

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

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

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Δοσολογία

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

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

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

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

Πληθυσμός ασθενών	Θεραπεία*	Διάρκεια
Γονότυπος 1b, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 εβδομάδες
Γονότυπος 1a, χωρίς κίρρωση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 εβδομάδες
Γονότυπος 1a, με αντιρροπούμενη κίρρωση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1)
* Σημείωση: Ακολουθείστε τις συστάσεις δοσολογίας για το γονότυπο 1a σε ασθενείς με άγνωστο υπότυπο γονότυπου 1 ή με λοίμωξη μικτού γονότυπου 1.		

*Παραληφθείσες δόσεις*

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

Ειδικοί πληθυσμοί

*HIV-1 συλλοίμωξη*

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

*Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος*

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

*Ηλικιωμένοι*

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

*Νεφρική δυσλειτουργία*

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

## Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Exviera σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Το Exviera δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Το Exviera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλέπε παράγραφο 5.2).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## Τρόπος χορήγησης

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

## 4.3 Αντενδείξεις

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

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

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

Ενζυμικοί επαγωγείς:

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

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

Αναστολέας του CYP2C8:

- γεμφιβροζίλη

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

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Γενικά

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

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

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

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

Για ασθενείς με κίρρωση:

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

##### Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)

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

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη (δηλαδή, τα περισσότερα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ή αντισυλληπτικοί κολπικοί δακτύλιοι) πρέπει να τα αλλάξουν με μια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., αντισυλληπτικά μόνο με προγεστερόνη ή μη ορμονικές μεθόδους) πριν από την έναρξη της θεραπείας Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

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

### Κύηση και ταυτόχρονη χρήση με ριμπαβιρίνη

Βλέπε επίσης παράγραφο 4.6.

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

### Δραστικότητα ανά γονότυπο

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

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

### Συγχορήγηση με άλλα άμεσης δράσης αντιικά κατά του HCV

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

### Επαναθεραπεία

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

### Χρήση με στατίνες

#### *Ροσουβαστατίνη*

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

#### *Πιταβαστατίνη και φλουβαστατίνη*

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

## Θεραπεία ασθενών με HIV συλλοίμωξη

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

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

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

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

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

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

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

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

## Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B

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

## Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## Λακτόζη

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

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

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

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

*Πιθανότητα για το Exviera να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*

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

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4*

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

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την οικογένεια των OATP*

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

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP*

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

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

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

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από γλυκουρονιδίωση*



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

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C19*

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

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9*

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

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6 ή το CYP1A2*

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

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς*

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

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

#### Πιθανότητα για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του dasabunivir

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλουν το CYP2C8*

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

#### *Ενζυμικοί επαγωγείς*

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

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

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

#### Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

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

#### Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

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

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

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

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

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

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

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

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Κλινικά Σχόλια
<b>ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ</b>						
Σουλφασαλαζίνη  Μηχανισμός: αναστολή του BCRP από τα paritaprevir, ritonavir και dasabunivir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται $\uparrow$ σουλφασαλαζίνη				Να επιδεικνύεται προσοχή όταν η σουλφασαλαζίνη συγχορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>						

