

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Exviera 250 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' dasabuvir (bhala dasabuvir sodju monoidrat).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg lattożju (bhala monoidrat) .

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Beige, ovali, pilloli miksijin b'rita, b'daqs ta' 14.0 mm x 8.0 mm u imnaqqxa fuq naħa wahda bi 'AV2'

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Exviera hija indikata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura ta' epatite Ċ kronika (EĊK) f'adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għall-attività speċifika marbuta mal-ġenotip tal-virus ta' epatite Ċ (HCV), ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'dasabuvir għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib espert fil-ġestjoni tal-epatite Ċ kronika.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija 250 mg ta' dasabuvir (pillola wahda) darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija).

Dasabuvir m'għandux jingħata bhala monoterapija . Dasabuvir għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura ta' HCV(ara sezzjoni 5.1). Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' dasabuvir.

Il- prodott(i) rrakkomandat(i) u tul ta' żmien biex jintuża(w) flimkien ma' dasabuvir huma pprovduti fit-Tabella 1.

Tabella 1: Prodott(i) rrakkomandati biex jintuża(w) flimkien ma' dasabuvir u tul ta' kura b'dasabuvir skont il-popolazzjoni ta' pazjenti

Popolazzjoni ta' pazjenti	Kura*	Perjodu
Ġenotip 1b, minghajr jew b'ċirrozi kkompensata	dasabuvir + Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12-il ġimgħa 8 ġimgħat jistgħu jiġu kkunsidrati f'pazjenti infettati f'genotip 1b b'fibrozi minima sa moderata li ma kienux għadhom gew ittrattati ** (ara sezzjoni 5.1, studju GARNET)
Ġenotip 1a, minghajr ċirrozi	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12-il ġimgħa
Ġenotip 1b, b'ċirrozi kkompensata	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1)
*Nota: Segwi l-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ li jintuzaw għal pazjenti b'genotip 1a għal pazjenti b'sottotip ta' genotip 1 mhux magħruf jew b'infezzjoni imħallta ta' genotip 1. ** Meta tiġi vvalutata s-severità tal-marda tal-fwied b'użu ta' metodi mhux invażivi, b'taħlita ta' bijomarkaturi tad-demem jew il-kombinazzjoni ta' kejl tal-ebusija tal-fwied u test tad-demem itejjeb il-preċiżjoni u għandhom isiru qabel it-8 ġimgħa tat-trattament fil-pazjenti kollha bi fibrozi moderata.		

Doži maqbuża

F'każ li doża ta' dasabuvir tkun inqabżet, id-doża preskritta tista' tittiehed fi żmien 6 sigħat. Jekk ikunu għaddew iktar minn 6 sigħat minn mindu normalment jittiehed dasabuvir, id-doża maqbuża M'GHANDHIEX tittiehed u l-pazjent għandu jiehu d-doża li jmiss skont l-iskeda ta' dożaġġ. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjoni biex ma jiehdux doża doppja.

Popolazzjonijiet speċjali

Ko-infezzjoni ta' HIV-1

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'Tabella 1 għandhom jiġu segwiti. Għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma prodotti mediċinali antivirali għal HIV, irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.5. Ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1 għal informazzjoni addizzjonali.

Pazjenti sottoposti għal trapjant tal-fwied

Dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir f'kombinazzjoni ma ribavirin huma rrakkomandati għal 24 ġimgħa f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied. Fil-bidu doża iktar baxxa ta' ribavirin tista' tkun adattata. Fl-istudju li sar wara t-trapjant tal-fwied, id-doži ta' ribavirin kienu individwalizzati u hafna mill-individwi rċevew 600-800 mg kuljum (ara sezzjoni 5.2). Għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ flimkien ma' inibituri ta' calcineurin irreferi għal sezzjoni 4.5.

Anzjani

Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-doża ta' dasabuvir f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Ebda aġġustament tad-doża ta' dasabuvir ma huwa mehtieg għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever jew pazjenti fuq dijalisi li għandom mard renali fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Għal pazjenti li jehtiegu Ribavirin, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Ribavirin għal tagħrif dwar l-użu f'pazjenti b'indeboliment renali.

Indeboliment epatiku

Ebda aġġustament tad-doża ta' dasabuvir ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh A). Dasabuvir m'għandhomx jintużaw f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' dasabuvir fi tfal ta' età inqas minn 18 ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksijin b'rta huma għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjoni biex jibilgħu il-pilloli shaħ (jiġifieri il-pazjenti ma għandhomx jomogħdu, ikissru jew iħollu l-pillola). Biex jiġi mmassimizzat l-assorbiment, il-pilloli ta' dasabuvir għandhom jittiehdu mal-ikel mingħajr ma jiġi kkunsidrat il-kontenut ta' xaham u kaloriji (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' prodotti mediċinali li fihom ethinyloestradiol bħal dawk li jinsabu f'ħafna mil-kontraċettivi orali kkombinati jew ċrieki vaginali kontraċettivi (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Għoti ta' dasabuvir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi tal-eżimi qawwija jew moderati huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' dasabuvir fil-plażma u jnaqqas l-effett terapewtiku tiegħu (ara sezzjoni 4.5). Eżempji ta' indutturi kontraindikati huma pprovduti hawn taht.

Indutturi ta' l-eżimi:

- carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapine, etravirine
- apalutamide, enzalutamide
- mitotane
- rifampicin
- Fexfiex (*Hypericum perforatum*)

Prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP2C8 jistgħu jżidu il-koncentrazzjoni ta' dasabuvir fil-plażma u m'għandhomx jingħataw flimkien ma' dasabuvir (ara sezzjoni 4.5). Eżempji ta' indutturi ta' CYP2C8 li huma kontraindikati huma pprovduti hawn taht.

Inibitur ta' CYP2C8 :

- gemfibrozil

Dasabuvir jingħata ma ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Għall-kontraindikazzjonijiet ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Generali

dasabuvir mhuwiex irrakkomandat għal amministrazzjoni bħala monoterapija u għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura ta' infezzjoni ta' epatite Ċ (ara sezzjoni 4.2 u 5.1).

Riskju ta' dikumpens epatiku u insuffiċjenza tal-fwied f'pazjenti b'ċirrozi

Dikumpensazzjoni tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied, inkluż trapjant tal-fwied jew riżultati fatali, kienu irrapportati wara t-tqegħid fuq is-suq f'pazjenti ttrattati b'dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi u mingħajr ribavirin. Hafna mill-pazjenti b'dawn ir-riżultati severi kellhom evidenza ta' ċirrozi avanzat jew dekompensata qabel ma tinbeda t-terapija. Għalkemm huwa diffiċli li tistabbilixxi l-kawża minhabba mard avanzat tal-fwied fl-isfond, ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà ta' riskju.

Dasabuvir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal serju (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8 u 5.2).

Għal pazjenti b'ċirrozi:

- Għandha ssir sorveljanza għal sinjali kliniċi u sintomi ta' dikumpensazzjoni epatika (bħal axxite, enċefalopatija epatika, emorragija variceal).
- Ittestjar tal-fwied fil-laboratorju inkluż livelli tal-bilirubin dirett għandhom jitwettqu fil-linja bażi, matul l-ewwel 4 ġimgħat mill-bidu tat-trattament u kif klinikament indikat wara.
- It-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' dekompensazzjoni epatika.

Elevazzjonijiet fl-ALT

Waqt il-provi kliniċi b'dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin jew mingħajru, elevazzjonijiet temporanji ta' ALT iktar minn 5 darbiet tal-limitu massimu normali sehhew f'madwar 1% tal-individwi (35 minn 3039). Dawn l-elevazzjonijiet kienu bla sintomi, u ġeneralment sehhew waqt l-ewwel 4 ġimgħat ta' kura, mingħajr elevazzjonijiet konkomitanti tal-bilirubin, u naqqsu fi żmien ta' madwar ġimgħatejn mill-bidu ta' dożaġġ kontinwu ta' dasabuvir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin jew mingħajru.

Dawn l-elevazzjonijiet ta' ALT kienu sinifikament aktar frekwenti fis- sottogrupp ta' individwi li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li fihom ethinyloestradiol bħal kontraċettivi orali kkombinati jew ċrieki vaġinali kontraċettivi (6 minn 25 individwi); (ara sezzjoni 4.3). B'kuntrast, ir-rata ta' elevazzjonijiet ta' ALT f'individwi li jużaw tipi oħra ta' estrogeni kif tipikament jiġu użati fit-terapija bl-ormoni, bħala sostitut (jiġifieri oestradiol orali u topiku u estrogeni konjugat) kien simili għar-rata osservata f'pazjenti li ma kinux jużaw prodotti li fihom estrogeni (madwar 1% f'kull grupp).

Pazjenti li qed jiehdu prodotti mediċinali li fihom ethinyloestradiol (jiġifieri hafna mill-kontraċettivi orali kkombinati jew ċrieki vaġinali kontraċettivi) għandhom jaqilbu għal metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni (pereżempju, kontraċezzjoni li tinvolvi progestin biss jew metodi li m' humiex ormonali) qabel tinbeda terapija b'dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Għalkemm elevazzjonijiet ta' ALT assoċjati ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kienu asintomatiċi, il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex josservaw sinjali bikrija ta' twissija ta' infjammazzjoni tal-fwied, bħal gheja, dghjufija, nuqqas ta' aptit, dardir u remettar, kif ukoll sinjali suċċessivi bħas suffeġra u ppurgar bla kulur, u biex jikkonsultaw tabib minnufih jekk isehhu dawn is-sintomi. M'huwiex meħtieġ monitoraġġ ta' rutina ta' enzimi tal-fwied f'pazjenti li ma jkollhomx

ċirrozi (għal ċirrotiċi, ara hawn fuq). It-twaqqif bikri jista' jirriżulta freżistenza għall-mediċina imma implikazzjonijiet għall-terapija fil-futur mhumiex magħrufa .

Tqala u użu konkomitanti ma' ribavirin

Ara wkoll sezzjoni 4.6.

Għandha tintuża kawtela estrema biex tiġi evitata tqala f'pazjenti femminili u fil-partner femminili ta' pazjenti maskili meta dasabuvir jintuża flimkien ma' ribavirin, ara sezzjoni 4.6 u rreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

Użu ma' tacrolimus, sirolimus u everolimus

Għoti flimkien ta' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' tacrolimus, sirolimus jew everolimus sistemiċi iżid il-konċentrazzjonijiet tal-immunosoppressant minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir (ara sezzjoni 4.5). Avvenimenti serji u/jew theddida għall-ħajja ġew osservati bl-għoti ta' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' tacrolimus sistemiku, u riskju simili jista' jkun mistenni ma' sirolimus u everolimus.

Evita l-użu fl-istess hin ta' tacrolimus jew sirolimus ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sakemm il-benefiċċji jegħlbu r-riskji. Jekk tacrolimus jew sirolimus huma wżati flimkien ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, għandha tittiehed kawtela, u dożi rrakkomandati u l-istrategġiji ta' monitoraġġ jistgħu jinstabu fit-taqsima 4.5. Everolimus ma jistax jintuża minhabba nuqqas ta' ammonti ta' dożi xierqa għal aġġustamenti tad-doża.

Konċentrazzjonijiet ta' sirolimus jew tacrolimus fid-demm shih għandhom jiġu mmonitorjati fil-bidu u matul l-amministrazzjoni ta' dasabuvir flimkien ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u d-doża u/jew il-frekwenza tad-dożaġġ għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta' spiss għal xi bidliet fil-funzjoni renali jew reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tacrolimus jew sirolimus. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tacrolimus jew sirolimus għall-istruzzjonijiet addizzjonali tad-dożaġġ u monitoraġġ.

Dipressjoni jew mard psikjatriku

Każijiet ta' dipressjoni u aktar rari ta' ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew irrapportati b'dasabuvir bi jew mingħajr trattament b'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir flimkien ma' ribavirin fil-maġġoranza tal-każijiet. Għalkemm xi każijiet kellhom passat storiku ta' dipressjoni, mard psikjatriku u/jew abbuż mid-droga, relazzjoni kawżali ma' dasabuvir bi jew mingħajr trattament ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma tistax tiġi eskluża. Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' depressjoni jew mard psikjatriku pre-eżistenti. Il-pazjenti u daww li jiehdu ħsiebhom għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jinnotifikaw lil min jippreskrivi dwar kwalunkwe tibdil fl-imġieba jew il-burdata u ta' kwalunkwe ideat suwiċidali.

Attività speċifika għall-ġenotip

Rigward korsijiet irrakkomandati b'ġenotipi differenti ta' HCV, ara sezzjoni 4.2. Rigward attività klinika u viroloġika speċifika għall-ġenotip, ara sezzjoni 5.1.

L-effikaċja ta' dasabuvir ma ġietx determinata f' pazjenti li għandhom HCV ta' ġenotip ieħor għajr ġenotip 1; dasabuvir m'għandiex tintuża għall-kura ta' pazjenti infettati b'ġenotipi oħra għajr 1.

Għoti flimkien ma' antivirali b'azzjoni diretta oħra kontra HCV

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dasabuvir ġew stabbiliti f'kombinazzjoni ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr ribavirin. Amministrazzjoni ta' dasabuvir flimkien ma' antivirali oħra ma ġietx studjata u għalhekk ma jistax jiġi rrakkomandat.

Kura mill-ġdid

L-effikaċja ta' dasabuvir bħala parti minn kors ta' kura mill-ġdid f'pazjenti b'esponiment preċedenti għal dasabuvir jew għal prodotti mediċinali antiċipati li jkollhom reżistenza inkroċjata, ma ntwerietx.

Użu ma' statins

Rosuvastatin

Dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għal rosuvastatin b'aktar minn 3 darbiet. Jekk il-kura b'rosuvastatin huwa meħtieġ waqt il-perjodu ta' kura, id-doża massima ta' kuljum ta' rosuvastatin għandha tkun ta' 5 mg (ara sezzjoni 4.5, Tabella 2).

Pitavastatin u fluvastatin

L-interazzjonijiet ma' pitavastatin u fluvastatin ma ġewx investigati. Teoretikament, dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għall-pitavastatin u fluvastatin. Sospensjoni temporanja ta' pitavastatin/fluvastatin hija rrakkomandata għal-matul il-kura b'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Jekk il-kura bi statin huwa meħtieġ waqt il-perjodu ta' kura, tnaqqis fid-doża ta' pravastatin/rosuvastatin huwa possibbli (ara sezzjoni 4.5, Tabella 2).

Kura ta' pazjenti b'ko-infezzjoni ta' HIV

Dasabuvir huwa rrakkomandat flimkien ma' paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, u ritonavir jista' jagħžel reżistenza għall-PI f'pazjenti ko-infettati b'HIV mingħajr terapija antiretrovirali kontinwa. Pazjenti ko-infettati bl-HIV mingħajr terapija antiretrovirali soppressiva m'għandhomx jiġu kkurati b'dasabuvir. Interazzjonijiet tal-mediċina għandhom jitqiesu b'attenzjoni fil-każ ta' ko-infezzjoni bl-HIV (għad-dettalji ara sezzjoni 4.5, Tabella 2).

Atazanavir jista' jintuża f'kombinazzjoni ma' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jekk jingħata fl-istess hin. Ta' min jinnota, li atazanavir għandhu jittiehed mingħajr ritonavir, peress li 100 mg ritonavir darba kuljum huwa pprovdut bħala parti mill-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinazzjoni ta' doża fissa. Il-kombinazzjoni għorri riskju akbar għall-iperbilirubinimja (inkluż ikterus okulari), b'mod partikolari meta ribavirin huwa parti mill-kors ta' epatite C.

Darunavir, mogħti 800 mg darba kuljum, jekk jingħata fl-istess hin ma ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, jista' jintuża fin-nuqqas ta' reżistenza estensiva ta' PI (esponiment ta' darunavir titbaxxa). Ta' min jinnota, darunavir għandhu jittiehed mingħajr ritonavir, peress li ritonavir 100 mg darba kuljum huwa pprovdut bħala parti mill-kombinazzjoni ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ta' doża fissa.

Għall-użu ta' inibituri ta' HIV protease oħra għajr atazanavir u darunavir irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott ta' ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.

L-espożizzjoni ta' raltegravir tiżdied sostanzjalment (2 darbiet). Il-kombinazzjoni ma' kienitx marbuta ma' xi kwistjonijiet partikolari ta' sigurtà f'sett limitat ta' pazjenti kkurati għal 12-24 ġimgħa.

L-espożizzjoni ta' rilpivirine tiżdied sostanzjalment (3 darbiet) meta rilpivirine jingħata f'koamministrazzjoni ma' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, b'konsegwenzi potenzjali għat-titwil ta' QT. Jekk inibitur ta' HIV protease huwa miżjud (atazanavir, darunavir), l-espożizzjoni ta' rilpivirine tista' tiżdid anke aktar u għalhekk mhux rrakkomandat. Rilpivirine għandu jintuża b'kawtela, flimkien ma' monitoraġġ ta' l-ECG ripetut.

