

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Exviera 250 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf: kull pillola miksija b'rita fiha 44.9 mg lattożju (bħala 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'daq 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'Exviera għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib espert fil-ġestjoni tal-epatite Ċ kronika.

Pożoloġija

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

Exviera m'għandux jingħata bħala monoterapija . Exviera 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' Exviera.

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

Tabella 1: Prodott(i) rrakkomandati biex jintuża(w) flimkien ma' Exviera u tul ta' kura b' Exviera.

Popolazzjoni ta' pazjenti	Kura*	Perjodu
Ġenotip 1b, minghajr jew b'ċirrozi kkumpensata	Exviera + Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12-il ġimgħa
Ġenotip 1a, minghajr ċirrozi	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12-il ġimgħa
Ġenotip 1b, b'ċirrozi kkumpensata	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1)
*Nota: Segwi l-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ li jintużaw għal pazjenti b'ġenotip 1a għal pazjenti b'sottotip ta' ġenotip 1 mhux magħruf jew b'infekzjoni imħallta ta' ġenotip 1.		

Doži maqbuża

F'każ li doża ta' Exviera tkun inqabżet, id-doża preskritta tista' tittiehed fi żmien 6 sigħat. Jekk ikunu għaddew iktar minn 6 sigħat minn mindu normalment tittiehed Exviera, 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-infekzjoni ta' HIV-1

Segwi r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'Tabella 1. Għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma aġenti antivirali 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

Exviera 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 rċewew 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' Exviera f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Ebda aġġustament tad-doża ta' Exviera ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever jew pazjenti fuq dijalisi li għandhom mard renali fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti li jeħtieġu 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' Exviera ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh A). Exviera mhux rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh B) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Exviera m'għandhomx jintużaw f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh 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'rita 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' Exviera għandhom jittieħdu 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.

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

Għoti ta' Exviera flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi tal-eżimi qawwija jew moderati huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni 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
- enzalutamide
- mitotane
- rifampicin
- Fexfiex (*Hypericum perforatum*)

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

Inibitur ta' CYP2C8 :

- gemfibrozil

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Exviera mhuwiex irrakkomandat għal amministrazzjoni bħala monoterapija u għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra 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-tqeghid fuq is-suq f'pazjenti ttrattati b'Exviera ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi u mingħajr ribavirin. Ħafna mill-pazjenti b'dawn ir-riżultati severi kellhom

evidenza ta' ċirrozi avanzat jew dekompensata qabel ma tinbeda t-terapija. Ghalkemm huwa diffiċli li tistabbilixxi l-kawża minhabba mard avanzat tal-fwied fl-isfond, ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà ta' riskju

Exviera mhux rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh B). Exviera m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Għal pazjenti b'ċirrozi:

- Tissorvelja għal sinjali kliniċi u sintomi ta' dikompensazzjoni epatika (bħal axxite, enċefalopatija epatika, emorraġija *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.
- Waqqaf it-trattament 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 ethinylestradiol 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 estradiol 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 ethinylestradiol (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'Exviera 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' jirrizulta freżistenza għall-mediċina imma implikazzjonijiet għall-terapija fil-futur mhum ixx 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 Exviera jintuża flimkien ma' ribavirin, ara sezzjoni 4.6 u rreferi għas- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

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' gietx determinata f' pazjenti li għandhom HCV ta' ġenotip ieħor għajr ġenotip 1; Exviera m'għandix 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' Exviera ġew stabbiliti f'kombinazzjoni ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr ribavirin. Amministrazzjoni ta' Exviera flimkien ma' antivirali oħra ma' gietx 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

Exviera 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

ghat-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 whud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara trattament b'sustanzi antivirali li jahdmu b'mod dirett. Għandu jsir eżami għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa qeghdin f'riskju għal attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' dasabuvir ma' ġewx determinati fi tfal taħt it-18-il sena. Dejta mhux disponibbli.

Lattożju

Exviera fih lattożju. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, defiċjenza Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glukożju u galattożju m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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-enzimi tista' twassal għal riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi u elevazzjonijiet ta' ALT (ara Tabella 2).

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Potenzjal ta' Exviera li jeffetwa il-farmakokinetiċi ta' medicini ohra

Studji *in vivo* li jinvolvu l-interazzjoni tal-medicina evalwaw l-effett nett tal-kura f' kombinazzjoni, inkluż ritonavir. It-taqsima li ġejja tiddekrivi t-trasportaturi speċifiċi u l-enzimi 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 Exviera amministrata 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 mediċinali trasportati minn BCRP

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

Prodotti mediċinali 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 Exviera 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 mediċinali metabolizzati minn glukuronidazzjoni

Dasabuvir huwa inibitur ta' UGT1A1 *in vivo*. L-ghoti ta' dasabuvir ma' prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn UGT1A1 jirriżultaw f'żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali bħal dawn; monitoraġġ kliniku ta' rutina huwa rrakkomandat għal prodotti mediċinali b'indici 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-mediċina. Dasabuvir instab ukoll li jinibixxi UGT1A4, 1A6 u UGT2B7 intestinali *in vitro* f'konċentrazzjonijiet rilevanti *in vivo*.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C19

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

Prodotti mediċinali 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 jehtieġu aġġustamenti fid-doża.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2D6 jew CYP1A2

Dasabuvir amministrat ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma affetwax l-espożizzjonit-as-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 jehtieġu aġġustamenti fid-doża.

Prodotti mediċinali 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'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

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

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

Prodotti mediċinali 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-ghoti 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-enżimi 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 għe kkwantifikat fl-istudji kollha ta' l-interazzjoni tal-mediċinali. Bidliet fl-espożizzjonijiet tal-metabolit kienu generalment konsistenti ma' dawk osservati b'dasabuvir hlief 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' Exviera ngħatat 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' Exviera 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 Exviera 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'Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, id-doži għandhom jerggħu jiġu aġġustati wara li jitlesta l-ghoti ta' Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

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

Id-direzzjoni tal-vleġġa 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. Exviera jingħata ma ombitasvir / paritaprevir /ritonavir. Għall-interazzjonijiet ma ombitasvir / paritaprevir / ritonavir irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott .

Tabella 2 Interazzjonijiet bejn Exviera ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u prodotti mediċinali ohrajn

Prodott Mediċinali /Mekkaniżmu possibbli ta' Interazzjoni	MOGHTI Ma'	B'EFFETT	C_{mass}	AUC	C_{trough}	Kummenti Kliniċi
AMINOSALICYLATE						
Sulfasalazine Mekkaniżmu:	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi	Mhux studjat. Mistenni: $\uparrow$ sulfasalazine				Għandha tintuża kawtela meta sulfasalazine huwa