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Διγοξίνη  0,5 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: αναστολή της P-gp από τα dasabuvir, paritaprevir και ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ διγοξίνη	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,11-1,21)	1,01 (0,97-1,05)	Παρόλο που δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη διγοξίνη, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ)</b>						
Σουλφαμεθοξάζολη, τριμεθοπρίμη  800/160 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: αύξηση της έκθεσης σε dasabuvir που πιθανόν οφείλεται στην αναστολή του CYP2C8 από τη τριμεθοπρίμη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ σουλφαμεθοξάζολη,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ τριμεθοπρίμη	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
<b>ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>						
Enzalutamide  Μιτοτάνη  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A από την enzalutamide ή τη μιτοτάνη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί.  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ιματινίμη  Μηχανισμός: αναστολή του BCRP από τα paritaprevir, ritonavir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ ιματινίμη				Συνιστώνται κλινική παρακολούθηση και χαμηλότερες δόσεις ιματινίμης.
<b>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ</b>						
Βαρφαρίνη  5 mg εφάπαξ δόση και λοιποί ανταγωνιστές της βιταμίνης K	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-βαρφαρίνη	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Παρόλο που δεν αναμένεται καμία μεταβολή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βαρφαρίνης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους
		↔ S-βαρφαρίνη	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)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Dabigatran etexilate  Μηχανισμός: αναστολή της δραστηριότητας της εντερικής P-gp από τα paritaprevir και ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ dabigatran etexilate				Το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του dabigatran etexilate στο πλάσμα. Χρησιμοποιήστε με προσοχή.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>						
Καρβαμαζεπίνη  200 mg άπαξ ημερησίως ακολουθούμενο από 200 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από την καρβαμαζεπίνη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ καρβαμαζεπίνη	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		↓ καρβαμαζεπίνη 10, 11-epoxide	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
Φαινοβαρβιτάλη  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από τη φαινοβαρβιτάλη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Φαινυτοΐνη  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από τη φαινυτοΐνη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
S-μεφαινυτοΐνη  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από τη ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ s- μεφαινυτοΐνη				Ενδέχεται να χρειασθεί κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης της s-μεφαινυτοΐνη.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ</b>						
Εσιταλοπράμη  10 mg εφάπαξ	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ εσιταλοπράμη	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
δόση		↑ S-Desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	εσιταλοπράμη.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Ντουλοξετίνη 60 mg εφάπαξ δόση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ ντουλοξετίνη	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ντουλοξετίνη.
		↔ 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)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>						
Κετοконаζόλη 400 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή των CYP3A4/P-gp από την κετοконаζόλη και το paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ κετοконаζόλη	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
<b>ΑΝΤΙΎΠΕΡΑΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ</b>						
Γεμφιβροζίλη 600 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: Η αύξηση της έκθεσης σε dasabuvir οφείλεται στην αναστολή του CYP2C8 και η αύξηση σε paritaprevir πιθανόν οφείλεται στην αναστολή της OATP1B1 από τη γεμφιβροζίλη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>						
Ριφαμπικίνη Μηχανισμός:	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
επαγωγή του CYP3A4/CYP2C8 από τη ριφαμπικίνη.	r	↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				4.3).
<b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΑΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΓΟΥΑΝΙΔΙΑ</b>						
Μετφορμίνη  500 mg εφάπαξ δόση	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ μετφορμίνη  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↓ paritaprevir	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)	NA  0,95 (0,84-1,07)  1,01 (0,98-1,04)  1,22 (1,13-1,31)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την μετφορμίνη όταν συγχωρηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>						
Αμλοδιπίνη  5 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ αμλοδιπίνη  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↓ paritaprevir	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)	NA  0,95 (0,89-1,01)  1,00 (0,97-1,04)  0,88 (0,80-0,95)	Μείωση της δόσης αμλοδιπίνης κατά 50% και παρακολούθηση των ασθενών για κλινικές επιδράσεις.
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>						
Αιθινυλοιστραδιόλη/ norgestimate  0,035/0,25 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: πιθανόν να οφείλεται σε αναστολή της UGT από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ αιθινυλοιστραδιόλη  Μεταβολίτες norgestimate:  ↑ νοργεστρέλη ↑ nor-elgestromine ↓ dasabuvir  ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	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)	Από στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Νοραιθινδρόνη  (χάπι προγεστερόνης μόνο)  0,35 mg άπαξ ημερησίως	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ νοραιθινδρόνη  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	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)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη νοραιθινδρόνη ή το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ</b>						
Φουροσεμίδα  20 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός:	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ φουροσεμίδα  ↔ dasabuvir	1,42 (1,17-1,72)  1,12 (0,96-1,31)	1,08 (1,00-1,17)  1,09 (0,96-1,23)	NA  1,06 (0,98-1,14)	Να γίνεται παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά αποτελέσματα, μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης της

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή της UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.		↔ ombitasvir	1,1,4 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	φουροσεμίδης έως 50%.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
<b>HCV ΑΝΤΙΪΚΑ</b>						
Σοφοσμπουβίρη  400 mg μια φορά ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή του BCRP και του P-gp από το paritaprevir, το ritonavir και το dasabuvir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ σοφοσμπουβίρη	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την σοφοσμπουβίρη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>						
St. John's Wort ( <i>hypericum perforatum</i> )  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από το St. John's Wort.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΝ</b>						
Για ένα γενικό σχόλιο σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με συλλοίμωξη HIV, συμπεριλαμβανομένης μιας συζήτησης για τα διάφορα αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, παρακαλείσθε να δείτε την παράγραφο 4.4 (Θεραπεία ασθενών με HIV συλλοίμωξη) στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Αταζαναβίρη  300 mg άπαξ ημερησίως (χορηγούμενα ταυτόχρονα)  Μηχανισμός: αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATPs από την αταζαναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ αταζαναβίρη	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Η συνιστώμενη δόση της αταζαναβίρης είναι 300 mg, χωρίς ριτοναβίρη, σε συνδυασμό με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Η αταζαναβίρη πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Η δόση ριτοναβίρης στο ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη  300/100 mg άπαξ ημερησίως  (χορηγούμενο το βράδυ)  Μηχανισμός: Η αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATP1B1/B3 και CYP3A από την αταζαναβίρη και αναστολή από επιπρόσθετη δόση ριτοναβίρης.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ αταζαναβίρη	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	ir/ritonavir θα προσδώσει φαρμακοκινητική ενίσχυση στην αταζαναβίρη.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.  Ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir αυξάνει τα επίπεδα της χολερυθρίνης, ιδιαίτερα όταν η ριμπαβίρη είναι μέρος του θεραπευτικού σχήματος για την ηπατίτιδα C, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Δαρουναβίρη  800 mg άπαξ ημερησίως (χορηγούμενο ταυτόχρονα)  Μηχανισμός: άγνωστος	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ δαρουναβίρη	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Η συνιστώμενη δόση της δαρουναβίρης είναι 800 mg άπαξ ημερησίως, χωρίς ριτοναβίρη, όταν χορηγείται την ίδια ώρα με το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (η δόση ριτοναβίρης στο ombitasvir/paritaprevir/ritonavir θα προσδώσει φαρμακοκινητική ενίσχυση στη δαρουναβίρη). Αυτό το σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί απουσία εκτεταμένης αντοχής σε αναστολείς πρωτεασών, PI (δηλαδή, έλλειψη μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντίσταση στη δαρουναβίρη, RAMs), βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Δαρουναβίρη / ριτοναβίρη  600/100 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: άγνωστος	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ δαρουναβίρη	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Αυτό το σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί απουσία εκτεταμένης αντοχής σε αναστολείς πρωτεασών, PI (δηλαδή, έλλειψη μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντίσταση στη δαρουναβίρη, RAMs), βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.
		↓ dasabuvir	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)	



Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Δαρουναβίρη / ριτοναβίρη  800/100 mg άπαξ ημερησίως  (χορηγούμενο το βράδυ)  Μηχανισμός: άγνωστος	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ δαρουναβίρη	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir δεν συνιστάται σε ασθενείς με εκτεταμένη αντοχή σε PI.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/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)	
Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη  400/100 mg δις ημερησίως <sup>1</sup>  Μηχανισμός: αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή του CYP3A/ μεταφορέων εκροής από τη λοπιναβίρη και την υψηλότερη δόση ριτοναβίρης.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ λοπιναβίρη	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Ο συνδυασμός λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δις ημερησίως ή 800/200 mg άπαξ ημερησίως αντενδείκνυται με dasabuvir και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir λόγω αύξησης στην εκθέση στο paritaprevir (βλέπε Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
<b>ΗΥ ΑΝΤΙΪΚΑ: ΜΗ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ</b>						
Ριλιβιρίνη <sup>2</sup>  25 mg άπαξ ημερησίως χορηγούμενα το πρωί, με τροφή  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A από τη ριτοναβίρη	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ριλιβιρίνη	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Η συγχορήγηση του Exviera και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριλιβιρίνη άπαξ ημερησίως πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς χωρίς γνωστή παράταση του διαστήματος QT, και χωρίς άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται ο συνδυασμός, πρέπει να εκτελείται τακτικός ΗΚΓ
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
						έλεγχος, βλέπε παράγραφο 4.4.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Εφαβιρένζη/ εμτρισιταβίνη/τεν οφοβίρη δισοπροξίλη  600/300/200 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: πιθανή ενζυμική αναστολή από την εφαβιρένζη.	Exviera + ombitasvir/parit aprevir/ritonavir	Η συγχορήγηση θεραπευτικών σχημάτων με βάση την εφαβιρένζη (ενζυμικός επαγωγέας) με paritaprevir/ριτοναβίρη + dasabuvir, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της ALT και, ως εκ τούτου, πρόωμη διακοπή της μελέτης.				Η συγχορήγηση με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαβιρένζη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Νεβιραπίνη Ετραβιρίνη	Exviera + ombitasvir/parit aprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ</b>						
Ντολουτεγκραβίρη  50 mg μια φορά ημερησίως  Μηχανισμός: πιθανώς λόγω της αναστολής του UGT1A1 από το paritaprevir, το dasabuvir και το ombitasvir και της αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritap revir/ritonavir	↑ ντολουτεγκρ αβίρη	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ντολουτεγκραβίρη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Ραλτεγκραβίρη  400 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή της UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/parit aprevir/ritonavir	↑ ραλτεγκραβί ρη	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη ή το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σε dasabuvir, paritaprevir και ombitasvir (με βάση τη σύγκριση με ιστορικά δεδομένα) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης.				
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΑΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ</b>						
Αβακαβίρη/  	Exviera + ombitasvir/parit	↔ αβακαβίρη	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
λαμβουδίνη  600/300 mg μια φορά ημερησίως	aprevir/ritonavir	↓ λαμβουδίνη	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	δόσης για την αβακαβίρη ή τη λαμβουδίνη όταν χορηγούνται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
Εμτρισταβίνη / τενοφοβίρη  200 mg άπαξ ημερησίως /300 mg άπαξ ημερησίως	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ εμτρισταβίνη	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την εμτρισταβίνη/τενοφοβίρη και το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ τενοφοβίρη	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>						
Ροσουβαστατίνη  5 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B από το paritaprevir και αναστολή της BCRP από τα dasabuvir paritaprevir, και ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ροσουβαστατίνη	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να είναι τα 5 mg (βλέπε παράγραφο 4.4)
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Πραβαστατίνη  10 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B1 από το paritaprevir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ πραβαστατίνη	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Μείωση της δόσης πραβαστατίνης κατά 50%.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
<p>Φλουβαστατίνη</p> <p>Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B/BCRP από το paritaprevir</p> <p>Πιταβαστατίνη</p> <p>Μηχανισμός: αναστολή της OATP1B από το paritaprevir</p>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:</p> <p>↑ φλουβαστατίνη</p> <p>↑ πιταβαστατίνη</p> <p>↔ dasabuvir</p> <p>↔ ombitasvir</p> <p>↔ paritaprevir</p>				<p>Η ταυτόχρονη χρήση με φλουβαστατίνη και πιταβαστατίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>Συνιστάται προσωρινή αναστολή της φλουβαστατίνης και πιταβαστατίνης για όσο διαρκεί η θεραπεία. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται θεραπεία με στατίνες, πιθανόν να χρειασθεί αλλαγή για χορήγηση μειωμένης δόσης πραβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης.</p> <p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p>
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>						
<p>Κυκλοσπορίνη</p> <p>30 mg άπαξ ημερησίως εφάπαξ δόση<sup>3</sup></p> <p>Μηχανισμός: Η επίδραση στην κυκλοσπορίνη οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη και η αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATP/BCRP/P-gp από την κυκλοσπορίνη.</p>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ κυκλοσπορίνη	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	<p>Κατά την έναρξη της συγχορήγησης με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, δώστε το ένα πέμπτο της συνολικής ημερήσιας δόσης της κυκλοσπορίνης άπαξ ημερησίως με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης και προσαρμογή της δόσης και/ή της συχνότητας χορήγησης της δόσης, όπως απαιτείται.</p> <p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p>
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	