NNRTIs minbarra rilpivirine (efavirenz, etravirine u nevirapine) huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus), xi wħud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara trattament b'sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett. Għandu jsir eżami għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa qegħdin f'riskju għal attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Użu f'pazjenti dijabetiċi

Id-dijabetiċi jistgħu jesperjenzaw kontroll imtejjeb tal-glucose, li potenzjalment jirriżulta f'ipoglemija sintomatika, wara li nediet il-kura b'antivirali HCV li jaġixxi direttament. Il-livelli ta' glucose ta' pazjenti dijabetiċi li qed jibdew it-terapija b'antivirali li jaġixxi direttament għandhom jiġu sorveljati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel 3 xhur, u l-prodotti mediċinali għad-dijabete tagħhom tiġi mmodifikata meta jkun meħtieġ. It-tabib inkarigat mill-kura dijabetika tal-pazjent għandu jkun infurmat meta tinbeda t-terapija b'antivirali li jaġixxi direttament.

Lattożju

Exviera fih lattożju. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, defiċjenza totali tal-lactase jew assorbiment hażin ta' glukozju u galattożju m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Dasabuvir dejjem għandu jiġi amministrat flimkien ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Meta jingħataw flimkien ikollhom effett reċiproku fuq xulxin (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-profil ta' interazzjoni tal-prodotti għandha tiġi kkunsidrata bħala kombinazzjoni.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Koamministrazzjoni ma' indutturi ta' l-eżimi tista twassal għal riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi u elevazzjonijiet ta' ALT (ara Tabella 2).

Koamministrazzjoni ma' ethinyloestradiol jista' jwassal għal riskju akbar ta' ziediet fl-ALT (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Indutturi ta' eżimi kontraindikati huma pprovduti fit-Taqsima 4.3.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Potenzjal ta' dasabuvir li jeffetwa il-farmakokinetiċi ta' mediċini ohra

Studji *in vivo* li jinvolvu l-interazzjoni tal-mediċina evalwaw l-effett nett tal-kura f' kombinazzjoni, inkluż ritonavir. It-taqsima li ġejja tiddekrivi t-trasportaturi speċifiċi u l-eżimi metabolizzanti li huma affettwati mill-dasabuvir meta kkombinati ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ara Tabella 2 għall-gwida dwar interazzjonijiet potenzjali u rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal dasabuvir amministrat ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A4

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal dettalji (ara ukoll Tabella 2).

Prodotti mediċinali trasportati mill-familja OATP

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal dettalji dwar substrati OATP1B1, OATP1B3 u OATP2B1 (ara wkoll Tabella 2).

Prodotti medicinali trasportati minn BCRP

Dasabuvir huwa inibitur ta' BCRP *in vivo*. L-ghoti ta' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir flimkien ma' prodotti medicinali li huma substrati ta' BCRP jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn s-substrati trasportaturi, li potenzjalment jehtiegu aġġustament fid-doża/monitoraġġ kliniku. Prodotti medicinali bħal dawn jinkludu sulfasalazine, imatinib u wħud mill-istatins (ara t-Tabella 2). Ara wkoll it-Tabella 2 għal parir speċifiku dwar rosuvastatin li gie evalwat fi studju li jinvolvi interazzjoni tal-medicina.

Prodotti medicinali trasportati minn Pgp fil-musrana

Filwaqt li dasabuvir huwa inibitur *in vitro* ta' P-gp, l-ebda bidla sinifikanti ma kienet osservata fl-esponiment tas-substrat ta' P-gp, digoxin, meta mogħti ma dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ma jistax jiġi eskluż li l-espożizzjoni sistemika ta' dabigatran etexilate tiġi miżjuda b'dasabuvir minhabba l-inibizzjoni ta' Pgp fil-musrana.

Prodotti medicinali metabolizzati minn glukuronidazzjoni

Dasabuvir huwa inibitur ta' UGT1A1 *in vivo*. L-ghoti ta' dasabuvir ma' prodotti medicinali li huma primarjament metabolizzati minn UGT1A1 jirriżultaw f'żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti medicinali bħal dawn; monitoraġġ kliniku ta' rutina huwa rrakkomandat għal prodotti medicinali b'indiċi terapewtiku dejjaq (bħal levothyroxine). Ara wkoll it-Tabella 2 għal parir speċifiku dwar raltegravir u buprenorphine li ġew evalwati fi studji li jinvolvu interazzjoni tal-medicina. Dasabuvir instab ukoll li jinibixxi UGT1A4, 1A6 u UGT2B7 intestinali *in vitro* f'koncentrazzjonijiet rilevanti *in vivo*.

Prodotti medicinali metabolizzati minn CYP2C19

L-ghoti ta' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jista' jnaqqas l-espożizzjonijiet ta' prodotti medicinali li huma metabolizzati minn CYP2C19 (e.ż. lansoprazole, esomeprazole, s-mephenytoin) li jistgħu jehtiegu aġġustament tad-doża/monitoraġġ kliniku. Substrati ta' CYP2C19 evalwati fi studji ta' interazzjoni tal-medicina jinkludu omeprazole u escitalopram (Tabella 2).

Prodotti medicinali metabolizzati minn CYP2C9

Dasabuvir amministrat ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma affetwax l-espożizzjoni tas-substrat tal-CYP2C9, warfarin. Substrati oħra ta' CYP2C9 (NSAIDs e.ż. ibuprofen), antidijabetiċi (e.ż. glimepiride, glipizide) m'humiex mistennija li jehtiegu aġġustamenti fid-doża.

Prodotti medicinali metabolizzati minn CYP2D6 jew CYP1A2

Dasabuvir amministrat ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma affetwax l-espożizzjonitas-substrat tal-CYP2D6/CYP1A2, duloxetine. Espożizzjonijiet ta' cyclobenzaprine, substrat ta' CYP1A2, kienu imnaqs. Monitoraġġ kliniku u l-aġġustament fid-doża jista' jkun meħtieġ għall-substrati oħra ta' CYP1A2 (e.ż. ciprofloxacin, cyclobenzaprine, theophylline u kaffeina). Substrati ta' CYP2D6 (e.ż. desipramine, metoprolol u dextromethorphan) mhumiex mistennija li jehtiegu aġġustamenti fid-doża.

Prodotti medicinali eliminati mill-kliwi permezz ta' proteini tat-trasport

Dasabuvir ma jimpedixx trasportatur anion organiku (OAT1) *in vivo* kif muri min-nuqqas ta' interazzjoni ma' tenofovir (substrat OAT1). Studji *in vitro* juru li dasabuvir mhuwiex inibitur tat-trasportaturi cation organiċi (OCT2), it-trasportaturi anion organiċi (OAT3), jew diversi mediċini u proteini li jestrudu tossini (MATE1 u MATE2K) f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Għalhekk, dasabuvir, mhux mistenni li jaffettwa prodotti medicinali li huma primarjament eliminati mill-kliwi permezz ta' dawn it-trasportaturi (ara sezzjoni 5.2).

Potenzjal ta' prodotti medicinali oħra biex jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' dasabuvir

Prodotti medicinali li jinibixxu CYP2C8

Ko-amministrazzjoni ta' dasabuvir ma' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C8 (e.ż. teriflunomide, deferasirox) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' dasabuvir fil-plażma. Inibituri qawwija ta' CYP2C8 huma kontraindikati ma' dasabuvir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Indutturi tal-eżimi

L-ġhoti ta' dasabuvir ma' prodotti mediċinali li huma indutturi moderati jew qawwija huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' dasabuvir fil-plażma u jnaqqas l-effett terapewtiku tiegħu. L-indutturi ta' l-eżimi li huma kontraindikati huma pprovduti fit-Taqsima 4.3 ara Tabella 2.

Dasabuvir huwa substrat ta' P-gp u BCRP *in vitro* u l-metabolit ewlieni tiegħu M1 huwa substrat tal-OCT1 *in vitro*. Inibizzjoni ta' P-gp u BCRP mhijiex mistennija li turi żidiet klinikament rilevanti fil-espożizzjonijiet ta' dasabuvir (Tabella 2).

Il-metabolit dasabuvir M1 ġie kkwantifikat fl-istudji kollha ta' l-interazzjoni tal-mediċinali. Bidliet fl-espożizzjonijiet tal-metabolit kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk osservati b'dasabuvir hliet għall-istudji bl-inibitur CYP2C8, gemfibrozil, fejn l-espożizzjoni tal-metabolit tnaqsu sa 95% u l-induttur CYP3A, carbamazepine, fejn l-espożizzjoni tal-metabolit tnaqqsu biss sa 39%.

Pazjenti ttrattati b'antagonisti tal-vitamina K

Hekk kif l-funzjoni tal-fwied jista' jinbidel waqt it-trattament ta' dasabuvir nġhatat ma' ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-International Normalised Ratio (INR) hu rrakkomandat.

Studji ta' interazzjoni tal-prodotti mediċinali

Rakkomandazzjonijiet għal ko-amministrazzjoni ta' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għall-numru ta' prodotti mediċinali huma pprovduti f'Tabella 2.

Jekk pazjent diġà qed jiehu prodott(i) mediċinali jew qed jibda prodotti mediċinali waqt li jkun qed jirċievi dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir li għalihom huwa mistenni potenzjal għal interazzjoni għall-mediċina, għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża tal-prodott(i) mediċinali li jkun(u) qed jittiehdu magħha jew għandha tiġi kkunsidrata sorveljanza klinika rilevanti (Tabella 2).

Jekk isiru aġġustamenti tad-doża tal-prodotti mediċinali li jkunu qed jittiehdu flimkien magħhom minhabba kura b'Edasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, id-doži għandhom jergħu jiġu aġġustati wara li jitlesta l-ġhoti ta' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Tabella 2 tipprovdi l-effetti tal-Anqas Proporzjon tal-Mezzi Kwadrati (90% Intervall ta' Fiducja) fuq il-konċentrazzjonijiet ta' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u prodotti mediċinali li jittiehdu magħhom.

Id-direzzjoni tal-yleggħa tindika d-direzzjoni tal-bidla fl-espożizzjonijiet (C_{mass} , u AUC) f'paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir u l-prodotti mediċinali mogħtija flimkien magħhom ($\uparrow$ = *żieda ta' iktar minn 20%*, $\downarrow$ = *tnaqqis ta' iktar minn 20%*, $\leftrightarrow$ = *ebda tibdil jew tibdil inqas minn 20%*).

Din mhix lista esklussiva. Dasabuvir jingħata ma ombitasvir / paritaprevir / ritonavir. Għall-interazzjonijiet ma ombitasvir / paritaprevir / ritonavir irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Tabella 2 Interazzjonijiet bejn dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott Mediċinali	MOGHTI Ma'	B'EFFETT	C_{mass}	AUC	C_{trough}	Kummenti Kliniċi
--------------------	------------	----------	------------	-----	--------------	------------------

/Mekkaniżmu possibbli ta' Interazzjoni							
AMINOSALICYLATE							
Sulfasalazine Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' BCRP minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.	Dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ sulfasalazine				Għandha tintuża kawtela meta sulfasalazine huwa ko-amministrat ma dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.	
ANTIARRITMIČI							
Digoxin Doża waħda ta' 0.5 mg Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' P-gp minn dasabuvir, paritaprevir, u ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ digoxin	1.15 (1.04-1.27)	1.16 (1.09-1.23)	1.01 (0.97-1.05)	Filwaqt li mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal digoxin, hija rrakkomandata sorveljanza xierqa ta' livelli ta' digoxin fis-serum.	
		↔ 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)		
ANTIBIJOTIČI (AMMINISTRAZZJONI SISTEMIKA)							
Sulfamethoxazole, trimethoprim 800/160 mg Darbtejn kuljum Mekkaniżmu: žieda f' dasabuvir possibbilment minħabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 minn trimethoprim	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ Sulfamethoxazole			1.15 (1.10-1.20)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir..	
				1.17 (1.14-1.20)			
			↑ trimethoprim	1.21 (1.15-1.28)			
			↑ dasabuvir	1.17 (1.12-1.22)	1.22 (1.18-1.26)		1.25 (1.19-1.31)
				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		
		↓ paritaprevir	0.78 (0.61-1.01)	0.87 (0.72-1.06)	NA		
AĠENTI KONTRA L-KANČER							
Apalutamide	dasabuvir +	Mhux studjat. Mistenni:				Użu konkomitanti huwa kontraindikati	

Enzalutamide	ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				(ara sezzjoni 4.3).
Mitotane						
Mekkaniżmu: induzzjoni ta’ CYP3A4 minn apalutamide, enzalutamide, jew mitotane.						
Imatinib	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ imatinib				Monitoraġġ kliniku u doži aktar baxxi ta’ imatinib huma rrakkomandati.
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta’ BCRP minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.						
ANTIKOAGULANTI						
Warfarin	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ R-warfarin	1.05 (0.95-1.17)	0.88 (0.81-0.95)	0.94 (0.84-1.05)	Filwaqt li ebda bidla fil-farmakokinetika ta’ warfarin hu mistenni, hija rrakkomandata sorveljanza mill-qrib tal- INR bl- antagonisti kollha tal- vitamina K. Dan huwa dovut għall- bidliet tal-funzjoni tal-fwied waqt it- trattament b’ dasabuvir + ombitasvir / paritaprevir / ritonavir
Doża waħda ta’ 5 mg u antagonisti ohra tal-vitamina K		↔ S-warfarin	0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.81-0.96)	0.95 (0.88-1.02)	
		↔ dasabuvir	0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.91-1.06)	1.03 (0.94-1.13)	
		↔ ombitasvir	0.94 (0.89-1.00)	0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.02)	
		↔ paritaprevir	0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)	
Dabigatran etexilate	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjajt. Mistenni: ↑ dabigatran etexilate				Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir jista' jżid il- konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran etexilate. Uża b'kawtela.
Mekkaniżmu: Inibizzjoni intestinali ta' P-gp minn paritaprevir u ritonavir.						
ANTI-KONVULSANTI						
carbamazepine	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ carba- mazepine	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1.13-1.22)	1.35 (1.27-1.45)	Użu konkomitanti huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
200 mg darba kuljum segwita minn 200 mg darbtejn kuljum		↓ carbamaze pine 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-	Mhux magħruf	

Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP3A4 minn carbamazepine.				0.33)		
		↓ ombitasvir	0.69 (0.61-0.78)	0.69 (0.64-0.74)	Mhux magħruf	
		↓ paritaprevir	0.34 (0.25-0.48)	0.30 (0.23-0.38)	Mhux magħruf	
Phenobarbital Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP3A4 minn phenobarbital.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjajt. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Phenytoin Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP3A4 minn phenytoin.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ ritonavir	Mhux studjajt. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
S-mephenytoin Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjajt. Mistenni: ↓ S-mephenytoin				Monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża jista' jkun meħtieġ għall-s-mephenytoin.
ANTIDEPRESSANTI						
Escitalopram 10 mg doża waħda	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ es-citalopram	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80-0.95)	Mhux magħruf	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-escitalopram.
		↔ S-Desmethyl citalopram	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03-1.80)	Mhux magħruf	
		↔ 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)	
Duloxetine 60 mg doża waħda	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ duloxetine	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	Mhux magħruf	M'huwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-duloxetine.
		↔ dasabuvir	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.81-1.04)	0.88 (0.76-1.01)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0.98 (0.88-1.08)	1.00 (0.95-1.06)	1.01 (0.96-1.06)	
		↓ paritaprevir	0.79 (0.53-1.16)	0.83 (0.62-1.10)	0.77 (0.65-0.91)	
ANTIFUNGALI						

Ketoconazole 400 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp minn ketoconazole u paritaprevir /ritonavir/ ombitasvir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↑ ketoconazole	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	NA	Użu konkomitanti huwa kontraindikant (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal 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	

ANTIIPERLIPIDEMIĊI

Gemfibrozil 600 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Żieda fl-esponiment ta' dasabuvir huwa minħabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 u żieda f' paritaprevir hija possibbilment minħabba l-inibizzjoni ta' OATP1B1 minn gemfibrozil.	dasabuvir + paritaprevir/ritonavir	↑ dasabuvir	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05-13.99)	NA	L-użu konkomitanti huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
		↑ paritaprevir	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18-1.61)	NA	

ANTIMIKOBATTERJALI

Rifampicin Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP3A4/CYP2C8 minn rifampicin	dasabuvir + Ombitasvir / paritaprevir/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Użu konkomitanti huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).	
--	---	--	--	--	--	--

BIGUANIDE ANTI-IPERGLIĊEMIĊI ORALI

Metformin 500 mg doża waħda	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↓ metformin	0.77 (0.71-0.83)	0.90 (0.84-0.97)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal metformin meta jiġi amministrat flimkien ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.83 (0.74-0.93)	0.86 (0.78-0.94)	0.95 (0.84-1.07)	
		↔ ombitasvir	0.92 (0.87-0.98)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.98-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.44-0.91)	0.80 (0.61-1.03)	1.22 (1.13-1.31)	

IMBLOKKATURI TAL-KANAL TAL-KALĊJU

Amlodipine 5 mg doża waħda	dasabuvir + ombitasvir/	↑ amlodipine	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	--	Huwa rrakomandat tnaqqis fid-doża ta'
----------------------------	-------------------------	--------------	------------------	------------------	----	---------------------------------------

Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 b' ritonavir.	paritaprevir/ritonavir	↔ dasabuvir	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)	amlodipine b' 50% u sebgwi l-pazjenti għal effetti kliniċi.
		↔ ombitasvir	1.00 (0.95 -1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)	
KONTRAĊETTIVI						
Ethinyloestradiol/ norgestimate 0.035/0.25 mg darba kuljum Mekkaniżmu: possibbilment minhabba l-inibizzjoni ta' UGT minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↔ ethinyl estradiol	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	Kontraċettivi orali li fihom ethinyloestradiol huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
		Metaboliti ta' norgestimate:				
		↑ norgestrel	2.26 (1.91-2.67)	2.54 (2.09-3.09)	2.93 (2.39-3.57)	
		↑ nor-elgestromine	2.01 (1.77-2.29)	2.60 (2.30-2.95)	3.11 (2.51-3.85)	
		↓ dasabuvir	0.51 (0.22-1.18)	0.48 (0.23-1.02)	0.53 (0.30-0.95)	
		↔ ombitasvir	1.05 (0.81-1.35)	0.97 (0.81-1.15)	1.00 (0.88-1.12)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.40-1.21)	0.66 (0.42-1.04)	0.87 (0.67-1.14)	
nor-ethindrone (pillola ta' progestin biss) 0.35mg darba kuljum	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↔ nor-ethindrone	0.83 (0.69-1.01)	0.91 (0.76-1.09)	0.85 (0.64-1.13)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal norethindrone jew dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)	
		↑ paritaprevir	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)	
DIJURETIĊI						
Furosemide 20 mg doża waħda Mekkaniżmu: possibbilment minhabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↑ furosemide	1.42 (1.17-1.72)	1.08 (1.00-1.17)	--	Sorvelja l-pazjenti għal effetti kliniċi; tnaqqis fid-doża ta' furosemide sa 50 % jista' jkun meħtieġ
		↔ dasabuvir	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	
		↔ ombitasvir	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ paritaprevir	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)	
ANTIVIRALI HCV						
Sofosbuvir	dasabuvir	↑ sofosbuvir	1.61 (1.38-1.88)	2.12 (1.91-	NA	Mhuwa meħtieġ ebda

400 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' BCRP u P-gp minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir	+ ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir			2.37)		aġġustament fid-doża għal sofosbuvir meta jiġi amministrat ma' dasabuvir + 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)	

PRODOTTI ERBALI

Fexfiex (<i>Hypericum perforatum</i>) Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP3A4 minn Fexfiex	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir	Użu konkomitanti huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
--	--	--	--

ANTIVIRALI HIV: INIBITORI TA' PROTEASE

Għal kumment ġenerali dwar il-kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV, inkluż diskussjoni dwar korsijiet antiretrovirali differenti li jistgħu jintużaw, jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.4 (Kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV) u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal -Prodott ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Atazanavir 300 mg darba kuljum (mogħti fl-istess hin) Mekkaniżmu: Żieda fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir tista' tkun minħabba l-inibizzjoni ta' OATPs minn atazanavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	Id-doża rrakkomandata ta' atazanavir hija 300 mg , mingħajr ritonavir, flimkien ma dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir għandu jingħata fl-istess hin li jingħata dasabuvir +ombitasvir / paritaprevir/ritonavir . Doża ta' ritonavir f'ombitasvir /paritaprevir /ritonavir se tipprovdi żieda farmakokinetika ta' atazanavir . Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir
		↔ dasabuvir	0.83 (0.71-0.96)	0.82 (0.71-0.94)	0.79 (0.66-0.94)	
		↓ ombitasvir	0.77 (0.70-0.85)	0.83 (0.74-0.94)	0.89 (0.78-1.02)	
		↑ paritaprevir	1.46 (1.06-1.99)	1.94 (1.34-2.81)	3.26 (2.06-5.16)	
Atazanavir/ritonavir 300/100mg darba kuljum (amministrati fil-ghaxija)	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	
		↔ 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)	

Mekkaniżmu: Żieda fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir jistgħu jkunu minhabba l-inibizzjoni ta' OATP1B1/B3 u CYP3A b'inibizzjoni ta' atazanavir u CYP3A bid-doża żejda ta' ritonavir.		↑ paritaprevir	2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)	r/ritonavir. Il-kombinazzjoni ta' atazanavir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir iżżid l-livelli ta' bilirubin, b'mod partikolari meta ribavirin huwa parti mill-kors ta' epatite Ċ, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.
Darunavir 800 mg darba kuljum (mogħti fl-istess hin) Mekkaniżmu: Mhux magħruf	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ darunavir	0.92 (0.87-0.98)	0.76 (0.71-0.82)	0.52 (0.47-0.58)	Id-doża rrakkomandata ta' darunavir hija 800 mg darba kuljum, mingħajr ritonavir, flimkien ma ombitasvir /paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (doża ta' ritonavir f' ombitasvir /paritaprevir /ritonavir se tipprovdi żieda farmakokinetika ta' darunavir). Dan il-kors jista' jintuża fin-nuqqas ta' rezistenza estensiva għall-PI (jiġifieri nuqqas ta' RAMs assoċjati ma' darunavir), ara wkoll sezzjoni 4.4. Darunavir flimkien ma ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir mhuwex rrakkomandat f'pazjenti b'rezistenza għall-PI estensiva. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.10 (0.88-1.37)	0.94 (0.78-1.14)	0.90 (0.76-1.06)	
		↔ ombitasvir	0.86 (0.77-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.87 (0.82-0.92)	
		↑ paritaprevir	1.54 (1.14-2.09)	1.29 (1.04-1.61)	1.30 (1.09-1.54)	
Darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Mhux magħruf	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ darunavir	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74-0.86)	0.57 (0.48-0.67)	Darunavir flimkien ma ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir mhuwex rrakkomandat f'pazjenti b'rezistenza għall-PI estensiva. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ dasabuvir	0.84 (0.67-1.05)	0.73 (0.62-0.86)	0.54 (0.49-0.61)	
		↓ ombitasvir	0.76 (0.65-0.88)	0.73 (0.66-0.80)	0.73 (0.64-0.83)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.43-1.12)	0.59 (0.44-0.79)	0.83 (0.69-1.01)	
Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum (amministrati fil-ghaxxja) Mekkaniżmu: Mhux magħruf	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ darunavir	0.79 (0.70-0.90)	1.34 (1.25-1.43)	0.54 (0.48-0.62)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + 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)	

Lopinavir/ritonavir 400/100mg darbtejn kuljum ¹ Mekkaniżmu: Żieda fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir jistgħu jkunu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A/trasportaturi ta' effluss minn lopinavir u doża oghla ta' ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↔ lopinavir	0.87 (0.76-0.99)	0.94 (0.81-1.10)	1.15 (0.93-1.42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum jew 800/200 mg darba kuljum huwa kontraindikat ma' dasabuvir u ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir minhabba żieda fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal - Prodott ta' 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)		
ANTIVIRALI HIV: INIBITORI NON-NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE						
Rilpivirine ² 25mg Darba kuljum amministrati filgħodu mal-ikel Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↑ rilpivirine	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	L-għoti flimkien ta' dasabuvir u ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir ma' rilpivirine darba kuljum għandha tiġi kkunsidrata biss f'pazjenti mingħajr titwil fl-intervall QT - magħruf, u mingħajr il-koamministrazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn li jgħawlu l-intervall QT. Jekk il-kombinazzjoni tkun użata, għandu jsir, monitoraġġ ta' l-ECG ripetut, ara sezzjoni 4.4. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
↔ dasabuvir		1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)		
↔ ombitasvir		1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)		
↑ paritaprevir		1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)		
Efavirenz/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/300/200 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' enzimi possibbli minn efavirenz.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	L-għoti flimkien ta' efavirenz (induttur CYP3A4) abbażi tar-reġimi ma' paritaprevir /ritonavir + dasabuvir irriżulta f'elevazzjonijiet ALT u għalhekk, it-twaqqif bikri tal-istudju.				Użu konkormittanti ma' korsijiet li fihom efavirenz huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Nevirapine etravirine	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
ANTIVIRALI HIV: INIBITUR TA' INTEGRASE STRAND TRANSFER						
Dolutegravir 50 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Possibilment minhabba inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, dasabuvir u ombitasvir u inibizzjoni ta' CYP3A4 ta' ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ dolutegravir	1.22 (1.15-1.29)	1.38 (1.30- 1.47)	1.36 (1.19-1.55)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dolutegravir meta jiġi amministrat ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/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)	
Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ raltegravir	2.33 (1.66-3.27)	2.34 (1.70- 3.24)	2.00 (1.17-3.42)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal raltegravir jew dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		Ebda tibdil klinikament rilevanti f'espożizzjonijiet ta' dasabuvir, paritaprevir , u ombitasvir (ibbażat fuq tqabbil ma' dejta storika) ma ġie osservat waqt amminstrazzjoni fl-istess hin.				
ANTIVIRALI HIV: INIBITURI NUCLEOTIDE						
Abacavir/ lamivudine 600/300 mg Darba kuljum	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ abacavir	0.87 (0.78-0.98)	0.94 (0.90- 0.99)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-abacavir jew lamivudine meta amministrat ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↓ lamivudine	0.78 (0.72-0.84)	0.88 (0.82- 0.93)	1.29 (1.05-1.58)	
		↔ dasabuvir	0.94 (0.86-1.03)	0.91 (0.86- 0.96)	0.95 (0.88-1.02)	
		↔ ombitasvir	0.82 (0.76-0.89)	0.91 (0.87- 0.95)	0.92 (0.88-0.96)	
		↔ paritaprevir	0.84 (0.69-1.02)	0.82 (0.70- 0.97)	0.73 (0.63-0.85)	
Emtricitabine/ tenofovir 200 mg darba kuljum /300 mg	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi	↔ em- tricitabine	1.05 (1.00-1.12)	1.07 (1.00- 1.14)	1.09 (1.01-1.17)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal emtricitabine/tenofovi r jew dasabuvir +
		↔ tenofovir	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07- 1.20)	1.24 (1.13-1.36)	

darba kuljum	r/ritonavir	↔ dasabuvir	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
INIBITUR HMG CoA REDUCTASE						
Rosuvastatin 5 mg darba kuljum Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' OATP1B b' paritaprevir u BCRP Inibizzjoni b' dasabuvir paritaprevir, u ritonavir.	dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rosuvastatin	7.13 (5.11-9.96)	2.59 (2.09-3.21)	0.59 (0.51-0.69)	Id-doża massima ta' kuljum ta' rosuvastatin għandha tkun 5 mg (ara sezzjoni 4.4). Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.07 (0.92-1.24)	1.08 (0.92-1.26)	1.15 (1.05-1.25)	
		↔ ombitasvir	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.83-0.95)	0.88 (0.83-0.94)	
		↑ paritaprevir	1.59 (1.13-2.23)	1.52 (1.23-1.90)	1.43 (1.22-1.68)	
Pravastatin 10mg darba kuljum Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' OATP1B1 minn paritaprevir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ pravastatin	1.37 (1.11-1.69)	1.82 (1.60-2.08)	NA	Naqqas id-doża ta' pravastatin b'50%.
		↔ dasabuvir	1.00 (0.87-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	1.03 (0.91-1.15)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0.95 (0.89-1.02)	0.94 (0.89-0.99)	0.94 (0.89-0.99)	
		paritaprevir	0.96 (0.69-1.32)	1.13 (0.92-1.38)	1.39 (1.21-1.59)	
Fluvastatin Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' OATP1B/BCRP minn paritaprevir Pitavastatin Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' OATP1B minn paritaprevir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Użu flimkien ma' fluvastatin u pitavastatin mhuwiex rrakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Sospensjoni temporanja ta' fluvastatin u pitavastatin huwa rrakkomandat matul il-kura. Jekk il-kura bi statin huwa meħtieġ waqt il-perijodu ta' kura, bidla għal doża ta' pravastatin jew rosuvastatin mnaqqsa huwa possibbli.

						Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
IMMUNOSUPPRESSANTI						
Ciclosporin 30mg doża waħda darba kuljum ³ Mekkaniżmu: Effett fuq ciclosporin li ġej min inibizzjoni ta' CYP3A4 b' ritonavir u žieda f'espożizzjoni ta' paritaprevir li tista' tkun minħabba inibizzjoni ta' OATP/BCRP/P-gp b' ciclosporin.	dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ciclosporin	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73-7.14)	15.8 (13.8-18.09)	Meta tkun qed tibda amministrazzjoni flimkien ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, aġhti kwint tad-doża totali ta' kuljum ta' ciklosporina darba kuljum ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Issorvelja l-livelli ta' ciclosporin u aġġusta d-doża u/jew l-frekwenza ta' dożaġġ kif meħtieġ. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
		↓ dasabuvir	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)	
		↔ ombitasvir	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)	
		↑ paritaprevir	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)	
Everolimus 0.75 mg doża waħda Mekkaniżmu: Effett fuq everolimus huwa minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ everolimus	4.74 (4.29-5.25)	27.12 (24.5-30.1)	16.1 (14.5 - 17.9) ⁴	Ko-amministrazzjoni ta' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' everolimus mhux irrakkomandat minħabba žieda sinifikanti fl-espożizzjonijiet ta' everolimus tant li d-doża ma tistax tiġi aġġustata sewwa bl-ammonti tad-doži disponibbli.
		↔ dasabuvir	1.03 (0.90-1.18)	1.08 (0.98-1.20)	1.14 (1.05-1.23)	
		↔ ombitasvir	0.99 (0.95-1.03)	1.02 (0.99-1.05)	1.02 (0.99-1.06)	
		↔ paritaprevir	1.22 (1.03-1.43)	1.26 (1.07-1.49)	1.06 (0.97-1.16)	

Sirolimus 0.5 mg doża waħda ⁵ Mekkaniżmu: Effett fuq sirolimus huwa minħabba l- inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ Sirolimus	6.40 (5.34-7.68)	38.0 (31.5-45.8)	19.6 (16.7-22.9) ⁶	Użu konkomitanti ta' sirolimus ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir mhux irrakkomandat sakemm fl-benefiċċji jegħlbu r-riskji (ara sezzjoni 4.4). Jekk sirolimus jintuża flimkien ma' dasabuvir + ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, amministra sirolimus 0.2 mg darbtejn fil-ġimgħa (kull 3 jew 4 ijiem fuq l-istess jumejn kull ġimgħa). Il- konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid- demm għandhom jiġu monitorjati kull 4 sa 7 ijiem sakemm 3 livelli ta' doża l-iktar minimi (<i>troughs</i>) konsekuttivi juru konċentrazzjonijiet stabbli ta' sirolimus. Id-doża ta' sirolimus u/jew il-frekwenza tad-dożaġġ għandha tkun aġġustata kif meħtieġ. Fl-aħħar ijiem wara t- tlestija tat-trattament ta' dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir, id-doża ta' sirolimus u l-frekwenza tad- dożaġġ ta' qabel ma ttiehed dasabuvir + ombitasvir / paritaprevir / ritonavir għandhom jitkomplew, flimkien ma' monitoraġġ ta' rutina tal- konċentrazzjonijiet fid-demm ta' sirolimus.
		↔ dasabuvir	1.04 (0.89-1.22)	1.07 (0.95-1.22)	1.13 (1.01-1.25)	
		↔ ombitasvir	1.03 (0.93-1.15)	1.02 (0.96-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	
		↔ paritaprevir	1.18 (0.91-1.54)	1.19 (0.97-1.46)	1.16 (1.00-1.34)	
Tacrolimus	dasabuvir	↑ tacrolimus	3.99	57.1	16.6	Użu fl-istess hin ta'

2 mg doża waħda ⁷ Mekkaniżmu: Effett fuq tacrolimus huwa minħabba l- inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	+ ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir		(3.21-4.97)	(45.5-71.7)	(13.0-21.2)	tacrolimus flimkien ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mhux irrakkomandat sakemm il-benefiċċji jegħlbu r-riskji (ara sezzjoni 4.4). Jekk tacrolimus ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jintużaw flimkien, tacrolimus m'għadux jingħata fil-jum meta dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir huma mibdija. Fil-jum ta' wara li dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kienu mibdija; erga' ibda tacrolimus b'doża mnaqqsqa bbażata fuq il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-dem. Id-doża rrakkomandata ta' tacrolimus hija 0.5 mg kull 7 ijiem. Konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-dem shih għandhom jiġu ssorveljati fil-bidu u matul l-amministrazzjoni flimkien ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u d-doża u/jew il-frekwenza tad-dożaġġ għandha tiġi agġustata kif meħtieġ. Mat-tlestija tat-trattament ta' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, id-doża xierqa u l-frekwenza tad-dożaġġ ta' tacrolimus għandha tkun iggwidata minn valutazzjoni tal-
		↔ 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)	

						konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm.
KELATURI TAL-HADID						
Deferasirox	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ dasabuvir				Deferasirox jista' jżid l-espożizzjonijiet ta' dasabuvir u għandu jintuża b'kawtela.
PRODOTTI MEDIĊINALI UŻATI FL-ISKLEROŻI MULTIPLA						
Teriflunomide	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ dasabuvir				Teriflunomide jista' jżid l-espożizzjonijiet ta' dasabuvir u għandu jintuża b'kawtela .
OPJOJDI						
Methadone: 20-120mg darba kuljum ⁵	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ R- Methadone	1.04 (0.98-1.11)	1.05 (0.98-1.11)	0.94 (0.87-1.01)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal methadone u dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ S- Methadone	0.99 (0.94-1.08)	0.99 (0.89-1.09)	0.86 (0.76-0.96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/ u dasabuvir (bbażat fuq studju inkroċjat ta' tqabbil)				
buprenorfina/ naloxone 4-24 mg/ 1-6 mg darba kuljum ⁵	dasabuvir + Ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	↑ bu- prenorphine	2.18 (1.78-2.68)	2.07 (1.78-2.40)	3.12 (2.29-4.27)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal buprenorphine/ naloxone u dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↑ norbu- prenorphine	2.07 (1.42-3.01)	1.84 (1.30-2.60)	2.10 (1.49- 2.97)	
		↔ naloxone	1.18 (0.81-1.73)	1.28 (0.92-1.79)	Mhux magħruf	
		↔ ombitasvir/paritaprevir u dasabuvir (bbażat fuq studju inkroċjat ta' tqabbil)				
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 b' ritonavir u inibizzjoni ta' UGT b' paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.						