Inibizzjoni ta' BCRP minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.	r/ritonavir					ko-amministrat ma Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
ANTIARRITMIĊI						
Digoxin Doża wahda ta' 0.5 mg Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' P-gp minn dasabuvir, paritaprevir, u ritonavir.	Exviera + 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 mehtieġ 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)	
ANTIBIJOTIĊI (AMMINISTRAZZJONI SISTEMIKA)						
Sulfamethoxazole, trimethoprim 800/160 mg Darbtejn kuljum Mekkaniżmu: zieda f' dasabuvir possibilmint minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mnn trimethoprim	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ Sulfameth-oxazole,	1.21 (1.15-1.28)	1.17 (1.14-1.20)	1.15 (1.10-1.20)	Mhuwa mehtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir..
		↑ trimethoprim				
		↑ dasabuvir	1.15 (1.02-1.31)	1.33 (1.23-1.44)	NA	
		↔ ombitasvir	0.88 (0.83-0.94)	0.85 (0.80-0.90)	NA	
		↓ paritaprevir	0.78 (0.61-1.01)	0.87 (0.72-1.06)	NA	
AĠENTI KONTRA L-KANĊER						
Enzalutamide Mitotane Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP3A4 minn enzalutamide jew mitotane.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni:				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
		↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				
Imatinib Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' BCRP minn paritaprevir, ritonavir u	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ imatinib				Monitoraġġ kliniku u doži aktar baxxi ta' imatinib huma rrakkomandati.

dasabuvir.						
ANTIKOAGULANTI						
Warfarin Doża waħda ta’ 5 mg u antagonisti ohra tal-vitamina K	Exviera + 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’Exviera + ombitasvir / paritaprevir / ritonavir
		↔ 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 Mekkaniżmu: Inibizzjoni intestinali ta' P-gp minn paritaprevir u ritonavir.	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.
ANTITKONVULSANTI						
carbamazepine 200 mg darba kuljum segwita minn 200 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Induzzjoni ta’ CYP3A4 minn carbamazepine.	Exviera + 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 kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
		↓ 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- 0.33)	Mhux magħruf	
		↓ 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.	Exviera + 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.	Exviera + 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.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjajt. Mistenni: ↓ S-mephenytoin				Monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża jista’ jkun mehtieg ghall-s-mephenytoin.
ANTIDEPRESSANTI						
Escitalopram 10 mg doża wahda	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ es- citalopram	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80- 0.95)	Mhux maghruf	Mhuwa mehtieg ebda aġġustament fid-doża ghall-escitalopram.
		↔ S-Desmethyl citalopram	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03- 1.80)	Mhux maghruf	
		↔ 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 wahda	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ duloxetine	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67- 0.83)	Mhux maghruf	M’huwa mehtieg ebda aġġustament fid- doża ghall- duloxetine.
		↔ dasabuvir	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.81- 1.04)	0.88 (0.76-1.01)	Mhuwa mehtieg ebda aġġustament fid-doża ghall-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	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ keto- conazole	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05- 2.29)	NA	Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara s-Sommarju tal- Karatteristiċi tal- Prodott ghal 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 minhabba l- inibizzjoni ta’ CYP2C8 u żieda f’ paritaprevir hija	Exviera + paritaprevi r/ritonavir	↑ dasabuvir	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05- 13.99)	NA	L-użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
		↑ paritaprevir	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18- 1.61)	NA	

possibbilment minhabba l-inibizzjoni ta’ OATP1B1 minn gemfibrozil.						
ANTIMIKOBATTERJALI						
Rifampicin Mekkaniżmu: Induzzjoni ta’ CYP3A4/CYP2C8 minn rifampicin	Exviera + Ombitasvir / paritaprevi r /ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
BIGUANIDE ANTI-IPERGLIĊEMIĊI ORALI						
Metformin 500 mg doża wahda	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ metformin	0.77 (0.71-0.83)	0.90 (0.84-0.97)	NA	Mhuwa mehtieg ebda agġustament fid-doża għal metformin meta jiġi amministrat flimkien ma’ Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/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 wahda Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta’ CYP3A4 b’ ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ amlodipine	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	--	Huwa rrakomandat tnaqqis fid-doża ta’ amlodipine b’50% u seqgwi l-pazjenti għal effetti kliniċi.
		↔ dasabuvir	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.95 -1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)	
KONTRAĊETTIVI						
ethinyl estradiol/ norgestimate 0.035/0.25 mg darba kuljum Mekkaniżmu: possibbilment minhabba l-inibizzjoni ta’ UGT minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/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 ethinylestradiol 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	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/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 Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/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 wahda Mekkaniżmu: possibbilment minhabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/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 Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	
		↔ ombitasvir	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	
		↔ paritaprevir	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)	
ANTIVIRALI HCV						
Sofosbuvir 400 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' BCRP u P-gp minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ sofosbuvir	1.61 (1.38-1.88)	2.12 (1.91-2.37)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal sofosbuvir meta jiġi amministrat ma' Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/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 (Hypericum perforatum) Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP3A4 minn Fexfiex	Exvie ra + ombit asvir/ parita previr /riton avir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANTIVIRALI HIV: INIBITORI TA' PROTEASE						
Għal kumment ġenerali dwar il-kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV, inkluz diskussjoni dwar korsijiet antiretrovirali differenti li jistgħu jintużaw, jekk jogħgbok 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 (moghti fl- istess hin) Mekkaniżmu: Žieda fl- espożizzjonijiet ta' paritaprevir tista' tkun minhabba l- inibizzjoni ta' OATPs minn atazanavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/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 , minghajr ritonavir, flimkien ma Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir. Atazanavir għandu jinghata fl-istess hin li jinghata Exviera +ombitasvir / paritaprevir/ritonavir . Doża ta' ritonavir f'ombitasvir /paritaprevir /ritonavir se tipprovdi żieda farmakokinetika ta' atazanavir . Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi 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.
		↔ 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- għaxija) Mekkaniżmu: Žieda 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.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ atazanavir	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11- 1.28)	1.68 (1.44-1.95)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi 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.
		↔ dasabuvir	0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71- 0.92)	0.80 (0.65-0.98)	
		↔ ombitasvir	0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78- 1.02)	1.00 (0.89-1.13)	
		↑ paritaprevir	2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40- 4.17)	11.95 (8.94-15.98)	
Darunavir 800 mg darba kuljum (moghti fl- istess hin) Mekkaniżmu: Mhux magħruf	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/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, minghajr 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'
		↔ 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	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ darunavir	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74- 0.86)	0.57 (0.48-0.67)	farmakokinetika ta' darunavir). Dan il- kors jista' jintuża fin- nuqqas ta' rezistenza estensiva għall-PI (jiġifieri nuqqas ta' RAMs assoċjati ma'
		↓ dasabuvir	0.84 (0.67-1.05)	0.73 (0.62- 0.86)	0.54 (0.49-0.61)	
		↓ ombitasvir	0.76	0.73	0.73	

Mekkaniżmu: Mhux magħruf			(0.65-0.88)	(0.66-0.80)	(0.64-0.83)	darunavir), ara wkoll sezzjoni 4.4.
		↓ paritaprevir	0.70 (0.43-1.12)	0.59 (0.44-0.79)	0.83 (0.69-1.01)	Darunavir flimkien ma ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir mhuwiex rrakkomandat f'pazjenti b'reżistenza għall-PI estensiva.
Darunavir/ ritonavir	Exviera +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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
800/100 mg darba kuljum		↓ dasabuvir	0.75 (0.64-0.88)	0.72 (0.64-0.82)	0.65 (0.58-0.72)	
(amministrati fil-għaxija)		↔ ombitasvir	0.87 (0.82-0.93)	0.87 (0.81-0.93)	0.87 (0.80-0.95)	
Mekkaniżmu: Mhux magħruf		↓ paritaprevir	0.70 (0.50-0.99)	0.81 (0.60-1.09)	1.59 (1.23-2.05)	
Lopinavir/ritonavir	Exviera + 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).
400/100mg darbtejn kuljum ¹		↔ dasabuvir	0.99 (0.75-1.31)	0.93 (0.75-1.15)	0.68 (0.57-0.80)	
Mekkaniżmu: Żieda fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir jistgħu jkunu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A/trasportaturi ta' effluss minn lopinavir u doża oġhla ta' ritonavir.		↔ 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	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rilpivirine	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	L-ġhoti flimkien ta' exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' rilpivirine darba kuljum għandha tiġi kkunsidrata biss f'pazjenti mingħajr titwil fl-intervall QT - magħruf, u mingħajr il-koamministrazzjoni
25mg		↔ dasabuvir	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
Darba kuljum amministrati filgħodu mal-ikel		↔ ombitasvir	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
Mekkaniżmu:						

Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.		↑ paritaprevir	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	ta' prodotti mediċinali oħrajn li jtawlu 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Efavirenz/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/300/200 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' enzimi possibbli minn efavirenz.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	L-ghoti 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 kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Nevirapine etravirine	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Użu konkormittanti 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	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/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' Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.01 (0.92-1.11)	0.98 (0.92-1.05)	0.92 (0.85-0.99)	
		↔ ombitasvir	0.96 (0.89-1.03)	0.95 (0.90-1.00)	0.92 (0.87-0.98)	
		↔ paritaprevir	0.89 (0.69-1.14)	0.84 (0.67-1.04)	0.66 (0.59-0.75)	
Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir,	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/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.				

ombitasvir u dasabuvir.						
ANTIVIRALI HIV: INIBITURI NUCLEOTIDE						
Abacavir/ lamivudine 600/300 mg Darba kuljum	Exviera + 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’ Exviera + 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 darba kuljum	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ tenofovir	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07-1.20)	1.24 (1.13-1.36)	
		↔ dasabuvir	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)	
		↔ ombitasvir	0.89 (0.81-0.97)	0.99 (0.93-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.68 (0.42-1.11)	0.84 (0.59-1.17)	1.06 (0.83-1.35)	
INIBITUR HMG CoA REDUCTASE						
Rosuvastatin 5 mg darba kuljum Mekkaniżmu: inibizzjoni ta’ OATP1B b’ paritaprevir u BCRP Inibizzjoni b’ dasabuvir paritaprevir, u ritonavir.	Exviera +ombitasvi r/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).
		↔ 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)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↑ 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.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/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 mehtieg ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/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:Inibiz zj-oni ta’ OATP1B minn paritaprevir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/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 mehtieg waqt il- perijodu ta’ kura, bidla għal doża ta’ pravastatin jew rosuvastatin mnaqqsa huwa possibbli. Mhuwa mehtieg ebda aġġustament fid-doża għal Exviera +ombitasvir/paritapre vir/ritonavir.
IMMUNOSUPPRESSANTI						
Ciclosporin 30mg doża waħda darba kuljum ³ Mekkaniżmu: Effett fuq ciclosporin li ġej min inibizzjoni ta’ CYP3A4 b’ ritonavir u zieda f’espozizzjoni ta’ paritaprevir li tista’ tkun minhabba inibizzjoni ta’ OATP/BCRP/P-gp b’ ciclosporin.	Exviera +ombitasvi r/paritapre vir/ritonavi r	↑ 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’ Exviera u ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir , aghti 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 mehtieg. Mhuwa mehtieg ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/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)	

Tacrolimus 2 mg doża wahda ⁴ Mekkanizmu: Effett fuq tacrolimus huwa minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↑ tacrolimus	3.99 (3.21-4.97)	57.1 (45.5-71.7)	16.6 (13.0-21.2)	Meta tkun qed tibda ko-amministrazzjoni ma' dasabuvir u ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir aġhti 0.5 mg tacrolimus darba kull gimgha. Issorvelja l-livelli ta' tacrolimus u aġġusta d-doża u/jew l-frekwenza ta' dożaġġ kif meħtieġ. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.85 (0.73-0.98)	0.90 (0.80-1.02)	1.01 (0.91-1.11)	
		↔ ombitasvir	0.93 (0.88-0.99)	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.91-0.96)	
		↓ paritaprevir	0.57 (0.42-0.78)	0.66 (0.54-0.81)	0.73 (0.66-0.80)	
KELATURI TAL-HADID						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ dasabuvir				Deferasirox jista' jżid l-espozizzjonijiet ta' dasabuvir u għandu jintuża b'kawtela.
PRODOTTI MEDIĊINALI UŻATI FL-ISKLEROŻI MULTIPLA						
Teriflunomide	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ dasabuvir				Teriflunomide jista' jżid l-espozizzjonijiet ta' dasabuvir u għandu jintuża b'kawtela .
OPJOJDI						
Methadone: 20-120mg darba kuljum ⁵	Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ S-Methadone	0.99 (0.91-1.08)	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 Mekkanizmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 b' ritonavir u inibizzjoni ta' UGT b' paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Exviera + Ombitasvir /paritaprev ir/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 Exviera + 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)				

RILASSANTI TAL-MUSKOLI						
Carisoprodol 250 mg doża wahda Mekkanizmu: induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↓ Carisoprodol	0.54 (0.47-0.63)	0.62 (0.55-0.70)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-carisoprodol; żid id-doża jekk klinikament indikat
		↔ dasabuvir	0.96 (0.91-1.01)	1.02 (0.97-1.07)	1.00 (0.92-1.10)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	0.95 (0.92-0.97)	0.96 (0.92-0.99)	
		↔ paritaprevir	0.88 (0.75-1.03)	0.96 (0.85-1.08)	1.14 (1.02-1.27)	
Cyclobenzaprine 5 mg doża wahda Mekkanizmu: tnaqqis possibilmint minhabba induzzjoni ta' CYP1A2 minn ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↓ cyclobenzaprine	0.68 (0.61-0.75)	0.60 (0.53-0.68)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-cyclobenzaprine; żid id-doża jekk klinikament indikat
		↔ dasabuvir	0.98 (0.90-1.07)	1.01 (0.96-1.06)	1.13 (1.07-1.18)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.04)	
		↔ paritaprevir	1.14 (0.99-1.32)	1.13 (1.00-1.28)	1.13 (1.01-1.25)	
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI						
Paracetamol (mogħti bħala doża fissa ta' hydrocodone/paracetamol) 300 mg doża wahda	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↔ Paracetamol	1.02 (0.89-1.18)	1.17 (1.09-1.26)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal paracetamol meta jiġi amministrat ma' Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.13 (1.01-1.26)	1.12 (1.05-1.19)	1.16 (1.08-1.25)	
		↔ ombitasvir	1.01 (0.93-1.10)	0.97 (0.93-1.02)	0.93 (0.90-0.97)	
		↔ paritaprevir	1.01 (0.80-1.27)	1.03 (0.89-1.18)	1.10 (0.97-1.26)	
Hydrocodone (mogħti bħala doża fissa ta' hydrocodone/paracetamol) 5 mg doża wahda Mekkanizmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir		↑ hydrocodone	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' Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Bidliet għal dasabuvir u ombitasvir, paritaprevir huma l-istess kif muri għal paracetamol hawn fuq				
INIBITURI TAL-PROTON-PUMP						
Omeprazole 40 mg darba kuljum	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazole	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	Mhux magħruf	Jekk ikun klinikament indikat 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)	

Mekkaniżmu: induzzjoni ta’ CYP2C19 minn ritonavir .		↔ ombitasvir	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.
		↔ 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.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ esomeprazole, lansoprazole				Jekk klinikament indikar, dożi oġġla ta ' esomeprazole / lansoprazole jistgħu jkunu meħtieġa .
SEDATIVI/IPNOTICI						
Zolpidem 5 mg doża waħda	Exviera + 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 Exviera + 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 .	Exviera + 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; zid id-doża jekk klinikament indikar
		↓ 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	Exviera + 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’ jigi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ alprazolam abbażi ta’ rispons kliniku.
		↔ dasabuvir	0.93 (0.83-1.04)	0.98 (0.87-1.11)	1.00 (0.87-1.15)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ paritaprevir	0.91 (0.64 -1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Exviera + ombitasvir/paritaprevi r/ritonavir.