Φαρμακευτικό προϊόν/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Τακρόλιμους  2 mg εφάπαξ δόση <sup>4</sup>  Μηχανισμός: Η επίδραση στο τακρόλιμους οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ τακρόλιμους	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Κατά την έναρξη της συγχορήγησης με dasabuvir και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, χορηγήστε 0,5 mg τακρόλιμους μία φορά κάθε εβδομάδα. Παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους και προσαρμογή της δόσης και/ή της συχνότητας χορήγησης της δόσης, όπως απαιτείται.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
<b>ΧΗΛΙΚΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΣΙΔΗΡΟΥ</b>						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ dasabuvir				Το deferasirox μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasabuvir και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ</b>						
Τεριφλουνομίδη	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ dasabuvir				Η τεριφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasabuvir και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>						
Μεθαδόνη  20-120 mg άπαξ ημερησίως <sup>5</sup>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-μεθαδόνη	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη μεθαδόνη και το Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-μεθαδόνη	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir και dasabuvir (με βάση τη σύγκριση διασταυρούμενης μελέτης)				

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

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

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.



## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

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

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

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

### Κύηση

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

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

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

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

## 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

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

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

### Συνοπτικός Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

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

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Εργαστηριακές ανωμαλίες*

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

**Πίνακας 4. Επιλεγμένες εργαστηριακές ανωμαλίες αναφαινόμενες από τη θεραπεία**

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

#### Αυξήσεις της ALT του ορού

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

#### Αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού

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

### Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος

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

### Ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη

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

### Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φάρμακου

*Διαταραχές του ήπατος:* Ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης, ηπατική ανεπάρκεια έχουν παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία με Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ριτοναβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότητα αυτών των γεγονότων είναι άγνωστη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά συστηματικής χορήγησης, αμέσως δρώντα αντιικά, κωδικός ATC: J05AX16

## Μηχανισμός δράσης

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

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

## Δραστικότητα σε κυτταρική καλλιέργεια και βιοχημικές μελέτες

Η EC<sub>50</sub> του dasabunivir έναντι του γονότυπου 1a-H77 και 1b-CON1 στελεχών σε δοκιμασίες κυτταρικής καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων ήταν 7,7 και 1,8 nM, αντίστοιχα. Η δραστικότητα του dasabunivir έναντι ρεπλικονίου εξασθένησε 12- έως 13- φορές παρουσία 40% ανθρώπινου πλάσματος. Η μέση EC<sub>50</sub> του dasabunivir έναντι ρεπλικονίων που περιέχουν NS5B από μία σειρά απομονωμένων στελεχών γονότυπου 1a και 1b σε δοκιμασίες καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων χωρίς προηγούμενη θεραπεία ήταν 0,77 nM (εύρος 0,4 έως 2,1 nM, n=11) και 0,46 nM (εύρος 0,2 έως 2 nM, n=10), αντίστοιχα. Σε βιοχημικές δοκιμασίες, το dasabunivir ανέστειλε μία σειρά πολυμερασών του γονότυπου 1a και 1b με μέση τιμή IC<sub>50</sub> των 4,2 nM (εύρος 2,2 έως 10,7 nM, n=7).

Οι τιμές EC<sub>50</sub> του μεταβολίτη M1 του dasabunivir έναντι του γονότυπου 1a-H77 και 1b-CON1 στελεχών σε δοκιμασίες κυτταρικής καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων ήταν 39 και 8 nM, αντίστοιχα, και η δραστικότητα του μεταβολίτη M1 εξασθένησε 3- έως 4-φορές παρουσία 40% ανθρώπινου πλάσματος. Το dasabunivir είχε μειωμένη δραστικότητα σε βιοχημικούς προσδιορισμούς εναντί των NS5B πολυμερασών από τους γονότυπους 2a, 2b, 3a και 4a του HCV (οι τιμές IC<sub>50</sub> κυμαίνονται από 900 nM έως >20 μM).

