hvort virka efnið í Exviera (dasabuvir) berist í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Nokkrir sjúklingar hafa greint frá mikilli þreytu við notkun Exviera með öðrum lyfjum við lifrabólgu C sýkingunni. Akið hvorki né notið vélar ef slíkrar þreytu verður vart.

Exviera inniheldur laktósa

Ef lækinn hefur sagt að þú hafir óþol fyrir sumum sykurtegundum skal hafa samband við hann áður en þetta lyf er notað.

3. Hvernig nota á Exviera

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Exviera töflur verka ekki einar sér. Þær eru alltaf teknar með öðrum veiruhamlandi lyfjum, t.d. ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri. Vera má að lækinn gefi þér einnig veiruhamlandi lyf sem nefnist ribavirin.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring. Takið aðra töfluna að morgni og hina að kvöldi.

Hvernig nota á

- Takið töflurnar með mat. Gerð matar skiptir ekki máli.
- Gleypið töflurnar í heilu lagi.
- Ekki tyggja, mylja eða brjóta töflurnar því þær geta haft biturt bragð.

Hve lengi á að taka Exviera

Exviera skal taka í 8, 12 eða 24 vikur. Lækinn lætur vita hversu lengi meðferðin mun standa. Ekki hætta notkun Exviera nema lækinn mæli svo fyrir. Mjög mikilvægt er að ljúka við meðferðina. Þannig er mestur möguleiki á að lyfin vinni á lifrabólgu C veirusýkingunni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er fyrir slysi stærri skammtur en ráðlagður er skal hafa samband við lækni eða fara á næsta sjúkrahús tafarlaust. Hafid umbúðir lyfsins meðferðis til að auðvelda lýsingu á því sem hefur verið tekið.

Ef gleymist að taka Exviera

Mikilvægt er að gleyma ekki að taka skammt af lyfinu. Ef skammtur gleymist og það eru;

- **fleiri en 6 klst.** fram að næsta skammti skal taka skammtinn, sem gleymdist, með mat eins fljótt og kostur er.
- **færri en 6 klst.** fram að næsta skammti skal ekki taka skammtinn sem gleymdist, heldur taka næsta skammt eins og venjulega með mat.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Exviera og talaðu við lækinn eða fáðu læknishjálp strax ef eitthvað af eftirfarandi á sér stað:

Aukaverkanir þegar Exviera er tekið með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri með eða án ribavirins:

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, einkenni geta verið:
 - Öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar
 - Sundl eða svimi, sem getur verið vegna lágs blóðþrýstings
 - Þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi
 - Útbrot og kláði í húð

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum.

Aukaverkanir þegar Exviera er tekið með ombitasviri/paritapreviri/ritonaviri:

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Kláði

Mjög sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Þroti/bjúgmyndun í lögum húðar sem getur haft áhrif hvar sem er í líkamanum, þ.m.t. andliti, tungu eða hálsi og sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda (ofsabjúgur)

Aukaverkanir þegar Exviera og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs er tekið með ribavirini:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Mikil þreyta
- Ógleði
- Kláði
- Svefnvandamál (svefnleysi)
- Slappleiki eða þróttleysi.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna).

Mjög sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Þroti/bjúgmyndun í lögum húðar sem getur haft áhrif hvar sem er í líkamanum, þ.m.t. andliti, tungu eða hálsi og sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda (ofsabjúgur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)***. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Exviera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki má nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Exviera inniheldur

- Hver tafla inniheldur 250 mg af dasabuviri (sem natríum einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi (E460(i)), laktósaeynhýdrat, kopovidon, kroskarmellósanatríum, vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumstearat (E470b).
 - Filmuhúð töflu: Pólývínýlalkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), pólýetýlenglýkól 3350, talkúm (E553b), gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Exviera og pakkningastærðir

Exviera töflur eru drapplitaðar, ílangar, filmuhúðaðar töflur, 14,0 mm x 8,0 mm að stærð, merktar með „AV2“. Exviera töflur eru í þynnum með 2 töflum. Hver askja inniheldur 56 töflur (fjölpakkning sem inniheldur 4 innri öskjur með 14 töflum).

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse.
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.