ORMONI TAT-TIROJDE			
Levothyroxine Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Exviera + 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 amministrati ma' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L-effett fuq is-Cmass 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' Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir. L-effett fuq l-espożizzjonijiet ta' rilpivirine kienet simili għal dik osservata meta rilpivirine ingħata fil-ghodu mal-ikel ma' Exviera + ombitasvir / paritaprevir / ritonavir 3. Ciclosporin 100 mg mogħti wahdu u 30 mg mogħtija ma' Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dozi normalizzati tal-proporzjonijiet ta' cyclosporine huma murija għal interazzjoni mal Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 4. Tacrolimus 2 mg ingħata wahdu u 2 mg ingħataw ma' Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dozi normalizzati tal-proporzjonijiet ta' tacrolimus huma murija għal interazzjoni ma' Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 5. Dozi normalizzati parametric rapportati għal methadone, buprenorphine u naloxone . Nota: Id-dozi użati għal Exviera + 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. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ingħataw bhala dozi 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 johorġu tqal / kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Għandha tingħata kawtela estrema biex tigi evitata tqala f'pazjenti nisa u fil-partners femminili ta' pazjenti rġiel meta Exviera jintuża ma' ribavirin. Effetti sinifikanti teratoġeniċi u/jew embrijoċidali ġew murija fl-ispeċi tal-annimali kollha esposti għal ribavirin; għalhekk ribavirin huwa kontraindikati 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 kontraindikata flimkien ma' Exviera (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' Exviera f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fir-rigward ta' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawżjoni, huwa preferibbli li tevita l-użu ta' Exviera waqt it-tqala.

Jekk ribavirin jingħata flimkien ma' Exviera 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-animali 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'Exviera, 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'animali ma jurux effetti hżiena fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti għandhom jiġu infurmati li għet irrapportata għejja waqt il-kura b'Exviera f'kombinazzjoni ma ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sommarju ta' sigurtà huwa bbażat fuq dejta migbura minn provi kliniċi tat-tieni (2) u tielet (3) fażi f'iktar minn 2,600 individwu li rċieva Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr ribavirin.

F'individwi li qed jirċievu Exviera 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 kellihom tnaqqis fid-doża ta' ribavirin minhabba reazzjonijiet avversi.

F'individwi li qed jirċievu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mingħajr ribavirin, reazzjonijiet avversi tipikament assoċjati ma' ribavirin (e.ż. dardir, għejja, anemija) kienu anqas frekwenti u l-ebda individwi (0/588) ma waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba avvenimenti avversi.

Il-profil ta' sigurtà ta' Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kienet simili f'pazjenti mingħajr ċirrozi, u b'ċirrozi kkompensata, bl-eċċezzjoni ta' rati elevati ta' iperbilirubinimija temporanja meta ribavirin kien parti mil-kors.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 3 telenka reazzjonijiet avversi li għalihom, relazzjoni kawżali bejn dasabuvir, flimkien ma ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, flimkien ma' jew minghajr ribavirin, u l-avveniment avvers hija tal-anqas possibbiltà raġonevoli. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi pprezentati fit-Tabella 3 kienu ta' severita' ta' grad 1 f'reġimi li fihom Exviera- 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'Exviera f'kombinazzjoni ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jew ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin

Frekwenza	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2,044	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Komuni	Anemija	
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni ħafna:	Insomnija	
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>		
Komuni ħafna:	Nawsja	
<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' dejta 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 magħzula

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Il-bidliet fil-parametri tal-laboratorju magħzula huma deskritti fit-Tabella 4. Tabulazzjoni ġenb ma' ġenb hija pprovduta biex tissimplifika l-prezentazzjoni; 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 (individwi b'ċirrozi)
	Exviera u ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12-il ġimgha N = 770 n (%)	Exviera u ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12-il ġimgha N = 509 n (%)	Exviera u ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 jew 24 ġimgha 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'Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir flimkien ma' jew minghajr ribavirin, 1% tas-suġġetti esperjenzaw livelli ta' ALT fis-serum aktar minn 5 darbiet oghla 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 medikazzjoni li fiha ethinylestradiol, dawn il-prodotti mediċinali huma kontra-indikati ma' Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ebda żieda 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 sehhew matul l-ewwel 4 ġimghat ta' kura (hin medju 20 ġurnata, medda 8-57 ijiem) u hafna ġew solvuti b' terapija kontinwa. Żewġ pazjenti waqfu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir minhabba ALT elevat, inkluża waħda fuq ethinylestradiol. Tlieta intermpej Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal perjodu minn ġurnata waħda sa sebat ijiem, inkluża waħda fuq ethinylestradiol. Il-maġġoranza ta' dawn l-elevazzjonijiet fl- ALT kienu temporanji u kkunsidrati bħala relatati ma' Exviera 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 Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir b'ribavirin, relatati mal-inibizzjoni ta' trasportaturi ta' bilirubin OATP1B1/1B3 minn paritaprevir u emolizi indotta minn ribavirin. L-elevazzjonijiet ta' bilirubin sehhew wara l-bidu tal-kura, laħqu l-ogħla livell sal-Ewwel Ġimgha 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 nġatawx 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 Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin (minbarra l-mediċinali immunosoppressanti tagħhom) kien simili għal suġġetti kkurati b'Exviera 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' bazi 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. Tibdil 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 > 3 x ULN (l-aktar indiretti) sehhew f'17 (27.0 %) –il individwu; 15 minn dawn l-individwi kienu qed jirċievu atazanavir. Ebda wiehed mill-individwi b'iperbilirubinimja ma kellu elevazzjonijiet konkomitanti ta' aminotransferases.

Reazzjonijiet Avversi Wara t-Tqeghid fuq is-Suq

Disturbi fil-marrara: Dikompensazzjoni epatika, insuffiċjenza tal-fwied kienu osservati waqt trattament b'Exviera b'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, bi jew mingħajr ribavirin (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti mhix magħrufa.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-oghla 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 tinbada kura sintomatika xierqa immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali li jaġixxu direttament, Antivirali b'azzjoni diretta, Kodiċi ATC: J05AX16

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 aġenti antivirali li jaħdmu b'mod dirett b' mekkanizmi differenti ta' kif jaħdmu u profili ta' reżistenza differenti

sabiex jahdmu 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'assaġġi 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 shiha kontra r-replikonijiet li fihom is-sostituzzjonijiet S282T fis-sit tat-twahħil 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 migbura 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-assoċjazzjoni 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.