RILASSANTI TAL-MUSKOLI						
Carisoprodol 250 mg doża wahda Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ Carisoprodol ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0.54 (0.47-0.63) 0.96 (0.91-1.01) 0.98 (0.92-1.04) 0.88 (0.75-1.03)	0.62 (0.55-0.70) 1.02 (0.97-1.07) 0.95 (0.92-0.97) 0.96 (0.85-1.08)	NA 1.00 (0.92-1.10) 0.96 (0.92-0.99) 1.14 (1.02-1.27)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-carisoprodol; žid id-doża jekk klinikament indikat
Cyclobenzaprine 5 mg doża wahda Mekkaniżmu: tnaqqis possibbilment minħabba induzzjoni ta' CYP1A2 minn ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ cyclobenzapr ine ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0.68 (0.61-0.75) 0.98 (0.90-1.07) 0.98 (0.92-1.04) 1.14 (0.99-1.32)	0.60 (0.53-0.68) 1.01 (0.96-1.06) 1.00 (0.97-1.03) 1.13 (1.00-1.28)	NA 1.13 (1.07-1.18) 1.01 (0.98-1.04) 1.13 (1.01-1.25)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall- cyclobenzaprine; žid id-doża jekk klinikament indikat
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI						
Paracetamol (mogħti bħala doża fissa ta' hydrocodone/parac etamol) 300 mg doża wahda	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ Paracetamol ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1.02 (0.89-1.18) 1.13 (1.01-1.26) 1.01 (0.93-1.10) 1.01 (0.80-1.27)	1.17 (1.09-1.26) 1.12 (1.05-1.19) 0.97 (0.93-1.02) 1.03 (0.89-1.18)	NA 1.16 (1.08-1.25) 0.93 (0.90-0.97) 1.10 (0.97-1.26)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal paracetamol meta jiġi amministrat ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
Hydrocodone (mogħti bħala doża fissa ta' hydrocodone/parac etamol) 5 mg doża wahda Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir		↑ hydrocodone Bidliet għal dasabuvir u ombitasvir, paritaprevir huma l-istess kif muri għal paracetamol hawn fuq	1.27 (1.14-1.40)	1.90 (1.72-2.10)	NA	Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' hydrocodone b'50% u / jew monitoraġġ kliniku meta jiġi amministrat ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
INIBITURI TAL-PROTON-PUMP						
Omeprazole	dasabuvir	↓	0.62	0.62	Mhux	Jekk ikun klinikament

40 mg darba kuljum Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir .	+ ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	omeprazole	(0.48-0.80)	(0.51-0.75)	magħruf	indikar doži oghla ta' omeprazole għandhom jintużaw.
		↔ dasabuvir	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ ombitasvir	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ paritaprevir	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	
Esomeprazole Lansoprazole Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ esomeprazole, lansoprazole				Jekk klinikament indikat, doži oghla ta' esomeprazole / lansoprazole jistgħu jkunu meħtieġa .
SEDATIVI/IPNOTICI						
Zolpidem 5 mg doża waħda	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ zolpidem	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal zolpidem
		↔ dasabuvir	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ ombitasvir	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.23 (1.10-1.38)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.04 (1.00-1.08)	
Diazepam 2 mg doża waħda Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir .	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ diazepam	1.18 (1.07-1.30)	0.78 (0.73-0.82)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal diazepam; žid id-doża jekk klinikament indikat
		↓ nordiazepam	1.10 (1.03-1.19)	0.56 (0.45-0.70)	NA	
		↔ dasabuvir	1.05 (0.98-1.13)	1.01 (0.94-1.08)	1.05 (0.98-1.12)	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.98 (0.93-1.03)	0.93 (0.88-0.98)	
		↔ paritaprevir	0.95 (0.77-1.18)	0.91 (0.78-1.07)	0.92 (0.82-1.03)	
Alprazolam 0.5mg doża waħda Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 b' ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ alprazolam	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)	NA	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika tal-pazjenti. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' alprazolam abbaži ta' rispons kliniku. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża
		↔ 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)	
		↔	0.91	0.96	1.12	

		paritaprevir	(0.64 -1.31)	(0.73-1.27)	(1.02-1.23)	għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
--	--	--------------	--------------	-------------	-------------	---

ORMONI TAT-TIROJDE

Levothyroxine Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ levothyroxine	Monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża jista' jkun meħtieġ għal levothyroxine.
---	---	--	---

1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum (amministrati fil-ghaxija) kien ukoll amministrat ma' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L-effett fuq is-C_{mass} u l-AUC ta' DAAs u lopinavir kienet simili għal dik osservata meta lopinavir/ritonavir 400/100 mg kienu amministrati darbtejn kuljum ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
2. Fl-istudju rilpivirine kien ukoll jingħata mal-ikel fil -ghaxija u 4 sigħat wara l-pranzu ma' dasabuvir + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir. L-effett fuq l-espożizzjonijiet ta' rilpivirine kienet simili għal dik osservata meta rilpivirine ingħata fil-ghodu mal-ikel ma' dasabuvir + ombitasvir / paritaprevir / ritonavir
3. Ciclosporin 100 mg mogħti waħdu u 30 mg mogħtija ma' dasabuvir +
4. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Doži normalizzati tal-proporzjonijiet ta' cyclosporine huma murija għal interazzjoni mal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. C₁₂:= konċentrazzjoni wara 12-il siegħa minn doża waħda ta' everolimus.
5. Sirolimus 2 mg kien mogħti waħdu, 0.5 mg mogħti ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Il-proporzjonijiet tad-doża normalizzata ta' sirolimus huma murija għal interazzjoni ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir.
6. C₂₄:= konċentrazzjoni wara 24 siegħa minn doża waħda ta' cyclosporine, tacrolimus jew sirolimus.
7. Tacrolimus 2 mg ingħata waħdu u 2 mg ingħataw ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Doži normalizzati tal-proporzjonijiet ta' tacrolimus huma murija għal interazzjoni ma' dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
8. Doži normalizzati parametric rapportati għal methadone, buprenorphine u naloxone.

Nota: Id-doži użati għal dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kienu: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg darba kuljum u dasabuvir 400 mg darbtejn kuljum jew 250 mg darbtejn kuljum. dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ingħataw bħala doži multipli fl-istudji kollha ta' interazzjoni tal-medicina hlief l-istudji ta' interazzjoni tal-medicina ma' carbamazepine, gemfibrozil, ketoconazole, u sulfamethoxazole/trimethoprim..

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni ta' medicina twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal / kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Għandha tingħata kawtela estrema biex tiġi evitata tqala f'pazjenti nisa u fil-partners femminili ta' pazjenti rġiel meta dasabuvir jintuża ma' ribavirin. Effetti sinifikanti teratoġeniċi u/jew embrijocidali ġew murija fl-ispeċi tal-annimali kollha esposti għal ribavirin; għalhekk ribavirin huwa kontraindikant

f'nisa li huma tqal u f'partners irġiel ta' nisa li huma tqal. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

Pazjenti nisa: Nisa li jistgħu jinqabdu tqal ma għandhomx jirċievu ribavirin sakemm ma jkunux qegħdin jużaw forom effettivi ta' kontraċezzjoni matul il-kura b'ribavirin u għal 4 xhur wara l-kura.

Pazjenti rġiel u l-partners femminili tagħhom: Pazjenti rġiel jew il-partners femminili tagħhom li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament b'ribavirin u għal 7 xhur wara li tintemm il kura.

Ethinylestradiol huwa kontraindikant flimkien ma' dasabuvir (ara sezzjoni 4.3). Ara l-informazzjoni addizzjonali dwar kontraċettivi ormonali speċifiċi fit-taqsimiet 4.3 u 4.4.

Tqala

Hemm ammont limitat ta' dejta mill-użu ta' dasabuvir f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward ta' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li tevita l-użu ta' dasabuvir waqt it-tqala.

Jekk ribavirin jingħata flimkien ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, japplikaw il-kontraindikazzjonijiet dwar l-użu ta' ribavirin waqt it-tqala japplikaw (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin).

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk dasabuvir u metaboliti humiex eliminati fil-halib tas-sider uman. Dejta farmakokinetika disponibbli fl-annimali turi eliminazzjoni ta' dasabuvir u tal-metaboliti fil-halib (għal dettalji ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi mill-prodott mediċinali fit-trabi li jitreddgħu, għandha tittiehed deċiżjoni fuq jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx il-kura b'dasabuvir, filwaqt li titqies l-importanza tat-terapija għall-omm. Pazjenti li qed jirċievu ribavirin għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

Fertilità

Ebda dejta umana fuq l-effett ta' dasabuvir fuq fertilità ma hija disponibbli. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dasabuvir m'għandu l-ebda effett jew effett negligibbli fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti għandhom jiġu infurmati li għet irrappurtata għejja waqt il-kura b'dasabuvir f'kombinazzjoni ma ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'individwi li qed jirċievu dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin, l-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati (iktar minn 20% tal-individwi) kienu għejja u dardir. Il-proporzjon ta' individwi li waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba avvenimenti avversi kien 0.2% (5/2,044) u 4.8% (99/2,044) tal-individwi kellhom tnaqqis fid-doża ta' ribavirin minhabba reazzjonijiet avversi.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Is-sommarju dwar is-sigurtà huwa bbażat fuq data miġburin flimkien minn provi kliniċi fil-fażijiet 2 u 3 f'individwi li rċievew dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' jew minghajr ribavirin. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati fit-Tabella 3 kienu ta' severita' ta' grad 1 f'reġimi li fihom dasabuvir- u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht mill-klassi tal-organi tas-sistema u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi identifikati b'dasabuvir f'kombinazzjoni ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jew ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin

Frekwenza	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2,044	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Komuni	Anemija	
<i>Disturbi tas-sistema immunitarja</i>		
Frekwenza mhux magħrufa	Reazzjonijiet anafilaktici	Reazzjonijiet anafilaktici
<i>Disturbi fill-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>		
Mhux komuni	Deidrazzjoni	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>		
Komuni ħafna:	Insomnija	
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>		
Komuni ħafna	Nawsja, Dijarea	
Komuni	Rimettar	
<i>Disturbi epatobiljari</i>		
Frekwenza mhux magħrufa	Dikompensazzjoni epatika u insuffiċjenza tal-fwied	Dikompensazzjoni epatika u insuffiċjenza tal-fwied
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>		
Komuni ħafna:	Hakk	
Komuni		Hakk
Rari	Angjoedema	Angjoedema
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
Komuni ħafna:	Astenja Ghejja	

*Is-sett ta' deġa jinkludi l-individwi infettati bil-ġenotip 1 fil-provi tal-Fażi 2 u 3 inkluż individwi b'ċirrozi. Għal abnormalitajiet tal-laboratorju irreferi għat-Tabella 4.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Meta pparagunat ma' individwi minghajr ċirrozi, f'individwi b'ċirrozi kkompensata kien hemm rata iktar għolja ta' iperbilirubinemija meta ribavirin kien parti mill-kura.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Il-bidliet fil-parametri tal-laboratorju magħżula huma deskritti fit-Tabella 4. Tabulazzjoni ġenb ma' ġenb hija pprovduta biex tissimplifika l-preżentazzjoni; tqabbil dirett m'għandux isir bejn provi li jvarjaw fit-tfassil tal-prova.

Tabella 4: Anormalitajiet tal-laboratorju emergenti minn kura magħżula

Parametri tal-laboratorju	SAPPHIRE I u II	PEARL II, III, u IV	TURQUOISE II (indivdu b'cirrozi)
	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12-il ġimgħa N = 770 n (%)	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12-il ġimgħa N = 509 n (%)	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 jew 24 ġimgħa N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (Grad 3)	6/765 (0.8%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
>20 × ULN (Grade 4)	3/765 (0.4%)	0	2/380 (0.5%)
Emoglobina			
<100-80 g/L (grad 2)	41/765 (5.4%)	0	30/380 (7.9%)
<80-65 g/L (grad 3)	1/765 (0.1%)	0	3/380 (0.8%)
<65 g/L (Grade 4)	0	0	1/380 (0.3%)
Bilirubin totali			
>3-10 × ULN (grad 3)	19/765 (2.5%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
>10 × ULN (grad 4)	1/765 (0.1%)	0	0
*ULN: Limitu ta' Fuq tan-Normal			

Elevazzjonijiet fl-ALT tas-serum

F'analizi miġbura ta' provi kliniċi b'dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir flimkien ma' jew mingħajr ribavirin, 1% tas-sugġetti esperjenzaw livelli ta' ALT fis-serum aktar minn 5 darbiet oġġla mil-limitu tan-normal (ULN) wara li beda l-kura. Peress li l-inċidenza ta' elevazzjonijiet bħal dawn kien ta' 26% fost in-nisa li jiehdu ukoll, medicina li fiha ethinyloestradiol, dawn il-prodotti mediċinali huma kontraindikati ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ebda zieda fl-inċidenza ta' elevazzjoni fl-ALT ma kienet osservata ma' tipi oħra ta' estrogeni sistemici komunament użati għal terapija ta' sostituzzjoni bl-ormoni (e.ż., estradiol u estrogeni konjugati). Elevazzjonijiet fl-ALT kienu tipikament asintomatiċi, ġeneralment seħħew matul l-ewwel 4 ġimgħat ta' kura (hin medju 20 ġurnata, medda 8-57 ijiem) u ħafna ġew solvuti b' terapija kontinwa. Żewġ pazjenti waqfu dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir minħabba ALT elevat, inkluża waħda fuq ethinyloestradiol. Tlieta interrompew dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal perjodu minn ġurnata waħda sa sebat ijiem, inkluża waħda fuq ethinyloestradiol. Il-maġġoranza ta' dawn l-elevazzjonijiet fl-ALT kienu temporanji u kkunsidrati bħala relatati ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ġeneralment żidiet fl-ALT ma kienux assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubin. Ċirrozi ma kienx fattur ta' riskju għall-ALT elevat (ara sezzjoni 4.4).

Elevazzjonijiet f'bilirubin tas-serum

Elevazzjonijiet temporanji tal-bilirubin fis-serum (il-biċċa l-kbira indiretti) ġew osservati f'individwi li kienu qed jirċievu dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin, relatati mal-inibizzjoni ta' trasportaturi ta' bilirubin OATP1B1/1B3 minn paritaprevir u emoliżi indotta minn ribavirin. L-elevazzjonijiet ta' bilirubin seħħew wara l-bidu tal-kura, laħqu l-oġġla livell sal-Ewwel Ġimgħa tal-istudju, u ġeneralment riżolvew b'terapija kontinwa. Elevazzjonijiet ta' bilirubin ma kienux assoċjati ma' elevazzjonijiet ta' aminotransferazi. Il-frekwenza ta' elevazzjonijiet indiretti ta' bilirubin kienet aktar baxxa fost l-individwi li ma ngħatawx ribavirin.

Reċipjenti ta' trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà globali, f'pazjenti sottoposti għal trapjant tal-fwied li huma infettati b'HCV u li kienu amministrati dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin (minbarra l-mediċinali immunosoppressanti tagħhom) kien simili għal suġġetti kkurati b'dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin fil-fażi provi kliniċi 3, għalkemm xi reazzjonijiet avversi kienu żdiedu fil-frekwenza. 10 individwi (29.4 %) kellhom mill-inqas linja ta' bażi waħda ta' emoglobina ta' anqas minn 10 g/dL. 10 individwi minn 34 (29.4 %) kellhom doża ta' ribavirin modifikata minhabba tnaqqis fl-emoglobina u 2.9 % (1/34) kellhom interruzzjoni ta' ribavirin. Tbidil fid-doża ta' ribavirin ma kellux impatt fuq r-rati ta' SVR. 5 individwi kellhom bżonn erythropoietin, li lkoll bdew ribavirin bid-doża tal-bidu ta' 1000 sa 1200 mg kuljum. Ebda suġġett ma rċieva trasfużjoni tad-demm.

Pazjenti ko-infettati b'HIV/HCV

Il-profil ta' sigurtà globali f'individwi ko-infettati b'HCV/HIV-1 kien simili għal dak osservat f'individwi infettati b'HCV biss. Elevazzjonijiet temporanji fil-bilirubin totali $\geq 3 \times \text{ULN}$ (l-aktar indiretti) sehhew f'17 (27.0 %) –il individwu; 15 minn dawn l-individwi kienu qed jirċievu atazanavir. Ebda wieħed mill-individwi b'iperbilirubinimja ma kellu elevazzjonijiet konkomitanti ta' aminotransferases.