## Αντοχή

### *Σε κυτταρική καλλιέργεια*

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

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

### *Επίδραση των αρχικών υποκαταστάσεων / πολυμορφισμών HCV στην ανταπόκριση στη θεραπεία*

Διεξήχθη μία συγκεντρωτική ανάλυση των ατόμων με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με dasabunivir, ombitasvir και paritaprevir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες Φάσης

2b και 3 προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ των αρχικών NS3/4A, NS5A ή NS5B υποκαταστάσεων / πολυμορφισμών και της έκβασης της θεραπείας σε αυτά τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα.

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

#### *Σε κλινικές μελέτες*

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

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

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

a. Παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον 2 ασθενείς του ίδιου υπότυπου.

b. N = 66 για το στόχο NS5B.

c. Υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν σε συνδυασμό με άλλες υποκαταστάσεις προκαλούμενες από τη θεραπεία στην NS3 στη θέση R155 ή στη D168.

d. Παρατηρήθηκε σε συνδυασμό σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b.

e. Παρατηρήθηκε σε συνδυασμό στο 6% (4/67) των ασθενών.

Σημείωση: Οι ακόλουθες παραλλαγές επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων, αλλά δεν ήταν προκαλούμενες από τη

θεραπεία: NS3 παραλλαγές A156T στο γονότυπο 1a, και R155Q και D168H στο γονότυπο 1b, NS5A παραλλαγές Y93C/Y στο γονότυπο 1a, και L31F/V ή Y93H σε συνδυασμό με L28M, L31F/V

ή P58S στο γονότυπο 1b, και NS5B παραλλαγές Y448H στο γονότυπο 1a, και M414T και Y448H στο γονότυπο 1b.

#### Επιμονή των υποκαταστάσεων σχετιζόμενων με ανοχή

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

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

Η έλλειψη ανίχνευσης του ιού που περιέχει μία υποκατάσταση σχετιζόμενη με ανοχή δεν υποδεικνύει ότι ο ανθεκτικός ιός δεν είναι πλέον παρών σε κλινικά σημαντικά επίπεδα. Η μακροχρόνια κλινική επίπτωση της εμφάνισης ή επιμονής του ιού που περιέχει υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με ανοχή σε Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir επί της μελλοντικής θεραπείας είναι άγνωστη.



### Διασταυρούμενη ανοχή

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

Και στις επτά μελέτες, η δόση του Exviera ήταν 250 mg δις ημερησίως και η δόση του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ήταν 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως. Για τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν 1.000 mg ανά ημέρα για ασθενείς που ζύγισαν λιγότερο από 75 kg ή 1.200 mg ανά ημέρα για άτομα που ζύγισαν περισσότερο από ή ίσο με 75 kg.

Η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού θεραπείας HCV στις μελέτες Φάσης 3 και ορίστηκε ως μη μετρήσιμο ή μη ανιχνεύσιμο HCV RNA 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR12). Η διάρκεια της θεραπείας

ορίστηκε σε κάθε μελέτη και δεν ήταν καθοδηγούμενη από τα επίπεδα HCV RNA των ασθενών (αλγόριθμος καθοδηγούμενος από μη ανταπόκριση). Οι τιμές του HCV RNA στο πλάσμα μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία HCV COBAS TaqMan (έκδοση 2.0), για χρήση με το High Pure System. Η δοκιμασία είχε ένα κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 25 IU ανά mL.

*Κλινικές μελέτες σε ενήλικες χωρίς προηγούμενη θεραπεία*

SAPPHIRE-I-γονότυπος 1, χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Η SAPPHIRE-I ήταν μία τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε 631 ενήλικες χωρίς προηγούμενη θεραπεία με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C γονότυπου 1 χωρίς κίρρωση. Το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χορηγήθηκαν για 12 εβδομάδες θεραπείας σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες, μετά τις οποίες έλαβαν υπό ανοιχτής χορήγησης μελέτη Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 631) είχαν διάμεση ηλικία 52 έτη (εύρος: 18 έως 70 έτη), 54,5% ήταν άνδρες, 5,4% ήταν μαύροι, 16,2% είχαν δείκτη μάζας σώματος τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 15,2% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 69,3% είχαν γονότυπο IL28B μη-CC, 79,1% είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 15,4% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 8,7% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3), 67,7% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 32,3% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

Ο Πίνακας 7 δείχνει τα ποσοστά SVR12 για τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες στην SAPPHIRE-I.