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' Exviera uombitasvir/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	V551 ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42.9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13.4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3) ^d
	D168Y	7.5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5%	--
NS5A	M28T	20.9 (14)	--
	M28V ^e	9 (6)	--
	Q30R ^e	40.3 (27)	--
	Y93H		28.6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	≤ 5%	--
NS5B	A553T	6.1 (4)	--
	S556G	33.3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

a. Osservati f'ta' mill-inqas 2 individwi tal-istess sottotip.

b. N=66 għall-mira NS5B.

c. Kienu osservati sostituzzjonijiet flimkien ma' sostituzzjonijiet emergenti oħra f'pożizzjoni NS3 R155 jew D168.

d. Osservati flimkien mal-individwi infettati bil-ġenotip 1b.

e. Osservati flimkien ma' 6% (4/67) tal-individwi.

Nota : Il-varjanti li ġejjin kienu magħżula fil-kultura taċ-ċelloli iżda ma kinux 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 kienu osservati f'34 individwu . Il-varjanti emergenti għall-kura b'ombitasvir M28T, M28V jew Q30R f'NS5A kienu osservati f'32 individwu. Il-varjanti emergenti b'paritaprevir V36A/M, R155K jew D168V f'NS3 kienu osservati f'47 individwu. F'32 individwu kienu osservati l-varjanti emergenti għall-kura b'ombitasvir M28T, M28V jew Q30R

f'NS5A. F'34 individwu kienu 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 baqghu identifikabbli wara l-kura fit-48 Ġimgħa, filwaqt li l-varjant ta' NS3 D168V u l-varjanti NS5B l-oħra kollha ma kinux osservati wara l-kura fit-48 Ġimgħa. Il-varjanti emergenti għall-kura kollha fl-NS5A baqghu 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 setghux jiġu stabbiliti.

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

Reżistenza inkroċjata

Hija mistennija reżistenza 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 proteaзи 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 f'seba' 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-epatite Ċ kronika ta' ġenotip 1 kif imqassra f'Tabella 6.

Tabella 6. Provi ta' Fazi 3 globali multiċentrali mwettqa b'Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi 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: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Fergħa A: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Fergħa A: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Fergħa B: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV
B'esperjenza ta' peginterferon+ribavirin⁵, minghajr ċirrozi			
SAPPHIRE II	394	GT1	Fergħa A: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: Placebo
PEARL II (tikketta mikxufa)	179	GT1b	Fergħa A: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Fergħa B: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Naïve għall-kura u b'esperjenza ta' peginterferon+ribavirin, b'ċirrozi kkompensata			
TURQUOISE II (tikketta miftuħa)	380	GT1	Fergħa A: Exviera u Isem Kummerċjali + RBV (12-il ġimgħa) Fergħa B: Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24-il ġimgħa)
TURQUOISE III (tikketta miftuħa)	60	GT1b	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 il-ġimgħa)

Fis-seba' provi, id-doża ta' Exviera 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 tkejl matul il-provi kliniċi permezz tat-test COBAS TaqMan HCV (verżjoni 2.0), għall-użu mas-Sistema High Pure. L-analiżi kellha limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ) ta' 25 IU għal kull mL.

Provi kliniċi f'adulti naïve għall-kura

SAPPHIRE-I – naïve għall-kura, ġenotip 1

SAPPHIRE-I kienet prova kkontrollata bi placebo, double-blind, multiċentrika globali, randomizzata f'631 adult naïve għall-kura b'infezzjoni tal-virus tal-epatite C kronika tal-ġenotip 1 minghajr ċirrozi. Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ingħataw għal 12-il ġimgħa ta' kura f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Individwi magħżulin b'mod każwali għall-fergħa tal-placebo rċevew placebo għal 12-il

gimgha, u wara dan il-perjodu rċevew Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir open-label kkombinati ma' ribavirin għal 12-il gimgha.

Il-pazjenti kkurati (N=631) kellhom età medja ta' 52 sena (medda: 18 sa 70), 54.5% kienu rġiel; 5.4% kienu Suwed; 16.2% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem ta' mill-anqas 30 kg/m²; 15.2% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 69.3% kellhom ġenotip mhux CC IL28B; 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 turi rati ta' SVR12 għal individwi mingħajr esperjenza infettati b'ġenotip 1 li kienu qed jirċievu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' ribavirin għal 12-il gimgha f'SAPPHIRE-I.

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

Riżultat tal-kura	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV għal 12-il gimgha		
	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 ≥ 25 IU/mL ikkonfermata wara HCV RNA < 25 IU/mL waqt il-kura, zieda ta' 1 log₁₀ IU/mL ikkonfermata fl-RNA tal-HCV minn nadir, jew RNA tal-HCV persistentment ≥ 25 IU/mL b'ta' mill-inqas 6 gimghat 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 wiehed b'infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV esperjenza rikaduta.

PEARL-III – ġenotip 1b, naïve għall-kura

PEARL-III kienet prova kkontrollata, double-blind, multiċentrika globali, randomizzata f'419 adult li qatt ma ha l-kura qabel b'infezzjoni tal-virus tal-epatite Ċ kronika tal-ġenotip 1b mingħajr ċirrozi. Individwi ntgħazlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jew mingħajr ribavirin għal 12-il gimgha ta' kura.

Il-pazjenti kkurati (N=419) kellhom età medja ta' 50 sena (medda: 19 sa 70); 45.8% kienu rġiel; 4.8% kienu Suwed; 16.5% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem ta' mill-inqas 30 kg/m²; 9.3% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 79.0% kellhom ġenotip IL28B mhux ĊĊ; 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 turi r-rati ta' SVR12 għal individwi li qatt ma ħadu l-kura qabel infettati b'ġenotip 1b li rċevew Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jew mingħajr ribavirin għal 12-il gimgha f'PEARL III. F'dan l-istudju, Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mingħajr ribavirin kellhom rati ta' SVR12 (100%) simili meta mqabbel ma' Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mingħajr ribavirin (99.5%).

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

Riżultat ta' kura	Exviera 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, minghajr esperjenza ta' kura

PEARL-IV kienet prova kkontrollata, double-blind, multiċentrika globali, randomizzata f'305 adult naïve għall-kura b'infezzjoni tal-virus tal-epatite Ċ kronika tal-ġenotip 1a minghajr ċirrozi. Individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:2 biex jirċievu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jew minghajr ribavirin għal 12-il ġimgha ta' kura.

Il-pazjenti kkurati (N=305) kellhom età medja ta' 54 sena (medda: 19 sa 70), 65.2% kienu rġiel; 11.8% kienu Suwed; 19.7% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem ta' mill-anqas 30 kg/m²; 20.7% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 69.2% kellhom ġenotip mhux CC IL28B; 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 turi rati ta' SVR12 għal individwi li qatt ma ħadu l-kura qabel infettati b'ġenotip 1a li rċewu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jew minghajr ribavirin għal 12-il ġimgha f'PEARL IV. Exviera u minghajr ribavirin kien inferjuri għal Exviera u Isem Kumerċjali b'ribavirin.