Individwi infettati bil-GT1 bi jew mingħajr ċirrozi b'indeboliment sever tal-kliwi jew mard renali fl-aħħar stadju (ESRD)

Dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr ribavirin ġew iwwalutati f'68 individwi b'infazzjoni ta' ġenotip 1 b'ċirrozi jew mingħajrha li għandhom indeboliment sever tal-kliwi jew ESRD (ara Sezzjoni 5.1). Il-profil ta' sigurtà ġenerali f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi kien simili għal dak li kien osservat fi studji ta' Fażi 3 preċedenti f'individwi mingħajr indeboliment sever tal-kliwi, hlief li proporzjon akbar ta' individwi jehtiegu intervent minhabba t-tnaqqis fl-emoglobina assoċjata ma' ribavirin. Il-livell medju ta' emoglobina fil-linja bażi kien ta' 12.1 g/dL u t-tnaqqis medju fl-emoglobina fl-aħħar tat-trattament għal individwi li kienu qed jiehdu RBV kien ta' 1.2 g/dL. Disgħa u tletin mill-50 individwu li rċievw ribavirin kienu jehtiegu interruzzjoni ta' ribavirin, u 11 minn dawn l-individwi kienu wkoll ittrattati b'eritropoetin. Erba' individwi kellhom livell ta' emoglobina $< 8 \text{ g/dL}$. Żewġ individwi rċievw trasfużjoni tad-demm. Avvenimenti avversi ta' anemija ma dehrux fit-18-il individwu infettati bil-GT1b li ma rċeviewx ribavirin. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir ġie wkoll evalwat mingħajr ribavirin f'18 -il pazjent infettati bil-GT1a u GT4; l-ebda avvenimenti avversi ta' anemija ma dehrux f'dawn l-individwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' dasabuvir fit-tfal u fl-adolesxenti minn < 18 -il sena għadha ma ġietx stabbilita. M'hemmx tagħrif disponibbli.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża waħdanija dokumentata ta' dasabuvir mogħtija f'voluntiera b'saħħitom kienet ta' 2 g. Fl-istudju ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi jew abnormalitajiet tal-laboratorju klinikament sinifikanti relatati mal-mediċina. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi

ssorveljat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi jew effetti u tinbeda kura sintomatika xierqa immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali li jaġixxu direttament, Antivirali b'azzjoni diretta, Kodiċi ATC: J05AP09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dasabuvir huwa inibitur non-nucleoside tal-polymerase RNA dipendenti fuq HCV RNA dekodifikat mill-ġene NS5B, li huwa essenzjali għar-replikazzjoni tal-ġenomu virali.

Ko-amministrazzjoni ta' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tikkombina tlett prodotti mediċinali anti-virali li jaħdmu b'mod dirett b' mekkanizmi differenti ta' kif jaħdmu u profili ta' reżistenza differenti sabiex jaħdmu fuq HCV fi stadji differenti tal-ħajja tal-virus. Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal-profil farmakoloġiku tagħhom.

Attività fil-kultura taċ-ċelloli u/jew l-istudji bijokimiċi

L-EC₅₀ ta' dasabuvir kontra razez ta' ġenotip 1a-H77 u 1b-Con1 f'testijiet fuq kulturi ta' ċelloli HCV replikon kien ta' 7.7 u 1.8 nM, rispettivament. L-attività replikon ta' dasabuvir kienet mnaqqsa minn 12- sa 13-il darba fil-preżenza ta' 40% tal-plażma umana. L-EC₅₀ medju ta' dasabuvir kontra replikons li fihom NS5B minn penil ta' iżolati ta' ġenotip 1a u 1b li qatt ma ħadu l-kura qabel fit-testijiet fuq kulturi ta' ċelloli HCV replikon kienu 0.77 nM (firxa ta' 0.4 sa 2.1 nM; n=11) u 0.46 nM (firxa ta' 0.2 sa 2 nM; n=10), rispettivament F'assaggi biokimiċi, dasabuvir inibixxa penil ta' polimerazi ta' ġenotip 1a u 1b b'valur medju ta' IC₅₀ ta' 4.2 nM (firxa ta' 2.2 sa 10.7 nM; n=7).

Il-metabolit M1 ta' dasabuvir kellu valuri ta' EC₅₀ ta' 39 u 8 nM meta mqabbel ma' ġenotip 1a-H77 u 1b-Con1 f' testijiet ta' HCV replikon f' kultura taċ-ċelloli, rispettivament, u l- attività tal-metabolit M1 kientet imnaqqsa minn 3- sa 4- darbiet fil-preżenza ta' 40% plasma umana. Dasabuvir kellu attività mnaqqsa f'testijiet biokemikali kontra NS5B polymerases min ġenotipi HCV 2a, 2b, 3a u 4a (valuri IC₅₀ li jvarjaw min 900 nM sa >20 µM).

Reżistenza

Kultura fiċ-ċellula

Reżistenza mogħtija minn varjanti NS5B, magħżula f'kulturi ta' ċelloli jew identifikati fi provi kliniċi ta' Fażi 2b u 3 kienet ikkaratterizzata fenotipikament fir-replikons ta' ġenotip 1a jew 1b xierqa.

Fil-ġenotip 1a, is-sostituzzjonijiet C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, u Y561H f'HCV NS5B naqqsu s-suxxettibbiltà għal dasabuvir. Fir-replikon tal-ġenotip 1a, l-attività ta' dasabuvir tnaqqset b'21 sa 32 darba mis-sostituzzjonijiet M414T, S556G jew Y561H; b'152 sa 261 darba mis-sostituzzjonijiet A553T, G554S jew S556R; u b'1472 u 975 darba mis-sostituzzjonijiet C316Y u Y448H, rispettivament. G558R u D559G/N kienu osservati bħala sostituzzjonijiet emergenti għall-kura iżda l-attività ta' dasabuvir kontra dawn il-varjanti ma setgħetx tiġi evalwata minhabba kapaċità ta' replikazzjoni hażina. Fil-ġenotip 1b, is-sostituzzjonijiet C316N, C316Y, M414T, Y448H, u S556G f'HCV NS5BV naqqsu s-suxxettibbiltà għal dasabuvir. L-attività ta' dasabuvir tnaqqset b'5 u 11-il darba minn C316N u S556G, rispettivament; b'46 darba minn M414T jew Y448H; u b'1569 darba minn sostituzzjonijiet C316Y fir-replikon tal-ġenotip 1b. Dasabuvir żamm l-attività sħiħa kontra

r-replikonijiet li fihom is-sostituzzjonijiet S282T fis-sit tat-twahhil tal-nucleoside, M423T fis-sit l-aktar baxx tas-saba' l-kbir, u P495A/S, P496S jew V499A fis-sit ta' fuq tas-saba' l-kbir.

Effett ta' sostituzzjonijiet/polimorfizmi tal-linja bażi ta' HCV fuq ir-rispons tal-kura

Saret analiżi miġbura tal-individwi b'infezzjoni HCV ta' ġenotip 1 li kienu kkurati b'dasabuvir, ombitasvir u paritaprevir bi jew mingħajr ribavirin fi provi kliniċi ta' Fażi 2b u 3 biex tesplora l-assocjazzjoni bejn is-sostituzzjonijiet/polimorfizmi NS3/4A, NS5A jew NS5B tal-linja bażi u r-riżultat tal-kura f'dawn il-korsijiet irrakkomandati.

Fil-kampjuni tal-linji bażi tal-ġenotip 1a akbar minn 500 f'din l-analiżi, il-varjanti assoċjati mar-reżistenza osservati l-aktar frekwentement kienu M28V (7.4%) f'NS5A u S556G (2.9%) f'NS5B. Q80K, għalkemm polimorfizmu ferm prevalenti f'NS3 (41.2% tal-kampjuni), jikkonferixxi reżistenza minima għall-paritaprevir. Varjanti assoċjati mar-reżistenza fil-pożizzjonijiet tal-amino aċidi R155 u D168 fl-NS3 kienu osservati rarament (anqas minn 1%) fil-linja bażi. Fil-kampjuni tal-linji bażi tal-ġenotip 1b akbar minn 200 f'din l-analiżi, il-varjanti assoċjati mar-reżistenza osservati l-aktar frekwentement kienu Y93H (7.5%) f'NS5A u C316N (17.0%) u S556G (15%) f'NS5B. Fid-dawl tar-rati baxxi ta' nuqqas viroloġiku osservati bil-korsijiet ta' kura rrakkomandati għall-individwi infettati bil-ġenotip 1a u 1b HCV, il-preżenza tal-varjanti fil-linja bażi tidher li għandha ftit impatt fuq il-probabbiltà li jintlaħaq SVR.

Fi studji kliniċi

Mill-2,510 individwi infettati b'HCV ta' ġenotip 1 li kienu kkurati b'reġimi li fihom ombitasvir, paritaprevir, u dasabuvir bi jew mingħajr ribavirin (għal 8, 12, jew 25 ġimgħa) fil-provi kliniċi ta' Fażi 2b u 3 ikkurati b'korsijiet li fihom ABT-450, ombitasvir, u dasabuvir, bi jew mingħajr ribavirin (għal 8, 12, jew 24 ġimgħa), total ta' 74 individwu (3%) esperjenzaw falliment viroloġiku (primarjament rikaduta wara l-kura). Il-varjanti emergenti mill-kura u l-prevalenza tagħhom f'dawn il-popolazzjonijiet ta' nuqqas viroloġiku huma indikati fit-Tabella 5. Fis-67 individwu infettat bil-ġenotip 1a, kienu osservati varjanti NS3 f'50 individwu, kienu osservati varjanti NS5A f'46 individwu, kienu osservati varjanti NS5B f'37 individwu, u kienu osservati varjanti emergenti f'kuri fit-3 miri ta' mediċini fi 30 individwu. Fis-7 individwi infettati bil-ġenotip 1b, kienu osservati varjanti emergenti mill-kura f'NS3 f'4 individwi, f'NS5A f'2 individwi, u kemm NS3 kif ukoll NS5A f'individwu wiehed. L-ebda individwu infettat bil-ġenotip 1b ma kellu varjanti emergenti għall-kura fit-3 miri tal-mediċini kollha.

Tabella 5. Sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi li johroġu mill-kura f'analizi miġbura ta' disabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, bi u mingħajr korsijiet RBV fi provi kliniċi ta' Fażi 2b u Fażi 3 (N=2510)

Mira	Sostituzzjonijiet tal-amino aċidi emergenti ^a	Ġenotip 1a N=67 ^b % (n)	Ġenotip 1b N=7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42.9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13.4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3) ^d
	D168Y	7.5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5%	--
NS5A	M28T	20.9 (14)	--
	M28V ^c	9 (6)	--
	Q30R ^c	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%	--

- Osservati f'ta' mill-inqas 2 individwi tal-istess sottotip.
- N=66 għall-mira NS5B.
- Kienet osservati sostituzzjonijiet flimkien ma' sostituzzjonijiet emergenti oħra f'pożizzjoni NS3 R155 jew D168.
- Osservati flimkien mal-individwi infettati bil-ġenotip 1b.
- Osservati flimkien ma' 6% (4/67) tal-individwi.

Nota : Il-varjanti li ġejjin kienet magħżula fil-kultura taċ-ċelloli iżda ma kienet emergenti għall-kura: Varjanti NS3 A156T fil-ġenotip 1a, u R155Q u D168H fil-ġenotip 1b; varjanti NS5A Y93C/H fil-ġenotip 1a, u L31F/V jew Y93H flimkien ma' L28M, L31F/V jew P58S fil-ġenotip 1b; u l-varjanti f'NS5B Y448H fil-ġenotip 1a, u M414T u Y448H fil-ġenotip 1b.

Persistenza ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza

Il-persistenza ta' sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi assoċjati ma' rezistenza għal dasabuvir, ombitasvir and paritaprevir f'NS3, NS5A, u NS5B, rispettivament, kienet ivvalutata fl-individwi infettati bil-ġenotip 1a fil-provi tal-Fażi 2b. Il-varjanti emergenti għall-kura b'dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R jew D559G/N f'NS5B kienet osservati f'34 individwu . Il-varjanti emergenti għall-kura b'ombitasvir M28T, M28V jew Q30R f'NS5A kienet osservati f'32 individwu. Il-varjanti emergenti b'paritaprevir V36A/M, R155K jew D168V f'NS3 kienet osservati f'47 individwu. F'32 individwu kienet osservati l-varjanti emergenti għall-kura b'ombitasvir M28T, M28V jew Q30R f'NS5A. F'34 individwu kienet osservati l-varjanti emergenti għall-kura b'dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R jew D559G/N f'NS5B.

Il-varjanti ta' NS3 V36A/M u R155K u l-varjanti ta' NS5B M414T u S556G baqgħu identifikabbli wara l-kura fit-48 Ġimgħa, filwaqt li l-varjant ta' NS3 D168V u l-varjanti NS5B l-oħra kollha ma kienet osservati wara l-kura fit-48 Ġimgħa. Il-varjanti emergenti għall-kura kollha fl-NS5A baqgħu identifikabbli wara l-kura fit-48 Ġimgħa. Minhabba r-rati SVR għoljin fil-ġenotip 1b, ix-xejriet fil-persistenza ta' varjanti emergenti għall-kura f'dan il-ġenotip ma setgħux jiġu stabbiliti.

In-nuqqas ta' detezzjoni ta' virus li fil-sostituzzjoni assoċjata mar-rezistenza ma jindikax li l-virus rezistenti m'għadux preżenti f'livelli klinikament sinifikanti. L-impatt kliniku fit-tul tal-emergenza jew persistenza ta' virus li għandu sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal disabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fuq kura fil-futur mhuwiex magħruf.

Rezistenza inkroċjata

Hija mistennija rezistenza inkroċjata fost l-inibituri NS5A, l-inibituri protease NS3/4A, u l-inibituri NS5B non-nucleoside skont il-klassi. L-impatt ta' esperjenza ta' kura preċedenti b'dasabuvir, ombitasvir jew ABT-450 fuq l-effikaċja ta' inibituri oħrajn ta' NS5A, inibituri proteaži ta' NS3/4A, jew inibituri NS5B ma ġiex studjat.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u sigurtà ta' Exviera f'kombinazzjoni ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr ribavirin ġew evalwati fi tmien provi kliniċi ta' Fażi 3, inklużi żewġ provi esklussivament f'individwi b'ċirrozi ikkompensata (Child-Pugh A), f'iktar minn 2,360 individwu b'infezzjoni tal-eptatite Ċ kronika ta' ġenotip 1 kif imqassra f'Tabella 6.

Tabella 6. Provi ta' Fazi 3 globali multicentrali mwettqa b'dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jew minghajr ribavirin (RBV).

Prova ¹	Numru ta' individiwi kkurati	Ġenotip HCV (GT)	Sommarju tad-disinn tal-istudju ³
Naïve għall-kura, minghajr ċirrozi			
SAPPHIRE I	631	GT1	Fergħa A: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Fergħa A: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Fergħa A: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Fergħa B: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV
GARNET (tikketta miftuħa)	166	GT1b	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 ġimgħat)
B'esperjenza ta' peginterferon+ribavirin⁵, minghajr ċirrozi			
SAPPHIRE II	394	GT1	Fergħa A: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: Placebo
PEARL II (tikketta miftuħa)	179	GT1b	Fergħa A: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Naïve għall-kura u b'esperjenza ta' peginterferon+ribavirin , b'ċirrozi kkompensata			
TURQUOISE II (tikketta miftuħa)	380	GT1	Fergħa A: dasabuvir u Isem Kummerċjali + RBV (12-il ġimgħa) Fergħa B: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24-il ġimgħa)
TURQUOISE III (tikketta miftuħa)	60	GT1b	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 il-ġimgħa)

Fi-tmien provi kollha, id-doża ta' dasabuvir kienet 250 mg darbtejn kuljum u d-doża ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kienet 25/150/100 mg darba kuljum. Għal individwi li rċevew ribavirin, id-doża ta' ribavirin kienet 1000 mg kuljum għal individwi li jiżnu anqas minn 75 kg jew 1200 mg kuljum għal individwi li jiżnu 75 kg jew aktar.

Rispons viroloġiku sostnut (SVR) kien il-punt ta' tmiem primarju biex tigi ddeterminata r-rata ta' kura HCV fl-istudji tal-Fazi 3 u kien iddefinit bħala HCV RNA mhux skopert 12-il ġimgħa wara tmiem il-kura (SVR12). Il-perjodu ta' kura kien fiss f'kull prova u ma kienx iggwidat mil-livelli HCV RNA tal-individwi (l-ebda algoritmu ggwidat mir-rispons). Il-valuri HCV RNA fil-plażma tkejlu matul il-provi kliniċi permezz tat-test COBAS TaqMan HCV (verżjoni 2.0), għall-użu mas-Sistema High Pure (minbarra GARNET fejn intuża COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0). Is-sistema ta'

analizi High Pure kellha limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ) ta' 25 IU għal kull mL u l-analizi AmpliPrep kellha LLOQ ta' 15 IU għal kull mL.