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

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

- a. Επιβεβαιωμένο HCV  $\geq 25$  IU/ml μετά από HCV RNA  $<25$  IU/mL κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επιβεβαιωμένη αύξηση κατά 1 log<sub>10</sub> IU/mL του HCV RNA από το ναδίρ, ή HCV RNA επίμονα  $\geq 25$  IU/mL με τουλάχιστον 6 εβδομάδες θεραπείας.
- b. Το Άλλο περιλαμβάνει περιπτώσεις πρόωρης διακοπής φαρμάκου που δεν αποδίδονται σε ιολογική αποτυχία και τιμές του HCV RNA που λείπουν στο SVR12 παράθυρο.

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

PEARL-III-γονότυπος 1b, χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Η PEARL-III ήταν μία τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη σε 419 ενήλικες που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C γονότυπου 1b χωρίς κίρρωση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες θεραπείας.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 419) είχαν διάμεση ηλικία 50 έτη (εύρος: 19 έως 70 έτη), 45,8% ήταν άνδρες, 4,8% ήταν μαύροι, 16,5% είχαν δείκτη μάζας σώματος τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 9,3% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 79,0% είχαν γονότυπο IL28B μη-CC, 73,3% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 20,3% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 10,0% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

Ο Πίνακας 8 δείχνει τα ποσοστά SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b χωρίς προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες στην PEARL III. Σε αυτή τη μελέτη, το Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη είχαν παρόμοια ποσοστά SVR12 (100%), σε σύγκριση με το Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη (99,5%).

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

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

#### *PEARL-IV-γονότυπος 1a, χωρίς προηγούμενη θεραπεία*

Η PEARL-IV ήταν μία τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη σε 305 ενήλικες που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C γονότυπου 1a χωρίς κίρρωση. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:2 για να λάβουν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες θεραπείας.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 305) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 19 έως 70 έτη), 65,2% ήταν άνδρες, 11,8% ήταν μαύροι, 19,7% είχαν δείκτη μάζας σώματος τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 20,7% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 69,2% είχαν γονότυπο IL28B μη-CC, 86,6% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 18,4% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 17,7% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

Ο Πίνακας 9 δείχνει τα ποσοστά SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a χωρίς προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες στην PEARL IV. Το Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη δεν ήταν μη-κατώτερο του Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη.

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

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

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

*SAPPHIRE-II-γονότυπος 1, με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη*

Η SAPPHIRE-II ήταν μία τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε 394 ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C γονότυπου 1 χωρίς κίρρωση, οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV. Το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες θεραπείας. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες, μετά τις οποίες έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 394) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 19 έως 71 έτη), 49,0% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 21,8% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV και 29,2% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 57,6% ήταν άνδρες, 8,1% ήταν μαύροι, 19,8% είχαν δείκτη μάζας σώματος τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 20,6% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 89,6% είχαν γονότυπο IL28B μη-CC, 87,1% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 17,8% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 14,5% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3), 58,4% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 41,4% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

Ο Πίνακας 10 δείχνει τα ποσοστά SVR12 για τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες στην SAPPHIRE-II.

**Πίνακας 10. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη στην SAPPHIRE-II**

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

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

*PEARL-II-γονότυπος 1b, με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη*

Η PEARL-II ήταν μία τυχαίοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης μελέτη που διεξήχθη σε 179 ενήλικες με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C γονότυπου 1b χωρίς κίρρωση, οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες θεραπείας.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 179) είχαν διάμεση ηλικία 57 έτη (εύρος: 26 έως 70 έτη), 35,2% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 28,5% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV και 36,3% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 54,2% ήταν άνδρες, 3,9% ήταν μαύροι, 21,8% είχαν δείκτη μάζας σώματος τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 12,8% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 90,5% είχαν γονότυπο IL28B μη-CC, 87,7% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 17,9% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 14,0% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

Ο Πίνακας 11 δείχνει τα ποσοστά SVR12 για τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b με προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, για 12 εβδομάδες στην PEARL-II. Σε αυτή τη μελέτη, το Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir χωρίς ριμπαβιρίνη είχε παρόμοιο ποσοστό SVR12 (100%), σε σύγκριση με το Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη (96,6%).

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

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

*Κλινική μελέτη σε άτομα με αντιρροπούμενη κίρρωση*

*TURQUOISE-II-γονότυπος 1, ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη, με αντιρροπούμενη κίρρωση*

Η TURQUOISE-II ήταν μία τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης μελέτη που διεξήχθη σε 380 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A), οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, είτε δεν πέτυχαν SVR με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV. Το Exviera και το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, χορηγήθηκαν για 12 ή 24 εβδομάδες θεραπείας.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 380) είχαν διάμεση ηλικία 58 έτη (εύρος: 21 έως 71 έτη), 42,1% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 36,1% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 8,2% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 13,7% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 70,3% ήταν άνδρες, 3,2% ήταν μαύροι, 28,4% είχαν δείκτη μάζας σώματος τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 14,7% είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 90 × 10<sup>9</sup>/L, 49,7% είχαν λευκωματίνη λιγότερη από 40 g/L, 86,1% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 81,8% είχαν γονότυπο IL28B μη-CC, 24,7% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 68,7% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 31,3% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

Ο Πίνακας 12 δείχνει τα ποσοστά SVR12 για τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με αντιρροπούμενη κίρρωση οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV.