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

Riżultat ta' kura	Exviera 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	

Provi kliniċi f'adulti li esperjenzaw peginterferon+ribavirin

SAPPHERE-II – ġenotip 1, li esperjenzaw peginterferon+ribavirin

SAPPHERE-II kien prova globali b'aktar minn ċentru wiehed, double-blind, ikkontrollata bi placebo u magħmula b'mod każwali mwettqa f'394 individwu b'infezzjoni kronika tal-virus tal-epatite Ċ ġenotip 1 b'ċirrozi li ma kisbux SVR b'kura qabel b'pegINF/RBV. Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinazzjoni ma' ribavirin ngħata għal 12-il ġimgha ta' kura. Individwi magħżulin b'mod każwali għall-fergħa placebo rċewu placebo għal 12-il ġimgha, u wara dan il-perjodu rċewu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinati ma' ribavirin 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; 19.8% kellhom indiċi ta' piż tal-ġisem ta' 30 kg/m²; 20.6% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolarari; 89.6% kellhom ġenotip mhux CC ta' IL28B; 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 tghaqqad (F3); 58.4 % kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV; 41.4% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 10 turi ir-rati ta' SVR12 għal individwi li qatt ma ħadu l-kura qabel b'infezzjoni ta' ġenotip 1 li kienu qed jirċievu Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' ribavirin għal 12-il ġimgha f'SAPPHIRE-II

Tabella 10. SVR12 għal individwi li esperjenzaw peginterferon+ribavirin, infettati bil-ġenotip 1 f'SAPPHIRE-II

Riżultat ta' kura	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV għal 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 mingħajr SVR12			
Kura VF	0/297	0	
Rikaduta	7/293	2.4	
Ohrajn	4/297	1.3	

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

PEARL-II – ġenotip 1b. li esperjenzaw peginterferon+ribavirin

PEARL-II kienu prova globali b'aktar minn ċentru wiehed, open-label magħmula b'mod każwali mwettqa f'179 adult b'infezzjoni tal-virus tal-epatite C ta' ġenotip 1b kronika mingħajr ċirrozi li ma kisbux SVR b'kura preċedenti bi pegIFN/RBV. Individwi ġew magħżulin b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex irċievew Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr ribavirin għal 12-il ġimgha ta' kura.

Il-pazjenti kkurati (N=179) kellhom età medja ta' 57 sena (medda: 26 sa 70); 35.2% kienu persuni li ma tawx risposta għal pegIFN/RBV qabel; 28.5% kienu taw risposta parzjali għal pegIFN/RBV, 36.3% kienu rikadew wara pegIFN/RBV; 54.2% kienu rġiel; 3.9% kienu Suwed; 21.8% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem ta' mill-inqas 30 kg/m²; 12.8% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolarari; 90.5% kellhom ġenotip IL28B mhux CC; 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 tghaqqad (F3).

Tabella 11 turi r-rati SVR12 għal pazjenti infettati b'ġenotip 1b li ħadu l-kura qabel li rċievew Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr ribavirin għal 12-il ġimgha f'PEARL II. F'dan l-istudju, Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mingħajr ribavirin kellu rati SVR12 simili (100%) meta mqabbel ma' Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' ribavirin (97.7%).

Tabella 11. SVR12 għal individwi li esperjenzaw kura, infettati bil-ġenotip 1b f'PEARL II

Riżultat ta' kura	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir għal 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'ċirrozi kkumpensata

TURQUOISE-II-individwi b' ġenotip 1, li qatt ma ħadu kuraqabel jew esperjenzaw peginterferon+ribavirin b'ċirrozi kkumpensata

TURQUOISE-II kienet prova globali b'aktar minn ċentru wieħed, open-label magħmula b'mod każwali mwettqa esklussivament fi 380 individwu infettati b'ġenotip 1 b'ċirrozi kkumpensata (Child-Pugh A) li ħadu jew li qatt ma ħadu l-kura qabel jew ma kisbux SVR b'kura qabel b'pegIFN/RBV. Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' ribavirin ġew amministrati għal 12 jew 24 ġimgha ta' kura.

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; 28.4% kellhom indiċi ta' piż tal-ġisem ta' 30 kg/m²; 14.7% kellhom għadd ta' plejtlits ta' anqas minn 90 x 10⁹/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; 81.8% kellhom ġenotip IL28B mhux CC; 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 12 turi r-rati SVR12 għall-individwi infettati bil-ġenotip 1 b'ċirrozi kkumpensata li kienu naïve għall-kura jew ikkurati preċedentement b'pegIFN/RBV.

Tabella 12. SVR12 għall-individwi infettati bil-ġenotip 1 b'ċirrozi kkumpensata li kienu naïve għall-kura jew ikkurati preċedentement b'pegIFN/RBV

Riżultat ta' kura	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV					
	12 Ġimgha			24 Ġimgha		
	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 mingħajr 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 13.

Tabella 13. 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

	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV fergħa ta' 12-il ġimgha	Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' RBV fergħa ta' 24 ġimgha
Numru li Rrispondew Fl-Aħħar Tal-kura	135	113
AFP* < 20ng/ml, plejtlets $\geq 90 \times 10^9/L$, 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, plejtlets $\geq 90 \times 10^9/L$, u albumina ≥ 35 g/L), rati ta' rikaduta kienu simili f'suġġetti kkurati għal 12 jew 24 ġimgha.

TURQUOISE-III: Prova klinika ta' individwi infettati bi GT1b b' ċirrozi mingħajr RBV.

TURQUOISE-III huwa Fazi 3b, tikketta miftuha, fergħa wahda, studju multiċentriku li jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (mingħajr ribavirin) amministrati għal 12-il ġimgha f'adulti nfettati bi GT1b HCV, naïve għall-kura u bl-esperjenza għat-trattament bi pegIFN/RBV b'ċirrozi kumpensata.

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

Tabella 14. Demografiji ewlenin f' TURQUOISE-III

Karatteristiċi	N=60
Eta, snin medja (firxa)	60.5 (26-78)
Sess maskil, n (%)	37 (61)
Ġenotip mhux CC IL28B, n(%)	50 (83)
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-ġhadd ta' plejtlits, medja (x10 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' Fażi 3, 1075 individwu (inkluż 181 b'ċirrozi kkompensata) rċevew il-kors irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Tabella 15 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 viroloġiku u 1.2% esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

Tabella 15. Rati SVR12 għal korsijiet ta' kura rrakkomandati mill-popolazzjoni tal-pazjenti

	Ġenotip 1b HCV Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		Ġenotip 1a HCV Exviera 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*
Tul tal-kura				
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 inqas iddokumentati sew.

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

Fi provi kliniċi tal-Faзи 3, 91.5% tal-individwi ma kellhomx bżonn doża ta' agğustamenti fid-doża ta' ribavirin matul it-terapija. Fi 8.5% tal-individwi li kellhom agğustament 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.

Provi kliniċi f'individwi b'infezzjoni/HIV-1 ko-infezzjoni ta' genotip1 HCV

Fi provi kliniċi (TURQUOISE-I) li kienu open-label is-sigurtà u l-effikaċja ta' 12 jew 24 ġimgħa ta' kura b'Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u ribavirin kienu evalwati f'63 individwu b' ko-infezzjoni tal-epatite Ċ kronika tal-genotip 1 ma' HIV-1. 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 imsahħaħ b'atazanavir jew raltegravir, amministrati fl-istess hin b'sinsla ta' tenofovir + emtricitabine jew lamivudine.

Individwi kkurati (N=63) kellhom medja ta' età ta' 51-il sena (medda 31 sa 69); 24% tal-individwi kienu Suwed; 81% tal-individwi kellhom genotip IL28B non-CC; 19% tal-individwi kellhom ċirrozi kkompensata; 67% tal-individwi kienu naive għall-kura ta' HCV; 33% tal-individwi fallaw qabel il-kura bi pegIFN/RBV; 89% tal-individwi kellhom infezzjoni tal-genotip 1a HCV.

Tabella 16 turi r-rati ta' SVR12 għas-Suġġetti b'infezzjoni ta' HCV ta' genotip 1 u b'ko-infezzjoni b' HIV-1 fit-Turquoise-I.