Provi kliniċi f'adulti naïve għall-kura

SAPPHIRE-I - ġenotip 1, 'naïve' għall-kura, mingħajr ċirrozi

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, 'double-blind', ikkontrollat bil-plaċebo
Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgha

Il-pazjenti kkurati (N=631) kellhom età medja ta' 52 sena (medda: 18 sa 70), 54.5% kienu rġiel; 5.4% kienu Suwed; 15.2% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 79.1% kellhom HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; 15.4% kellhom fibrozi portali (F2) u 8.7% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3); 67.7% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a ta' HCV; 32.3% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 7 SVR12 għal individwi naïve għall-kura, infettati bil-ġenotip 1 f'SAPPHIRE-I

Riżultat tal-kura	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV għal 12-il ġimgha		
	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	456/473	96.4	94.7, 98.1
Ġenotip 1a HCV	308/322	95.7	93.4, 97.9
Ġenotip 1b HCV	148/151	98.0	95.8, 100.0
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12			
Kura VF ^a	1/473	0.2	
Rikaduta	7/463	1.5	
Oħrajn ^b	9/473	1.9	

a. HCV $\geq$ 25 IU/mL ikkonfermata wara HCV RNA $<$ 25 IU/mL waqt il-kura, żieda ta' 1 log₁₀ IU/mL ikkonfermata fl-RNA tal-HCV minn nadir, jew RNA tal-HCV persistentment $\geq$ 25 IU/mL b'ta' mill-inqas 6 ġimghat ta' kura.

b. Oħrajn jinkludu twaqqif kmieni tal-medicina mhux minhabba falliment virologiku u valuri nieqsa fl-HCV RNA fit-tieqa SVR12.

L-ebda individwu b'infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV ma esperjenza nuqqas virologiku fil-kura u individwu wieħed b'infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV esperjenza rikaduta.

PEARL-III - ġenotip 1b, naïve għall-kura, mingħajr ċirrozi

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, double-blind, kkontrollat minn reġim
Kura: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mingħajr ribavirin jew ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgha

Il-pazjenti kkurati (N=419) kellhom età medja ta' 50 sena (medda: 19 sa 70); 45.8% kienu rġiel; 4.8% kienu Suwed; 9.3% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 73.3% kellhom linja bażi ta' RNA tal-HCV ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 20.3% kellhom fibrozi portali (F2) u 10.0% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3)

Tabella 8 SVR12 għal individwi naïve għall-kura, infettati bil-ġenotip 1b f'PEARL III

Riżultat ta' kura	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal 12-il ġimgha					
	B'RBV			Minghajr RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	209/210	99.5	98.6, 100.0	209/209	100	98.2, 100.0
Riżultat ta' pazjenti minghajr SVR12						
Kura VF	1/210	0.5		0/209	0	
Rikaduta	0/210	0		0/209	0	
Ohrajn	0/210	0		2/209	1.0	

PEARL-IV– ġenotip 1a, naïve għall-kura, minghajr ċirrozi

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, 'double-blind', kkontrollat minn reġim
 Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir minghajr ribavirin jew ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgha

Il-pazjenti kkurati (N=305) kellhom età medja ta' 54 sena (medda: 19 sa 70), 65.2% kienu rġiel; 11.8% kienu Suwed; 20.7% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 86.6% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; 18.4% kellhom fibrozi portali (F2) u 17.7% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3).

Tabella 9 SVR12 għal individwi naïve għall-kura, infettati bil-ġenotip 1b f'PEARL IV

Riżultat ta' kura	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal 12-il ġimgha					
	B'RBV			Minghajr RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
Riżultat ta' pazjenti minghajr SVR12						
Kura VF	1/100	1.0		6/205	2.9	
Rikaduta	1/98	1.0		10/194	5.2	
Ohrajn	1/100	1.0		4/205	2.0	

GARNET - Ġenotip 1b, Trattament naïve minghajr ċirrozi

Disinn: tikketta miftuħa, fergħa waħda, multiċentriku globali
 Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal 8 ġimghat

Il-pazjenti kkurati (N = 166) kellhom età medjana ta' 53 sena (medda: 22-82); 56.6% kienu nisa; 3.0% kienu Azjaċi; 0.6% kienu Suwed; 68.5% kellhom IL28B ġenotip mhux CC; 7.2% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 6,000,000 IU għal kull ml; 9% kellhom fibrozi avvanzata (F3) u 98.2% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV (kull individwu kullu ġenotip infezzjoni b'1a, 1d, u 6).

Tabella 10. SVR12 għal individwi naïve għall-kura infettati b'Ġenotip 1b minghajr ċirrozi

	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal 8 ġimghat n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98.2)
95% CI ^a	96.1, 100.0
F0-F1	138/139 (99.3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86.7) ^c

a. Ikkalkulat bl-użu tal-approssimazzjoni normali għad-distribuzzjoni binomjali

b. pazjent 1 twaqqaf minhabba nuqqas ta' konformità

c. Rikaduta f'2/15 il-pazjent (kkonfermat HCV RNA ≥ 15 IU / mL wara t-trattament qabel jew matul it-tieqa SVR12 fost individwi b'HCV RNA <15 IU / mL bl-aħħar osservazzjoni b'mill-inqas 51-il jum ta' trattament).

Provi kliniċi f'adulti bl-esperjenza b' peginterferon+ribavirin

SAPPHIRE-II – ġenotip 1, li esperjenzaw pegIFN+RBV, bla ċirrozi

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, 'double-blind', ikkontrollat bil-plaċebo

Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgha

Il-pazjenti kkurati (N=394) kellhom età medja ta' 54 sena (medda: 19 sa 71); 49.0% kienu pazjenti li ma rrispondew xejn preċedentement għal pegIFN/RB; 21.8/% kienu pazjenti li preċedentement irrispondew b'mod parzjali għal pegIFN/RBV, u 29.2% kienu pazjenti li preċedentement irkadew għal pegIFN/RBV; 57.6% kienu rġiel; 8.1% kienu Suwed; 20.6% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturbi bipolari; 87.1% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU għal kull mL; 17.8% kellhom fibrozi portali (F2) u 14.5% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3); 58.4 % kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV; 41.4% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 11. SVR12 ghal individwi li esperjenzaw peginterferon+ribavirin, infettati bil-ġenotip 1 f'SAPPHIRE-II

Riżultat ta' kura	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV ghal 12-il ġimgha		
	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	286/297	96.3	94.1, 98.4
Ġenotip 1a HCV	166/173	96.0	93.0, 98.9
Pazjent li ma kellu ebda rispons qabel pegIFN/RBV	83/87	95.4	91.0, 99.8
Pazjent li kellu rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	36/36	100	100.0, 100.0
Pazjent li rkada qabel pegIFN/RBV	47/50	94.0	87.4, 100.0
Ġenotip 1b HCV	119/123	96.7	93.6, 99.9
Pazjent li ma kellu ebda rispons qabel pegIFN/RBV	56/59	94.9	89.3, 100.0
Pazjent li kellu rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	28/28	100	100.0, 100.0
Pazjent li rkada qabel pegIFN/RBV	35/36	97.2	91.9, 100.0
Riżultat ta' pazjenti minghajr SVR12			
Kura VF	0/297	0	
Rikaduta	7/293	2.4	
Ohrajn	4/297	1.3	

L-ebda individwu b'infazzjoni tal-ġenotip 1b HCV ma esperjenza nuqqas virologiku fil-kura u 2 individwi b'infazzjoni tal-ġenotip 1b HCV esperjenzaw rikaduta.

PEARL-II – ġenotip 1b, li esperjenzaw pegIFN+RBV, bla ċirrozi

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, 'open-label', ikkontrollat minn reġimen
Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir minghajr ribavirin jew ribavirin ibbażat fuq il-piż ghal 12-il ġimgha

Il-pazjenti kkurati (N=179) kellhom età medja ta' 57 sena (medda: 26 sa 70); 35.2% kienu persuni li ma tawx risposta ghal pegIFN/RBV qabel; 28.5% kienu taw risposta parzjali ghal pegIFN/RBV, 36.3% kienu rikadew wara pegIFN/RBV; 54.2% kienu rġiel; 3.9% kienu Suwed; 12.8% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolar; 87.7% kellhom linja bażi ta' livelli ta' RNA tal-HCV ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 17.9% kellhom fibrozi portali (F2) u 14.0% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3).

Tabella 12. SVR12 ghal individwi li esperjenzaw kura, infettati bil-ġenotip 1b f'PEARL II

Riżultat ta' kura	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ghal 12-il ġimgha					
	B'RBV			Minghajr RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	86/88	97.7	94.6, 100.0	91/91	100	95.9, 100.0
Pazjent li ma kellu ebda rispons qabel pegIFN/RBV	30/31	96.8	90.6, 100.0	32/32	100	89.3, 100.0
Pazjent li kellu rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	24/25	96.0	88.3, 100.0	26/26	100	87.1, 100.0
Pazjent li rkada qabel pegIFN/RBV	32/32	100	89.3, 100.0	33/33	100	89.6, 100.0
Riżultat ta' pazjenti minghajr SVR12						
Kura VF	0/88	0		0/91	0	

Rikaduta	0/88	0	0/91	0
Ohrajn	2/88	2.3	0/91	0

Prova klinika f'individwi b'cirrozi kkumpensata

TURQUOISE-II-naïve għall-kura jew pegIFN + RBV esperjenzat b'cirrozi kkumpensata

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, 'open-label'
 Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b' ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgħa jew 24 ġimgħa.

Il-pazjenti kkurati (N=380) kellhom età medja ta' 58 sena (medda: 21 sa 71); 42.1% kienu naïve għall-kura; 36.1% kienu pazjenti li preċedentement ma rrispondewx għal pegIFN/RBV; 8.2% kienu pazjenti li rrispondew b'mod parzjali għal pegIFN/RBV, 13.7% kienu pazjenti li preċedentement irkadew għal pegIFN/RBV; 70.3% kienu rġiel; 3.2% kienu Suwed; 14.7% kellhom għadd ta' plejtlits ta' anqas minn $90 \times 10^9/L$; 49.7% kellhom albumin anqas 40 g/L; 86.1% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; u 24.7% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 68.7 % kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV; 31.3% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 13. SVR12 għall-individwi infettati bil-ġenotip 1 b'cirrozi kkumpensata li kienu naïve għall-kura jew ikkurati preċedentement b'pegIFN/RBV

Riżultat ta' kura	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV					
	12 Ġimgħa			24 Ġimgħa		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
SVR12 Globali	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
Ġenotip 1a HCV	124/140	88.6	83.3, 93.8	115/121	91.2, 98.9	
Naïve għall-kura	59/64	92.2		53/56	94.6	
Pazjenti li ma kellhom ebda rispons qabel pegIFN/RBV	40/50	80.0		39/42	92.9	
Pazjenti li kellhom rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Pazjenti li rkadew qabel pegIFN/RBV	14/15	93.3		13/13	100	
Ġenotip 1b HCV	67/68	98.5	95.7, 100	51/51	100	93.0, 100
Naïve għall-kura	22/22	100		18/18	100	
Pazjenti li ma kellhom ebda rispons qabel pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Pazjenti li kellhom rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	6/7	85.7		3/3	100	
Pazjenti li rkadew qabel pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Riżultat ta' pazjenti minghajr SVR12						
Kura VF	1/208	0.5		3/172	1.7	
Rikaduta	12/203	5.9		1/164	0.6	
Ohrajn	4/208	1.9		2/172	1.21	

- a. 97.5% intervall ta' kunfidenza jintuża għall-punti ta' tmiem tal-effikaċja primarja (rata SVR12 globali); jintużaw 95% intervalli ta' kunfidenza għal punti ta' tmiem addizzjonali tal-effikaċja (rati SVR12 fl-individwi infettati bil-ġenotip 1a u 1b HCV).

Rati ta' rikaduta f'individwi ta' GT1 I u ċirrozi b'valuri tal-linja bażi tal-laboratorju huma ppreżentati f'Tabella 14.

Tabella 14. TURQUOISE-II: rati ta' rikaduta minn valuri bażiċi tal-laboratorju wara 12 u 24 ġimgha ta' kuraf'individwi b'infezzjoni ta' ġenotip 1a u ċirrozi kkompensata

	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV fergha ta' 12-il ġimgha	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV fergha ta' 24 ġimgha
Numru li Rrispondew Fl-Ahhar Tal-kura	135	113
AFP* < 20ng/ml, plejtlits $\geq 90 \times 10^9/L$, U albumin ≥ 35 g/L qabel il-kura		
Iva (għal kull tliet parametri elenkati hawn fuq)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Le (għal kwalinkwa parametru elenkat hawn fuq)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
* AFP= serum alpha fetoprotein		

F'suġġetti bi tliet valuri tal-linja bażi tal-laboratorju kollha favorevoli (AFP < 20 ng/mL, plejtlits $\geq 90 \times 10^9/L$, u albumina ≥ 35 g/L), rati ta' rikaduta kienu simili f'suġġetti kkurati għal 12 jew 24 ġimgha.

TURQUOISE-III: naïve għall-kura jew pegIFN + RBV esperjenzat- b'ċirrozi kkompensata

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, 'open-label'
 Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir minghajr ribavirin għal 12-il ġimgha.

60 pazjent kienu randomizzati u trattati, u 60/60 (100%) kisbu SVR12. Karatteristiċi ewlenin huma murija hawn taht.

Tabella 15. Demografiji ewlenin f' TURQUOISE-III

Karatteristiċi	N=60
Eta, snin medja (firxa)	60.5 (26-78)
Sess maskil, n (%)	37 (61)
Qabel it-trattament ta' HCV:	
naïve, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Linja bażi ta' albumina, medja g/L	40.0
<35, n (%)	10 (17)
>35, n (%)	50 (83)
Linja bażi tal-ghadd ta' plejtlits, medja ($\times 10^9/L$)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
> 90, n (%)	47 (78)

Analizi miġbura ta' provi kliniċi

Durabbiltà tar-rispons

Globalment, 660 individwu fil-provi kliniċi tal-Fażi 2 u 3 kellhom riżultati HCV RNA kemm għall-punti ta' tmien SVR12 kif ukoll SVR24. Fost dawn l-individwi, il-valur imbassar pożittiv ta' SVR12 fuq SVR24 kien 99.8%.

Analizi tal-effikaċja miġbura

Fi provi kliniċi ta' Fazi 3, 1075 individwu (inkluż 181 b'ċirrozi kkompensata) rċevew il-kors irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Tabella 16 turi r-rati SVR għal dawn l-individwi.

F'individwi li rċevew ir-regim irrakkomandat, 97% laħqu SVR globali (fost liema 181 individwu b'ċirrozi kkompensata laħqu 97% SVR), filwaqt li 0.5% esperjenzaw avvanz virologiku u 1.2% esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

Tabella 16. Rati SVR12 għal korsijiet ta' kura rrakkomandati mill-popolazzjoni tal-pazjenti

Tul tal-kura	Ġenotip 1b HCV dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		Ġenotip 1a HCV dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV	
	Minghajr ċirrozi	B'ċirrozi kkompensata	Minghajr ċirrozi	B'ċirrozi kkompensata
	12-il ġimgha	12-il ġimgha	12-il ġimgha	24ġimgha*
Naïve għall-kura	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Li esperjenzaw kura	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)*
Qabel ma rkadew	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Qabel rispons parzjali	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Qabel l-ebda rispons	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Fallimenti oħra b pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+ Tipi oħra ta' fallimenti ta' pegIFN/RBV jinkludu każijiet li ma rrispondewx għat-trattament, rikaduta/avvanz jew falliment ieħor ta' pegIFN li kienu ingas iddokumentati sew.

Impatt ta' ribavirin f'agġustament tad-doża fuq probabbiltà ta' SVR

Fi provi kliniċi tal-Fazi 3, 91.5% tal-individwi ma kellhomx bżonn doża ta' agġustamenti fid-doża ta' ribavirin matul it-terapija. Fi 8.5% tal-individwi li kellhom agġustament fid-doża ta' ribavirin matul it-terapija, ir-rata ta' SVR (98.5%) kienet komparabbli għall-individwi li żammew id-doża ta' bidu ta' ribavirin tagħhom matul il-kura.

TURQUOISE-I: naïve għall-kura jew pegIFN + RBV-esperjenzat b'HCV GT1 jew GT4/HIV-1 koinfezzjoni, minghajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata

Disinn: 'randomised', 'multicentre' globali, 'open-label'

Trattament: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'dasabuvir jew minghajrha mghotiha flimkien ma' ribavirin ibbażat fuq il-piż jew le għal 12 jew 24 ġimgha

Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ f'pazjenti b' ko-infezzjoni ta' HCV/HIV. L-individwi kienu fuq kors ta' terapija antiretrovirali (ART) HIV-1 li tinkludi ritonavir imsaħħaħ b'atazanavir jew raltegravir, dolutegravir (Parti 2 biss), jew darunavir (Parti 1b u Parti 2 GTr biss), amministrati fl-istess hin b'sinsla ta' tenofovir + emtricitabine jew lamivudine. Parti 1 ta l-istudju kienet ko-orti pilota Fazi 2 li tikkonsisti f'2 partijiet, Parti 1a (63 sugġetti) u Parti 1b (22 sugġetti). Il-Parti 2 kienet ko-orti ta' Fazi 3 li tikkonsisti minn 233 sugġett.

Fil-Parti 1a, is-sugġetti kollha rċevew dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin għal 12 jew 24 ġimgha. Individwi kkurati (N=63) kellhom medja ta' età ta' 51-il sena (medda 31 sa 69); 24%

kienu Suwed 19% kellhom ċirroži kkumpensata; 67% kienu naive għall-kura; 33% fallaw qabel il-kura bi pegIFN/RBV; 89% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV.

Fil-Parti 1b, is-suġġetti kollha rċewew dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' ribavirin għal 12-il ġimgha. Individwi ttrattati (N = 22) kellhom età medjana ta' 54 sena (medda minn 34 sa 68); 41% kienu l-Iswed; 14% kellhom ċirroži kkumpensata; 86% ma kinux irċieww trattamenti għall-HCV; 14% ma rnexxielhomx jiehdu trattament minn qabel b'pegIFN / RBV; 68% kellhom infezzjoni b'HCV ġenotip 1a.