**Πίνακας 12. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, με αντιρροπούμενη κίρρωση, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV**

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

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

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

Τα ποσοστά υποτροπής σε GT1a κίρρωτικούς ασθενείς ανά τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

**Πίνακας 13. TURQUOISE II: ποσοστά υποτροπής ανά τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την έναρξη μετά από 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a και αντιρροπούμενη κίρρωση**

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

Σε ασθενείς με ευνοϊκές και τις τρεις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων (AFP <20 ng/mL, αρ.αιμοπεταλίων  $\geq 90 \times 10^9/L$ , και λευκωματίνη  $\geq 35$  g/L), τα ποσοστά υποτροπής ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 12 ή για 24 εβδομάδες.

**TURQUOISE-III: Κλινική Μελέτη GT1b-ασθενών με κίρρωση χωρίς RBV**

Η TURQUOISE-III είναι μια ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3b, η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (χωρίς ριμπαβιρίνη), χορηγούμενων για 12 εβδομάδες, σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HCV GT1b, πρωτοθεραπευόμενους και με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, που είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση.

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



**Πίνακας 14. Κύρια δημογραφικά στοιχεία στην TURQUOISE-III**

<b>Χαρακτηριστικά</b>	<b>N = 60</b>
Διάμεση ηλικία (εύρος) σε έτη	60,5 (26-78)
Άνδρες, n (%)	37 (61)
Γονότυπο IL28B μη CC, n (%)	50 (83)
Προηγούμενη θεραπεία για τον HCV:	
Πρωτοθεραπευόμενοι, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Λευκωματίνη κατά την έναρξη, διάμεση g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Αριθμός αιμοπεταλίων κατά την έναρξη, διάμεσος ( $\times 10^9/L$ )	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

#### Συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών

##### *Διάρκεια της ανταπόκρισης*

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

##### *Συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας*

Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, 1.075 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 181 με αντιρροπούμενη κίρρωση) έλαβαν το συνιστώμενο θεραπευτικό (βλέπε παράγραφο 4.2). Ο Πίνακας 15 δείχνει τα ποσοστά SVR για αυτούς τους ασθενείς.

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

**Πίνακας 15. Ποσοστά SVR για τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα ανά πληθυσμό ασθενών**

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

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

#### *Επίπτωση της προσαρμογής της δόσης ριμπαβιρίνης στην πιθανότητα SVR*

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

#### *Κλινική Μελέτη σε ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 / HIV-1 συλλοίμωξη*

Σε μία ανοιχτή κλινική μελέτη (TURQUOISE-I) αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα 12 ή 24 εβδομάδων θεραπείας με Exviera και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη σε 63 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 και συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό HIV 1. Βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις στους ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1. Οι ασθενείς έλαβαν μια σταθερή HIV-1 αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) που περιελάμβανε, ενισχυμένη με ριτοναβίρη, αταζαναβίρη ή ραλτεγκραβίρη, συγχρορηγούμενη με το σχήμα τενοφοβίρης με εμτρισιταβίνη ή λαμβουδίνη.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N=63) είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 31 έως 69 έτη), 24% των ασθενών ήταν μαύροι, 81% είχαν γονότυπο IL28B μη-CC, 19% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση, 67% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον HCV, 33% δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με regIFN / RBV, 89% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a.

Ο Πίνακας 16 δείχνει τα ποσοστά SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 και HIV-1 συλλοίμωξη στην TURQUOISE-I.

**Πίνακας 16. SVR12 για ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV στην TURQUOISE-I**

Καταληκτικό σημείο	Σκέλος Α 12 Εβδομάδες N = 31	Σκέλος Β 24 Εβδομάδες N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Έκβαση για ασθενείς χωρίς επίτευξη SVR12		
Υπό θεραπεία ιολογική αποτυχία	0	1
Μετά τη θεραπεία υποτροπή	1	2 <sup>a</sup>
Άλλο	1	0

a. Οι ιολογικές αυτές αποτυχίες μοιάζει να είναι αποτέλεσμα επαναλοίμωξης, σύμφωνα με αναλύσεις κατά την έναρξη της μελέτης αλλά και αναλύσεις δειγμάτων από τους αποτυχόντες ασθενείς.

Στη μελέτη TURQUOISE-I, τα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV/HIV-1 λοίμωξη ήταν σύμφωνα με τα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς μόνο με HCV λοίμωξη, σε κλινικές μελέτες φάσης 3. SVR12 πέτυχαν 7 από τα 7 άτομα με λοίμωξη γονότυπου 1b, και 51 από τα 56 άτομα με λοίμωξη γονότυπου 1a. SVR12 πέτυχαν 5 από τα 6 άτομα με αντιροπούμενη κίρρωση σε κάθε σκέλος.