Tabella 16. SVR12 għal individwi bi ko-infezzjoni ta' HIV-1 fi TURQUOISE-I

	Fergha A 12 Ġimgħa N = 31	Fergha B 24 Ġimgħa N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
Riżultati għall-individwi li ma kisbux SVR12		
Fuq kura viroloġiku fallut ^a	0	1
Rikaduta wara l-kura ^b	1	2 ^a
Oħrajn ^d	1	0

a. Dawn il-fallimenti viroloġiċi jidhru li rriżultaw minn reinfezzjoni bbażata fuq analiżi ta' linja bażi u kampjuni ta' fallimenti viroloġiċi

Fi TURQUOISE-I, ir-rati ta' SVR12 f'individwi b'ko-infezzjoni ta' HCV/HIV-1 kienu konsistenti ma' r-rati ta' SVR12 fil-provi kliniċi ta' fazi 3 ta' individwi mono-infettati b'HCV. 7 minn 7 individwi b'infezzjoni tal-genotip 1b u 51 minn 56 individwi b'infezzjoni tal-genotip 1a kisbu SVR12. 5 minn 6 individwi b'ċirrozi kkompensata f'kull fergha kisbu SVR12.

Provi kliniċi f'reċipjenti ta' trapjant tal-fwied

Fl-istudju CORAL-I, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ma' ribavirin għal 24 ġimgħa giet studjata fi 34 reċipjenti ta' trapjant tal-fwied b' infezzjoni ta' HCV genotip 1 li mar-registrazzjoni għal istudju kienu għaddew mill-inqas 12-il xahar mit-trapjant. Id-doża ta' ribavirin kellha tithalla għad-diskrezzjoni tal-investigatur, b' hafna pazjenti jirċievu 600 sa 800 mg kuljum bħala doża tal-bidu, u hafna mill-pazjenti jirċievu wkoll 600 sa 800 mg kuljum fl-aħħar tal-kura.

34 individwi (29 b'infezzjoni tal-genotip 1a HCV u 5 b'infezzjoni tal-genotip 1b HCV) kienu rreġistrati li ma kienux irċeview kura għall-infezzjoni ta' HCV wara t-trapjant u li kellhom punteġġ tal-fibrozi Metavir ta' F2 jew inqas. 33 mill-34 individwi (97.1%) kisbu SVR12 (96.6% f'individwi

b'infazzjoni tal-ġenotip 1a u 100% f'individwi b'infazzjoni tal-ġenotip 1b). Individwu wiehed b'infazzjoni tal-ġenotip 1a HCV rkada wara l-kura.

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

F'fazi 2, multiċentriku, open-label, studju b'fergħha waħda, 38 li kienu naïve għal-kura jew esperjenzati bil-kura ta' pegIFN/RBV, individwi mhux biċ-ċirrozi bl-infazzjoni tal-ġenotip 1 li kienu fuq doża stabbli ta' methadone (N=19) jew buprenorphine +/- naloxone (N=19) irċewew 12-il ġimgħa ta' Viekirax u dasabuvir ma' 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 infazzjoni tal-ġenotip 1a; 68.4% kellhom ġenotip IL28B non-CC; 15.8% kellhom fibrozi portali (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 virologiku jew rikaduta waqt il-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi tal-kombinazzjoni ta' Exviera ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ġew evalwati f'individwi adulti b'saħħithom u f'individwi b'epatite Ċ kronika. Tabella 15 turi $s-C_{mass}$ u l-AUC medji ta' Exviera 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 17. C_{mass} , AUC medji ġeometriċi ta' dożi multipli ta' Exviera 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 wiehed u ieħor 4 sa 5 sigħat. Espożizzjonijiet ta' dasabuvir żdiedu b'mod proporzjonali u l-akkumulazzjoni hija minima. Stat fiss ta' farmakokinetika għall-dasabuvir meta jiġi amministrat ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tintlaħaq 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' xaham versus ammont moderat ta' xaham) jew kontenut kalorifiku (bejn wiehed u ieħor 600kcal versus bejn wiehed u ieħor 1000kcal). Għal assorbiment massimu, Exviera għandhom jittiehdu ma' ikel mingħajr ma jingħata kas tal-kontenut ta' xaham jew kontenut kalorifiku.

Distribuzzjoni

Dasabuvir huwa marbut hafna 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 5 µg/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-metabolit fil-plażma l-aktar preżenti kien M1, li rappreżenta 21% tar-radjuattività relatata mal-medicina (AUC) li bdiet tiċċirkola wara doża wahda; huwa ffurmat permezz tal-metaboliżmu 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 irrakuprata fl-ippurgar b'radjuattività limitata (madwar 2%) fl-awrina. Dasabuvir mhux mibdul ammonta għal 26.2% u M1 għal 31.5% tad-doża totali fl-ippurgar.

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, Exviera 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' Fazi 3, zieda ta' 10 snin jew tnaqqis fl-età minn 54 sena (l-età medjana fl-istudji f'Fazi 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' fazi 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' fazi 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' Fazi 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 minghajru 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-espozizzjonijiet ta' dasabuvir f'suggetti b'indeboliment renali hafif, moderat u sever mhumiex meqjusa bhala klinikament sinifikanti. Dejta limitata f'pazjenti b'mard renali fl-ahhar stadju tindika li m'hemm ebda tibdil klinikament sinifikanti wkoll fl-esponiment f'dan il-grupp ta' pazjenti. Ebda aggstament tad-doza ta' Exviera ma huwa mehtieg ghal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever jew pazjenti fuq dijalisi li għandhom mard renali fl-ahhar 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 hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B), u sever (Child-Pugh C), meta mqabbla ma' suggetti b'funzjoni epatika normali.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' Exviera 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-kromożomju 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-oghla doza ttestjata (2 g/kg/ġurnata), li rriżultat f'espozizzjoni tal-AUC ta' dasabuvir bejn wiehded u iehor 19-il darba ohla minn daww fi bnedmin fid-doza rrakkomandata ta' 500 mg (250 mg darbtejn kuljum).

Bl-istess mod, dasabuvir ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' sentejn fuq firien sa l-oghla doza ttestjata (800 mg / kg / ġurnata), li jirriżulta fl-espozizzjonijiet ta' dasabuvir f'madwar 19 -il darba oghla minn daww fi bnedmin b'doza 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-oghla doza ta' dasabuvir ittestjata pproduċiet espożizzjonijiet uguali għal 16 sa 24 darba (far) jew 6 darbiet (fenek) iktar mill-espozizzjoni fid-doza klinika massima rrakkomandata.

Dasabuvir kien il-komponent predominanti osservat fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu, minghajr effett fuq il-frieħ. Il-half-life tal-eliminazzjoni fil-halib 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-halib tista' tinbidel jekk dan it-trasportatur huwa inibit jew indottat mill-ko-aminstrazzjoni ta' prodotti mediċinali oħra. Materjal derivat minn dasabuvir għe 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:

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Polyethylene glycol 3350

Talc (E553b)

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

Pilloli miksija b'rita ta' Exviera jiġu f'pakketti ta' folji tal-aluminju PVC/PE/PCTFE.