Fil-Parti 2, suġġetti b'HCV GT1 irċewew dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin jew mingħajr għal 12 jew 24 ġimgha. Suġġetti b'HCV GT4 irċewew ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' ribavirin għal 12 jew 24 Ġimgha. Individwi ttrattati (N = 233) kellhom età medjana ta' 49 sena (firxa: 26-69); 10% kienu l-Iswed; 12% kellhom ċirroži kkumpensata; 66% ma kellhomx kura; 32% kienu fallaw trattament minn qabel b'pegIFN/RBV; 2% kienu fallaw trattament minn qabel b' sofosbuvir.

It-Tabella 17 turi l-analiżi primarja tal-effikaċja ta' SVR12 imwettqa fuq individwi b' ko-infezzjoni HCV GT1/HIV-1 li rċeviet kors rakkomandat fil-Parti 2 tal-istudju TURQUOISE-I

Tabella 17. Valutazzjoni SVR12 Primarja għall-Parti 2, Suġġetti b'HCV GT1/HIV-1 ko-infezzjoni fit-TURQUOISE

Tabella 17. SVR12 għal individwi bi ko-infezzjoni ta' HIV-1 fi TURQUOISE-I

Endpoint	dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi u mingħajr ribavirin għal 12 or 24 Ġimgha N = 200 ^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97.0) [93.6, 98.6]
Rizultat għall-individwi li ma kisbux SVR12	
Fuq kura virologiku falluta	1
Rikaduta wara l-kura	1
Oħrajn ^b	4
a. Tinkludi s-suġġetti kollha ta' HCV GT1 fil-Parti 2 esklużi l-individwi ta' l-Arm G li ma rċewew kors rakkomandat.	
b. Tinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers, mitluf għal segwitu jew irtirar tas-suġġetti, u suġġetti b'infezzjoni mill-ġdid	

Analiżi tal-effikaċja mwettqa fuq partijiet oħra tal-istudju wrew rati ta' SVR12 simili hafna. Fil-Parti 1a, SVR12 inkiseb b'29/31 (93.5%) suġġetti fuq il-fergħa ta' 12-il ġimgha (95% CI: 79.3% - 98.2%) u minn 29/32 (90.6%) suġġetti fuq il-ġimgha 24 95% CI: 75.8% - 96.8%). Kien hemm 1 rikaduta fid-fergħa ta' 12-il ġimgha u 1 falliment virologiku waqt it-trattament fil-fergħata' 24 ġimgha. Fil-Parti 1b, SVR12 inkiseb b'22/22 (100%) suġġetti (95% CI: 85.1%, 100%). Fil-Parti 2, SVR12 inkiseb minn 27/28 (96.4%) suġġetti b' ko-infezzjoni ta' HCV GT4 / HIV-1 (95% CI: 82.3%, 99.4%) mingħajr fallimenti virologiċi.

Ir-rati ta' SVR12 f'individwi b' ko-infezzjoni ta' HCV/HIV-1 kienu konsistenti ma' r-rati ta' SVR12 fil-provi kliniċi ta' fażi 3 ta' individwi mono-infettati b'HCV.

CORAL-I: trattament-naïve jew esperjenzat b' pegIFN +RBV, infettat b'GT 1 jew GT4, mill-inqas 3 xhur wara t-trapjant tal-fwied jew 12-il xahar wara t-trapjant renali

Disinn: 'randomised', 'multicentre globali', 'open-label'

Kura: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal 12 jew 24 ġimgħa b'ribavirin jew mingħajrha (doża magħżula mill-investigatur) għall-infezzjoni GT1 u GT4

F'suġġetti li kellhom trapjant tal-fwied, l-ebda ċirrozi u l-infezzjoni GT1, il-pazienti ngħataw doża ta' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal 12-24 ġimgħa, bi jew mingħajr RBV. Suġġetti b' trapjanti tal-fwied u b'ċirrozi ġew dożati b'dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV (GT1a għal 24 ġimgħa [n=4], GT1b għal 12-il ġimgħa [n=2]). Is-suġġetti b'trasplant tal-kliwi u mingħajr ċirrozi ġew dożati għal 12-il ġimgħa (b'RBV għal GT1a [n=9], mingħajr RBV għal GT1b [n=3]). Suġġetti bi trapjant tal-fwied u b'infezzjoni GT4 ġew dożati b'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV (mhux ċirrotiċi għal 12-il ġimgħa [n=2] u ċirrotiċi għal 24 ġimgħa [n=1]). Id-doża ta' ribavirin giet individwalizzata fid-diskrezzjoni ta' l-investigatur, b'aktar suġġetti li jirċievu 600 sa 800 mg bħala doża tal-bidu, u hafna mill-individwi li wkoll jirċievu 600 sa 800 mg kuljum fit-tmiem tal-kura.

Total ta' 129 suġġett ġew ittrattati, 84 bi GT1a, 41 bi GT1b, 1 bi GT1 oħrajn, 3 b'infezzjoni ta' GT4. B'mod ġenerali, 61% kellhom stadju ta' fibrozi F0-F1, 26% F2, 9% F3, u 4% F4. 61% kellhom esperjenza ta' trattament għal l-HCV qabel it-trapjant. Għal medikazzjoni immunosoppressiva, hafna mill-individwi kienu qed jiehdu tacrolimus (81%), filwaqt li l-bqija jiehdu cyclosporine.

Fost is-suġġetti GT1 kollha li b'trapjant tal-fwied wara, 111/114 (97.4%) kisbu SVR12; b'2 trattament ta' wara l-irkadar u 1 avvanz fit-trattament. Fost is-suġġetti GT1 b'trapjant tal-kliwi wara, 9/12 (75%) kisbu SVR12; madankollu, ma kienx hemm falliment viroloġiċi. It-3 suġġetti kollha (100%) b'infezzjoni ta' GT 4 b'trapjant tal-fwied wara kisbu SVR12.

Provi kliniċi f'individwi li qegħdin jirċievu terapija ta' sostituzzjoni ta' opjojdi

F'fażi 2, multiċentriku, open-label, studju b'fergħa waħda, 38 li kienu naïve għal-kura jew esperjenzati bil-kura ta' pegIFN/RBV, individwi mhux biċ-ċirrozi bl-infezzjoni tal-ġenotip 1 li kienu fuq doża stabbli ta' methadone (N=19) jew buprenorphine +/- naloxone (N=19) irċewew 12-il ġimgħa ta' dasabuvir flimkien ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin. Individwi kkurati kellhom età medja ta' 51 sena (medda: 26 sa 64); 65.8% kienu kienu rġiel u 5.3% kienu Suwed. Il-maġġoranza (86.8%) kellhom livelli ta' HCV RNA tal-linja ta' bażi ta' mill-inqas 800,000 IU / mL u l-maġġoranza (84.2%) kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a; 15.8% kellhom fibrozi portal (F2) u 5.3% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3); u 94.7% kienu naïve qabel il-kura ta' HCV.

Globalment, 37 (97.4%) minn 38 tal-individwi kisbu SVR12. L-ebda individwi ma esperjenzaw falliment viroloġiku jew rikaduta waqt il-kura.

RUBY-I: qatt ma ħadukura qabel jew ittratti b'pegIFN + RBV bi jew mingħajr ċirrozi li għandhom indeboliment sever tal-kliwi jew mard tal-kliwi tal-aħħar stadju (ESRD)

Disinn: multiċentriku, open-label

Trattament: dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr RBV għal 12 jew 24 ġimgħat

Indeboliment renali sever jew ESRD jinkludi CKD Stadju 4 definit bħala eGFR <30-15 mL/min/1.73 m² jew CKD Stadju 5 definit bħala <15 mL/min/1.73 m² jew li jehtiegu emodjalizi. Individwi trattati (N=68) kellhom età medjana ta' 58 sena (firxa: 32-77 sena); 83.8% kienu rġiel; 58.8% kienu Suwed; 73.5% tas-suġġetti kienu infettati b'HCV GT1a; 75.0% kellhom l-Istadju 5 CKD u 69.1% kienu fuq l-emodjalizi.

Erbgħa u sittin mis-68 (94.1%) individwi kisbu SVR12. Individwu wiehed kellu rikaduta fil-Ġimgħa 4 ta' wara l-kura, 2 individwi waqqfu qabel iż-żmien l-istudju tad-droga u individwu 1 kellhom dejta nieqsa ta' SVR12.

Ara wkoll is-Sezzjoni 4.8 għad-diskussjoni ta' informazzjoni dwar is-sigurtà għal RUBY-I.

Fi studju ieħor ta' open-label fażi 3b li evalwa 12-il gimgħa ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir u mingħajr RBV f'pazjenti li ma kinux ċirrotiċi, li qadt ma ħadukura GT1a u GT4 b'CKD stadju 4 jew 5 (Ruby II), ir-rata ta' SVR12 kienet 94.4% (17/18), mingħajr l-ebda individwi ma kellhom nuqqas ta' falliment virologiku waqt it-trattament jew rikaduta.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'dasabuvir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tal-epatite C kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi tal-kombinazzjoni ta' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ġew evalwati f'individwi adulti b'saħħithom u f'individwi b'epatite C kronika. Tabella 18 turi s- C_{mass} u l-AUC medji ta' dasabuvir 250 mg darbtejn kuljum b' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg darba kuljum wara dożi multipli bl-ikel f'voluntiera b'saħħithom.

Tabella 18. C_{mass} , AUC medji ġeometriċi ta' dożi multipli ta' dasabuvir 250 mg darbtejn kuljum u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg darba kuljum bl-ikel f'voluntiera b'saħħithom.

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

Assorbiment

Dasabuvir, ġie assorbit wara amministrazzjoni orali b' T_{mass} medju ta' bejn wieħed u ieħor 4 sa 5 sigħat. Espożizzjonijiet ta' dasabuvir żgħir b'mod proporzjonali u l-akkumulazzjoni hija minima. Stat fiss ta' farmakokinetika għall-dasabuvir meta jiġi amministrat ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tntlaħq wara madwar 12-il jum ta' dożaġġ.

Effetti tal-ikel

Dasabuvir, għandhom jiġu amministrati mal-ikel. Il-provi kliniċi kollha b'dasabuvir saru wara amministrazzjoni mal-ikel.

L-ikel zied l-espożizzjoni (AUC) ta' dasabuvir b'sa 30% meta mqabbel mal-istat ta' sawm. Iż-zieda fl-espożizzjoni kienet simili irrISPettivament mit-tip t'ikla (eż. ammont kbir ta' xaħam versus ammont moderat ta' xaħam) jew kontenut kalorifiku (bejn wieħed u ieħor 600kcal versus bejn wieħed u ieħor 1000kcal). Għal assorbiment massimu, dasabuvir għandhom jittieħdu ma' ikel mingħajr ma jingħata kas tal-kontenut ta' xaħam jew kontenut kalorifiku.

Distribuzzjoni

Dasabuvir huwa marbut ħafna mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta mal-proteini tal-plażma mhijiex alterata b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku. Il-proporzjoni ta' demm għal konċentrazzjoni tal-plażma fil-bnedmin varjat minn 0.5 għal 0.7 li tindika li dasabuvir kien mqassam b'mod preferenzjali fil-kompartiment tal-plażma tad-demm shih. Dasabuvir kien iktar minn 99.5%, u l-metabolit maġġuri M1 ta' dasabuvir kien 94.5% marbut mal-proteini tal-plażma uman fuq firxa ta' konċentrazzjoni ta' 0.05 sa 5µg/mL. Fi stat fiss il-proporzjon ta' espożizzjonijiet ta' M1 għal dasabuvir huwa madwar 0.6. Meta tara l-irbit mal-proteini u l-attività in vitro ta M1 kontra HCV ta'

ġenotip 1, il-kontribuzzjoni għall-effikaċja huwa mistenni li jkun simili għal dak ta' dasabuvir. Barra minn hekk, M1 huwa substrat tal-familja tat-trasportatur tat-tehid epatiku OATP u OCT1 u għalhekk, il-konċentrazzjoni epatoċiti u b'hekk il-kontribuzzjoni għall-effikaċja, tista' tkun akbar minn dasabuvir.

Bijotrasformazzjoni

Dasabuvir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP2C8 u sa punt iżgħar minn CYP3A. Wara doża ta' 400 mg ¹⁴C-dasabuvir fil-bnedmin, dasabuvir mhux mibdul kien il-komponent ewlieni (madwar 60%) tar-radjuattività relatata mal-medicina fil-plażma. Kienu identifikati seba' metaboliti fil-plażma. Il-metaboliti fil-plażma l-aktar prezenti kien M1, li rappreżenta 21% tar-radjuattività relatata mal-medicina (AUC) li bdiet tiċċirkola wara doża waħda; huwa ffurmat permezz tal-metabolizmu ossidattiv prinċipalment minn CYP2C8.

Eliminazzjoni

Wara dożaġġ ta' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, il-half-life medja ta' ritonavir kienet madwar 6 sigħat. Wara doża ta' 400 mg ¹⁴C-dasabuvir, madwar 94% tar-radjuattività kienet irrikuprata fl-ippurġar b'radjuattività limitata (madwar 2%) fl-awrina. Dasabuvir mhux mibdul ammonta għal 26.2% u M1 għal 31.5% tad-doża totali fl-ippurġar.

Dasabuvir ma jimpedixx trasportatur anion organiku (OAT1) *in vivo* u mhuwiex mistenni li jinibixxi t-trasportaturi organiċi katjoni (OCT2), it-trasportaturi anjoni organiċi (OAT3), jew proteini tal-estrużjoni ta' hafna medicini u tossini MATE1 u MATE2K) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti; għalhekk, dasabuvir ma taffettwax it-trasport tal-prodott medicinali minn dawn il-proteini.

Popolazzjonijiet Speċjali

Anzjani

Ibbażata fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi ta' Fażi 3, zieda ta' 10 snin jew tnaqqis fl-età minn 54 sena (l-età medjana fl-istudji f'Fażi 3) tirriżulta f'bidla < 10 % fl-espożizzjonijiet ta' dasabuvir. M'hemm l-ebda informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti > 75 sena.

Sess jew piż tal-ġisem

Ibbażata fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi ta' fażi 3, suġġetti nisa jkollhom esponimenti għal dasabuvir madwar 14 sa 30% oghla minn suġġetti rġiel. Bidla ta' 10 kg fil-piż tal-ġisem minn 76 kg (piż medjan fl-istudji ta' fażi 3) ser tirriżulta f'bidla <10 % fl-espożizzjonijiet għal dasabuvir.

Razza jew Etniċità

Ibbażata fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi ta' Fażi 3, suġġetti Ażjatiċi kellhom minn 29 % sa 39% espożizzjonijiet oghla għal dasabuvir minn suġġetti mhux Asjatiċi.

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika tal-kombinazzjoni ta' ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, u ritonavir 100 mg, ma' dasabuvir 400 mg jew mingħajru kienet evalwata f'individwi b'indeboliment renali hafif (CrCl: 60 sa 89 ml/min), moderat (CrCl: 30 sa 59 ml/min), u sever (CrCl: 15 sa 29 ml/min), meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali.

F'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, valuri medja tal-AUC kienu 21% oghla, 37% oghla u 50% oghla, rispettivament. Valuri medja ta' AUC ta' dasabuvir M1 kienu 6% inqas, 10% inqas, u 13% inqas, rispettivament.

Il-bidliet fil-espożizzjonijiet ta' dasabuvir f'suġġetti b'indeboliment renali hafif, moderat u sever mhuwiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Dejta limitata f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju

tindika li m'hemm ebda tibdil klinikament sinifikanti wkoll fl-esponiment f'dan il-grupp ta' pazjenti. Ebda aġġustament tad-doża ta' dasabuvir ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever jew pazjenti fuq dijaliżi li għandhom mard renali fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

Farmakokinetiċi tal-kombinazzjoni ta' dasabuvir 400 mg, ma' ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, u ritonavir 100 mg ġew evalwati f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B), u sever (Child-Pugh C), meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni epatika normali.

F'suġġetti b'indeboliment epatiku ħafif, moderat u sever, valuri AUC ta' dasabuvir kienu 17% oġhla, 16% inqas u 325% oġhla, rispettivament. Il-valuri AUC tal-M1 metabolit ta' dasabuvir ma nbidlux, 57% inqas, u 77% oġhla, rispettivament. Ir-rabta ta' dasabuvir mal-proteini tal-plażma u l-metabolit M1 tiegħu ma kinux sinifikament differenti f'suġġetti b'indeboliment epatiku meta mqabbla ma' suġġetti normali tal-kontroll (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir f'pazjenti pedjatriċi ma ġewx investigati (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dasabuvir ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' testijiet *in vitro* jew *in vivo*, inkluż mutageniċità batterika, aberrazzjoni fil-kromozomju billi ntużaw limfoċiti tad-demem periferali umani u testijiet *in vivo* fuq il-mikronuklei tal-firien.

Dasabuvir ma kienx karċinoġeniku fi studju transġeniku ta' 6 xhur fuq il-ġrieden sa l-oġhla doża ttestjata (2 g/kg/ġurnata), li rriżultat f'espożizzjoni tal-AUC ta' dasabuvir bejn wieħed u iehor 19-il darba oġhla minn dawk fi bnedmin fid-doża rrakkomandata ta' 500 mg (250 mg darbtejn kuljum).