#### *Κλινική Μελέτη σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος*

Στη μελέτη CORAL-1, μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Exviera και του ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες, σε 34 λήπτες ηπατικού μοσχεύματος με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η δοσολογία της ριμπαβιρίνης εξατομικεύθηκε κατά τη κρίση του ερευνητή, με τους περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν 600 έως 800 mg ως αρχική δόση, και τους περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν επίσης 600 έως 800 mg την ημέρα, στο τέλος της θεραπείας

Στη μελέτη εντάχθηκαν 34 ασθενείς (29 με HCV λοίμωξη γονότυπου 1a και 5 με HCV λοίμωξη γονότυπου 1b), οι οποίοι μετά την μεταμόσχευση δεν είχαν λάβει θεραπεία για την HCV λοίμωξη και είχαν βαθμολογία METAVIR για την ίνωση F2 ή λιγότερο. 33 από τους 34 ασθενείς (97,1%) πέτυχαν SVR12 (96,6% στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b). Ένας ασθενής με HCV λοίμωξη γονότυπου 1a παρουσίασε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

#### *Κλινική Μελέτη σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή*

Σε μια ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη φάσης 2, 38 μη κίρρωτικοί ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 που είτε δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, και λάμβαναν σταθερές δόσεις μεθαδόνης (N=19) ή βουπρενορφίνης με ή χωρίς ναλοξόνη (N=19) έλαβαν Exviera σε συνδυασμό με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς υπό θεραπεία είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 26 έως 64 έτη), 65,8% ήταν άνδρες και 5,3% ήταν μαύροι. Η πλειοψηφία (86,8%) είχε αρχικά επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL και η πλειοψηφία (84,2%) είχε λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 68,4% είχε γονότυπο IL28B μη-CC, 15,8% είχε πυλαία ίνωση (F2) και 5,3% είχε γεφυροποιό ίνωση (F3), και το 94,7% δεν είχε λάβει προηγούμενη HCV θεραπεία.

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συνδυασμού Exviera με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir έχουν αξιολογηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα και σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C. Ο Πίνακας 16 δείχνει τις μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC του Exviera 250 mg δις ημερησίως με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως μετά από πολλαπλές δόσεις με τροφή σε υγιείς εθελοντές.

**Πίνακας 17. Γεωμετρική μέση τιμή  $C_{max}$ , AUC πολλαπλών δόσεων του Exviera 250 mg δις ημερησίως και ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως με τροφή σε υγιείς εθελοντές**

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

### Απορρόφηση

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

### Επιδράσεις της τροφής

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

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

ακολουθούμενο από εφάπαξ δόση. Έχει σχηματιστεί μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού κυρίως από το CYP2C8.

### Αποβολή

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

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Φύλο ή σωματικό βάρος*

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

#### *Φυλή ή εθνικότητα*

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

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

## Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

## Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

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

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))

Λακτόζη μονοϋδρική

Κοποβιδόνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξείδιο (E551)  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης (E553b)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Exviera διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης από PVC/PE/PCTFE φύλλο αλουμινίου.  
56 δισκία (κουτί πολλαπλής συσκευασίας που περιέχει 4 εσωτερικά κουτιά των 14 δισκίων έκαστο).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd  
M Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/983/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

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

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
GERMANIA

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

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

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

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

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

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

### **• Υποχρέωση διεξαγωγής μετεγκριτικών μέτρων**

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
dasabuvir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

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

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ**

**ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/983/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

exviera

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
dasabuvir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd  
M Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/983/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

exviera



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

**ΦΥΛΛΟ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Exviera 250 mg δισκία  
dasabuvir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Exviera 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία dasabuvir

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

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

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

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

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

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

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

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Exviera

##### Μην πάρετε το Exviera:

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

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

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

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

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

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

- έχετε ηπατική νόσο άλλη εκτός της ηπατίτιδας C
- έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά

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

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

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

### **Εξετάσεις αίματος**

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

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

## Παιδιά και έφηβοι

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

## Άλλα φάρμακα και Exviera

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

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

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

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

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

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

## **Κύηση και αντισύλληψη**

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

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

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

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

## **Θηλασμός**

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

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

## **Το Exviera περιέχει λακτόζη**

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

## **3. Πώς να πάρετε το Exviera**

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

Τα δισκία Exviera δε δρουν από μόνα τους. Λαμβάνονται πάντα με άλλα αντιικά φάρμακα όπως το ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει επίσης ένα αντιικό φάρμακο που ονομάζεται "ριμπαβιρίνη".

## **Πόσο να πάρετε**

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

### **Πώς να το πάρετε**

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

### **Πόσο καιρό να πάρετε το Exviera**

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

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Exviera από την κανονική**

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

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Exviera**

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

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

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

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

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

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

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Φαγούρα.

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

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

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

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

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

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων).

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

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

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Exviera**

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

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Exviera**

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

#### **Εμφάνιση του Exviera και περιεχόμενα της συσκευασίας**

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

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

AbbVie Ltd  
M Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

#### **Παρασκευαστής**

AbbVie Deutschland GmbH & Co, KG  
Knollstrasse,  
67061 Ludwigshafen



Γερμανία

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

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
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

**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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

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