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-ligijiet lokali

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

AbbVie Ltd

M Maidenhead

SL6 4UB

Ir-Renju Unit

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

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>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI 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 Agġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati 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)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat 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 ġdida 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).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tevalwa r-rikorrenza ta' karċinoma epatoċellulari assoċjati ma' Exviera, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv tas-sigurtà bl-użu ta' data li jirriżultaw minn koorti ta' grupp ta' pazjenti definit tajjeb, ibbażati fuq protokoll miftiehem. Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi ssottomess sa':	Q2 2021

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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 - inkluz 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ir-Renju Unit

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Exviera

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:

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 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ir-Renju Unit

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

exviera

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

IL-FOJL TAL-ISTRIXXA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Exviera 250 mg pilloli
dasabuvir

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

AbbVie Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Exviera 250 mg pilloli miksijin b'rita dasabuvir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina 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'inhu Exviera u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Exviera
3. Kif għandek tiehu Exviera
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Exviera
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Exviera u għalxiex jintuża

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

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 jittiehdu ma' mediċina anti-virali oħra li fiha ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Xi pazjenti jistgħu wkoll jieħdu mediċina anti-virali msejja "ribavirin". It-tabib tiegħek ser jitellem miegħek dwar liema minn dawn il-mediċini għandek tiehu ma' Exviera.

Huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' mediċini anti-virali oħra li tiehu ma' Exviera. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar il-mediċini 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-mediċina (elenkati f'sezzjoni 6).
- Jekk għandek problemi severi tal-fwied minbarra l-epatite Ċ
- Jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini elenkati fit-tabella ta' hawn taħt. Dan minhabba li jistgħu jseħhu effetti serji jew ta' periklu għall-ħajja meta Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jittiehdu ma' dawn il-mediċini. Dawn il-mediċini jistgħu

jaffetwaw il-mod ta' kif Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jahdmu u Exviera u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jistghu jaffetwaw il-mod ta' kif jahdmu dawn il-medicini ohrajn.

Medicini li m'ghandekx tiehu ma' Exviera	
Medicina jew sustanza attiva	Ghan tal-medicina
carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	ghal epilessija
efavirenz, etravirine, nevirapine	ghal infezzjoni tal-HIV
Enzalutamide	ghal-kanċer tal-prostata
medicini li fihom ethinylestradiol bhal dawk li jinsabu f'hafna mil -pilloli kontraċettivi u ċrieki vaginali użati għall-kontraċezzjoni	ghall-kontraċezzjoni
Gemfibrozil	biex jitnaqqas il-kolesterol u xaham iehor fid-demm
Mitotane	ghal xi tumuri tal-glandoli adrenali
Rifampicin	ghal infezzjonijiet tal-batterja
Fexfiex (<i>Hypericum perforatum</i>)	medicina minn hxejjex għal ansjetà u dipressjoni hafifa. Din il-medicina tista' tkun disponibbli minghajr ricetta

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tiehu Exviera jekk:

- għandek mard tal-fwied minbarra l-epatite C;
- Bhalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorja aktar mill-qrib;

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

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

- Tosserva sfurja tal -gilda tiegħek jew t'ghajnejk.
- L-awrina tiegħek hija aktar skura mis soltu.
- Konfużjoni
- Tinnota nefha fiż-żona tal-istonku tiegħek

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

Testijiet tad-demem

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

- Iddeċiedi x'medicini ohra għandek tiehu ma' Exviera u għal kemm zmien.
- Jikkonferma jekk il-kura tiegħek hadmitx u jekk intix hieles mill-virus tal-epatite C.
- Jiċċekkja għal effetti sekondarji ta' Exviera jew medicini anti-virali ohra li tak it-tabib biex inti tuża ma' Exviera (bhal "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" u "ribavirin").

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Exviera

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

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 spizjar 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 spizjar tiegħek qabel tiehu Exviera jekk qed tuża wkoll kontraċettivi ormonali. Ara t-taqsimu 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, tacrolimus	biex titrażżan s-sistema immuni
cyclobenzaprine, carisoprodol	għall-spażmi fil-muskoli
dabigatran	biex traqqaq id- demm
Deferasirox	biex tghin tnaqqas il-livelli ta ħadid fid-demm
digoxin, amlodipine	għal problemi tal-qalb jew pressjoni għolja tad-demm
Furosemide	għall-akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem
Hydrocodone	għall-uġigh
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 jissejhu 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 mhumix 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 tiegħek għandkom tużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura. Metodi ta' kontraċezzjoni li fihom ethinylestradiol ma' jistgħux jintużaw f'kombinazzjoni ma' Exviera. Saqsi lit-tabib tiegħek 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 tohroġ tqila.

- Jista' jkun hemm ukoll riskju għal difetti tat-twelid jekk ribavirin huwa meħud minn pazjent, li l-partner femminili tiegħu toħroġ 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 tiegħek toħroġ tqila waqt it-trattament b'Exviera u ribavirin jew fix-xhur li jsegu, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih .

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi pazjenti rrapportaw sensazzjoni ta' għeja kbira waqt li ħadu Exviera ma' mediċini oħra għall-infezzjoni tagħhom tal-epatite C. Jekk thossok storduta, issuqx jew tużax għodod jew magni.

Exviera fih lattożju

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

3. Kif għandek tiehu Exviera

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

Il-pilloli ta' exviera ma jaħdmux waħedhom. Dejjem jittiehdu ma' mediċini anti-virali oħra bħal ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik mediċina anti-virali msejja 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 shah.
- Tomghodx, tfarrakx jew tkissirx il-pilloli għax jista' jkollhom toghma morra.

Għal kemm żmien għandek tiehu Exviera

Ser tiehu Exviera għal 12 jew 24 gimgħa. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm sejra ddum il-kura tiegħek. Tiqafx tiehu Exviera sakemm ma jkunx it-tabib tiegħek li jgħidlek tagħmel dan. Huwa importanti ħafna li tlesti l-kors shih ta' kura. Dan sejjer jagħti l-aqwa possibbiltà lill-mediċini 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-mediċina miegħek sabiex inti tista' faċilment tiddeskrivi x'had.

Jekk tinsa tiehu Exviera

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' din il-mediċina. Jekk taqbez 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'ghandekx tiehu doża doppja biex taghmel tajjeb għal doża li nsejt tiehu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Hakk.

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 tibla' jew tiehu n-nifs (anġiodema)

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

Komuni hafna: jista' jaffetwa iktar minn persuna 1 minn kull 10

- Thossok għajjen hafna (gheja)
- Thossok ma tiflahx (nawsja)
- Hakk
- Problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- Thossok dghajjef jew nieqes mill-enerġija (astenja).

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Anemija (għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demem).

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 tibla' jew tiehu n-nifs (anġiodema)

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 imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta effetti sekondarji inti tista' tgħin tipprovdi 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-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali .

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx 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 (bhala sodium monoidrat).
- L-ingredjenti l-ohra huma:
 - Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460(i)), lactose monohydrate, copovidone, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica (E551), magnesium stearate (E470b).
 - Kisja b'rita tal-pillola: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), polyethylene glycol 3350, talc (E553b), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172) u iron oxide black (E172).

Kif jidher Exviera u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli Exviera huma beige, ovali miksijin b'rita, b'daq 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' gimgha fiha 7 folji ta' kuljum (total ta' 14-il-pillola). Erba' kartun huma forniti f'pakkett ta' xahar li fih total ta' 56 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ir-Renju Unit

Manifattur

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

Ghal kull taghrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel. +372 623 1011

Ελλάδα

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

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

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

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

Polska

AbbVie Polska 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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Abbvie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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