Bl-istess mod, dasabuvir ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' sentejn fuq firien sa l-oġhla doża ttestjata (800 mg / kg / ġurnata), li jirriżulta fl-espożizzjonijiet ta' dasabuvir f'madwar 19 -il darba oġhla minn dawk fi bnedmin b'doża ta' 500 mg.

Dasabuvir m'għandux effetti fuq il-vijabilità tal-embriju u fetu jew fuq il-fertilità fir-rodenti u ma kienx teratoġeniku fiż-żewġ speċi. Ebda effett avvers fuq l-imġiba, riproduzzjoni jew fuq l-iżvilupp tal-frieħ ma ġie rrapportat. L-oġhla doża ta' dasabuvir ittestjata pproduċiet espożizzjonijiet ugwali għal 16 sa 24 darba (far) jew 6 darbiet (fenek) iktar mill-espożizzjoni fid-doża klinika massima rrakkomandata.

Dasabuvir kien il-komponent predominanti osservat fil-ħalib ta' firien li kienu qed ireddegħu, mingħajr effett fuq il-frieħ. Il-half-life tal-eliminazzjoni fil-ħalib tal-firien kienet kemmxejn iqsar milli fil-plażma, AUC kien madwar 2 darbiet aktar minn dak fil-plażma. Peress li dasabuvir huwa substrat ta' BCRP, distribuzzjoni għall-ħalib tista' tinbidel jekk dan it-trasportatur huwa inibit jew indottat mill-ko-aminstrazzjoni ta' prodotti mediċinali oħra. Materjal derivat minn dasabuvir ġie trasferit b'mod minimu mill-plaċenta f'firien tqal.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Minn xiex hi magħmula l-pillola

Microcrystalline cellulose (E460(i))

Lactose monohydrate

Copovidone

Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tal-pillola:

Poly(vinyl alcohol_ (E 1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talc (E 553b)
Iron oxide yellow (E 172)
Iron oxide red (E 172)
Iron oxide black (E 172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji tal-aluminju PVC/PE/PCTFE.

Daqs ta' pakkett ta' 56 pillola (pakkett multiplu li fih 4 kartun interni ta' 14-il pillola.)

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/983/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Jannar 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 26 Settembru 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANY

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni għida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' Barra ta' pakkett multiplu li fih 56 (4 pakketti ta 14-il) pillola miksijin b'rita - inkluż kaxxa blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Exviera 250 mg pilloli miksijin b'rita
dasabuvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' dasabuvir (bħala sodju monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate. ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 56 (4 pakketti ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali
Hu pillola **wahda** filghodu.
Hu pillola **wahda** fil-ghaxija.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/983/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Exviera

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartun intern ta' pakkett multiplu li fih 14-il pillola miksijin b'rita - minghajr kaxxa blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Exviera 250 mg pilloli miksijin b'rita
dasabuvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' dasabuvir (bħala sodju monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Parti minn pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Hu pillola **wahda** filghodu.
Hu pillola **wahda** fil-ghaxija.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/983/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

exviera

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

IL-FOJL TAL-ISTRIXXA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Exviera 250 mg pilloli
dasabuvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bħala logow)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Exviera 250 mg pilloli miksijin b'rita dasabuvir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Exviera u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Exviera
3. Kif għandek tiehu Exviera
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Exviera
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Exviera u għalxiex jintuza

Exviera fih is-sustanza attiva dasabuvir. Exviera hija medicina antivirali użata biex tikkura adulti bl-epatite Ċ (marda infettiva li taffettwa l-fwied, ikkawżata mill-virus ta' l-epatite Ċ) kronika (fit-tul).

Exviera jaħdem billi jwaqqaf l-virus tal-epatite Ċ milli jimultiplika u jinfetta ċelluli godda, b'hekk jitneħħa l-virus mid-demem tiegħek fuq perjodu ta' żmien.

Il-pilloli ta' Exviera ma jaħdmux waħedhom. Dejjem jittieħdu ma' medicina anti-virali oħra li fiha ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Xi pazjenti jistgħu wkoll jieħdu medicina anti-virali msejja "ribavirin". It-tabib tiegħek ser jikkellem miegħek dwar liema minn dawn il-medicini għandek tiehu ma' Exviera.

Huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' medicini anti-virali oħra li tiehu ma' Exviera. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar il-medicini tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Exviera

Tihux Exviera :

- Jekk inti allergiku għal dasabuvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- Jekk għandek problemi moderati għal severi tal-fwied minbarra l-epatite Ċ
- Jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini elenkati fit-tabella ta' hawn taħt. Dan minhabba li jistgħu jseħħu effetti serji jew ta' periklu għall-ħajja meta Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jittieħdu ma' dawn il-medicini. Dawn il-medicini jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jaħdmu u Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdmu dawn il-medicini oħrajn.

Medicini li m'għandekx tiehu ma' Exviera

Mediċina jew sustanza attiva	Għan tal-mediċina
carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	għal epilessija
efavirenz, etravirine, nevirapine	għal infezzjoni tal-HIV
Apalutamide, enzalutamide	għall-kanċer tal-prostata
mediċini li fihom ethinyloestradiol bħal dawġ li jinsabu f'ħafna mill-pilloli kontraċettivi u ċrieki vaġinali użati għall-kontraċezzjoni	għall-kontraċezzjoni
Gemfibrozil	biex jiġnaqqas il-kolesterol u xaħam iehor fid-demm
Mitotane	għal xi tumuri tal-glandoli adrenali
Rifampicin	għal infezzjonijiet tal-batterja
Fexfiex (<i>Hypericum perforatum</i>)	mediċina minn hxejjex għal ansjeta u dipressjoni hafifa. Din il-mediċina tista' tkun disponibbli mingħajr riċetta

Tiħux Exviera jekk xi haġa minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tieħu Exviera.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tieħu Exviera jekk:

- għandek mard tal-fwied minbarra l-epatite Ċ;
- Bħalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorja aktar mill-qrib.
- għandek id-dijabete. Jista' jkollok bżonn monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livelli ta' glucose fid-demm u / jew aġġustament tal-mediċini tad-dijabete tiegħek wara li tibda Exviera. Xi pazjenti diabetiċi kellhom livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija) wara li bdew il-kura b'mediċini bħal Exviera.

Meta tieħu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, għid lit-tabib tiegħek jekk għandek is-sintomi li ġejjin għax dawn jistgħu jkunu sinjal ta' problemi tal-fwied li qed imorru għall-aġġar:

Thossok ma tiflaħx (imdardar), ma tiflaħx (tirremetti) jew nuqqas ta' aptit.

- Tosserva sfurija tal-ġilda tiegħek jew t'għajnejk.
- L-awrina tiegħek hija aktar skura mis soltu.
- Konfużjoni
- Tinnota nefha fiż-żona tal-istonku tiegħek

Jekk xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq japplika għalik (jew m'intix żgur), kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Exviera.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk għandek storja ta' depressjoni jew mard psikjatriku. Id-depressjoni, inklużi l-ħsibijiet u l-imġieba suwiċidali, għet irrappurtata f'xi pazjenti li haġu din il-mediċina, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja preċedenti ta' depressjoni jew mard psikjatriku jew f'pazjenti li kienu qed jieħdu ribavirin ma' din il-mediċina. Int jew il-persuna li tieħu ħsiebek għandha wkoll tinforma immedjatament lit-tabib tiegħek b'kull tibdil fl-imġieba jew fil-burdata u kwalunkwe ħsibijiet suwiċidali li jista' jkollok.

Testijiet tad-demm

It-tabib tiegħek ser jittestja id-demm qabel, waqt u wara il-kura tiegħek b'Exviera. Dan biex b'hekk it-tabib tiegħek jista':

- Iddiċiedi x'mediċini oħra għandek tieħu ma' Exviera u għal kemm żmien.
- Jikkonferma jekk il-kura tiegħek haġmitx u jekk intix ħieles mill-virus tal-epatite Ċ.
- Jiċċekkja għal effetti sekondarji ta' Exviera jew mediċini anti-virali oħra li tak it-tabib biex inti tuża ma' Exviera (bħal “ombitasvir/paritaprevir/ritonavir” u “ribavirin”).

Tfal u adolexxenti

Taghtix Exviera lil tfal jew adolexxenti taht it-18-il sena. L-użu ta' Exviera fi tfal u adolexxenti għadu ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Exviera

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Hemm xi mediċini li inti **m'għandekx tiehu** ma' Exviera – ara t-tabella preċedenti “Mediċini li m'għandekx tiehu ma' Exviera”.

Kellem lit-tabib jew spiżjar tiegħek qabel tiehu Exviera, jekk qed tiehu xi mediċini fit-tabella hawn taht. It-tabib jaf ikollu bżonn jibdel id-doża tiegħek ta' dawn il-mediċini. Għid lit-tabib jew spiżjar tiegħek qabel tiehu Exviera jekk qed tuża wkoll kontraċettivi ormonali. Ara t-taqsima dwar il-kontraċezzjoni hawn taht.

Mediċini li għandek tghid lit-tabib dwarhom qabel tiehu Exviera	
Mediċina jew sustanza attiva	Għan tal-mediċina
Alprazolam, diazepam	għall-ansjetà, l-attakki ta' paniku u problemi biex torqod
ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus	biex titrazza s-sistema immuni
cyclobenzaprine, carisoprodol	għall-spazmi fil-muskoli
dabigatran	biex traqqaq id- demm
Deferasirox	biex tghin tnaqqas il-livelli ta hadid fid- demm
digoxin, amlodipine	għal problemi tal-qalb jew pressjoni għolja tad- demm
Furosemide	għall-akkumulazzjoni ta' fluwidu fil- ġisem
Hydrocodone	għall-uġiġħ
imatinib	Għal-kura ta' xi kanċers tad- demm
Levothyroxine	għall-problemi tat-tirojde
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirine	għal infezzjoni tal-HIV
omeprazole, lansoprazole, esomeprazole	għal ulċeri fl-istonku u problemi fl- istonku oħra
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	biex jitnaqqas il-kolesterol fid- demm
s-mephenytoin	għall-epilessija
Teriflunomide	għall-sklerozi multipla
Sulfasalazine	biex tikkura u tamministra mard infjammatorju tal-musrana jew biex tikkura l-artrite reumatika
warfarin u mediċini oħra simili li jissejġu antagonisti tal-vitamina K*	biex iraqqaq id- demm

* It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jżid il-frekwenza tat-testijiet tad- demm tiegħek biex jiċċekkja l-kapaċità tad- demm tiegħek biex jagħqad.

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew m'intix żgur), kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Exviera.

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Exviera matul it-tqala mhumiex magħrufa. Exviera m'għandux jintuża matul it-tqala jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, li mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.

- Inti jew l-partner tieghek għandkom tużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura. Metodi ta' kontraċezzjoni li fihom ethinyloestradiol ma' jistgħux jintużaw f'kombinazzjoni ma' Exviera. Saqsi lit-tabib tieghek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.

Prekawzjonijiet żejda huma meħtieġa jekk Exviera jittiehed flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jikkawża difetti tat-twelid severi. Ribavirin joqod għal żmien twil fil-ġisem wara li l-kura titwaqqaf, u kontraċezzjoni effettiva hija għalhekk meħtieġa kemm waqt il-kura u għal xi żmien wara.

- Hemm riskju għal difetti tat-twelid meta ribavirin jingħata lil pazjenta li tohrög tqila.
- Jista' jkun hemm ukoll riskju għal difetti tat-twelid jekk ribavirin huwa meħud minn pazjent, li l-partner femminili tiegħu tohrög tqila.
- Aqra s-sezzjoni "Kontraċezzjoni" tal-fuljetti ta' tagħrif għal ribavirin b'attenzjoni kbira. Huwa importanti li kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa jaqraw l-informazzjoni.
- Jekk int jew il-partner tieghek tohrög tqila waqt it-trattament b'Exviera u ribavirin jew fix-xhur li jsegwu, għandek tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt il-kura b'Exviera. Mhuwiex magħruf jekk is-sustanza attiva f'Exviera (dasabuvir), tghaddix fil-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi pazjenti rrappurtaw sensazzjoni ta' għeja kbira waqt li hadu Exviera ma' medicini ohra għall-infezzjoni tagħhom tal-epatite C. Jekk thossok storduta, issuqx jew tużax għodod jew magni.

Exviera fih lattożju

Jekk it-tabib tieghek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Exviera

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Il-pilloli ta' exviera ma jahdmux waħedhom. Dejjem jittiehdu ma' medicini anti-virali ohra bħal ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. It-tabib tieghek jista' wkoll jagħtik medicina anti-virali msejha ribavirin.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rrakkomandata hija pillola waħda, darbtejn kuljum. Hu pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija.

Kif għandek tiehu

- Hu l-pilloli mal-ikel. It-tip ta' ikel mhux importanti.
- Ibla' l-pilloli shaħ bl-ilma.
- Tomgħodx, tfarrakx jew tkissirx il-pilloli għax jista' jkollhom toghma morra.

Għal kemm żmien għandek tiehu Exviera

Ser tiehu Exviera għal 8, 12 jew 24 ġimgħa. It-tabib tieghek għandu jgħidlek kemm sejra ddum il-kura tieghek. Tiqafx tiehu Exviera sakemm ma jkunx it-tabib tieghek li jgħidlek tagħmel dan. Huwa importanti hafna li tlesti l-kors shiħ ta' kura. Dan sejjer jagħti l-aqwa possibbiltà lill-medicini biex tikkura l-infezzjoni tal-virus epatite C.

Jekk tiehu Exviera aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar mid-doża rrakkomandata, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew tmur fl-eqreb spjar minnufih. Żomm il pakkett tal-medicina miegħek sabiex inti tista' faċilment tiddeskrivi x'hadet.

Jekk tinsa tiehu Exviera

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' din il-medicina. Jekk taqbeż doża u hija:

- **Iktar minn 6 sigħat** sad-doża li jmiss tiegħek – hu d-doża li nsejt tiehu mal-ikel kemm jista' jkun malajr.
- **Inqas minn 6 sigħat** sad-doża li jmiss tiegħek – tihux id-doża li nsejt tiehu, hu d-doża li jmiss bħas-soltu mal-ikel.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li nsejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqf Exviera u kellew lit-tabib tiegħek jew ikseb għajjuna medika immedjatament jekk isehh xi wiehed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji meta tiehu Exviera ma 'ombitasvir / paritaprevir / ritonavir b'ribavirin jew mingħajru:

- **Frekwenza mhux magħrufa:** ma tistax tigi smata abbażi tad-dejta disponibbli
 - Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra'
 - Sturdament jew sturdament, li jista' jkun minhabba pressjoni tad-demem baxxa
 - Nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma
 - Raxx u ħakk tal-gilda
- Problemi tal-fwied li jaggravaw. Sintomi jinkludu:
 - Dardir, rimettar u titlef l-aptit
 - Tinnota sfurija fil-gilda jew f'għajnejk
 - L-awrina tiegħek hija iktar skura mis-soltu
 - Konfużjoni
 - Tinnota nefha fil-parti tal-istonku tiegħek

Kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk tinnota xi effetti sekondarji milli ġejjin:

Effetti sekondarji meta tiehu Exviera ma'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

Komuni: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Ħakk

Rari: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna

- Nefha fis-saffi tal-gilda li tista' taffettwa xi parti tal-ġisem inkluż il-wiċċ, ilsien jew grizmejn u tista' jikkawża diffikultà biex tibra' jew tiehu n-nifs (anġjodema)

Effetti sekondarji meta tiehu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' ribavirin:

Komuni ħafna: jista' jaffettwa iktar minn persuna 1 minn kull 10

- Thossok għajjen ħafna (gheja)
- Thossok ma tiflahx (nawsja)
- Ħakk
- Problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)

- Thossok dgħajjef jew nieqes mill-enerġija (astenja)

- Dijarea

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Anemija (għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demm)
- Rimettar

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- Deidrazzjoni

Rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna

- Nefha fis-saffi tal-ġilda li tista' taffettwa xi parti tal-ġisem inkluż il-wieċ, ilsien jew grizmejn u tista' jikkawża diffikultà biex tibra' jew tiegħu n-nifs (angjodema)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta effetti sekondarji inti tista' tgħin ttiprovdi aktar informazzjoni fuq is-sigurtà tal-medicina.

5. Kif taħzen Exviera

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Exviera

- Kull pillola fiha 250 mg dasabuvir (bħala sodium monoidrat).
- L-ingredjenti l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E 460(i)), lactose monohydrate, copovidone, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica (E 551), magnesium stearate (E 470b).
 - Kisja b'rita tal-pillola: poly(vinyl alcohol) (E 1203), titanium dioxide (E 171), macrogol (3350), talc (E 553b), iron oxide yellow (E 172), iron oxide red (E 172) u iron oxide black (E 172).

Kif jidher Exviera u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli Exviera huma beige, ovali miksijin b'rita, b'daqs ta' 14.0 mm x 8.0 mm immarkati bi "AV2". Il-pilloli ta' Exviera huma ppakjati f'pakketti ta' folji ta' kuljum li fihom 2 pilloli. Kull kartuna ta' ġimgha fiha 7 folji ta' kuljum (total ta' 14-il-pillola). Erba' kartun huma furniti f'pakkett ta' xahar li fih total ta' 56 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 OÜ
Tel. +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 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

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 Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 7800

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel. +371 67605000

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati