

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exviera 250 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: hver filmdrasjerte tablett inneholder 44,94 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Beige, ovale, filmdrasjerte tabletter med størrelse på 14,0 mm x 8,0 mm og preget med «AV2» på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Exviera er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For hepatitt C-virus (HCV) genotypespesifikk aktivitet, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Exviera bør initieres og overvåkes av en lege med erfaring med behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering

Anbefalt dose dasabuvir er 250 mg (én tablett) 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Exviera må ikke gis som monoterapi. Exviera skal brukes i kombinasjon med andre legemidler for behandling av HCV (se pkt. 5.1). Se preparatomtale for legemidlene som brukes i kombinasjon med Exviera.

Legemidler som er anbefalt administrert samtidig og behandlingsvarighet for Exviera kombinasjonsbehandling er gitt i tabell 1.

Tabell 1 Legemidler som er anbefalt administrert samtidig og behandlingsvarighet for Exviera iht. pasientpopulasjon

Pasientpopulasjon	Behandling*	Varighet
Genotype 1b, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 uker
Genotype 1a, uten cirrhose	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 uker
Genotype 1a, med kompensert cirrhose	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 uker (se pkt. 5.1)
*Merk: Følg genotype 1a doseringsanbefalingene for pasienter med en ukjent genotype 1-subtype eller med blandet genotype 1-infeksjon.		

Dersom man glemmer en dose

Dersom man glemmer en dose med Exviera, kan den forskrevne dosen tas innen 6 timer. Dersom det har gått mer enn 6 timer siden Exviera vanligvis tas, skal IKKE den glemte dosen tas, og pasienten skal ta neste dose i henhold til den vanlige doseringstidsplanen. Pasienter skal informeres om å ikke ta dobbel dose.

Spesielle populasjoner

HIV-1 koinfeksjon

Følg doseringsanbefalingene i tabell 1. For doseringsanbefalinger for antivirale HIV-legemidler, se pkt. 4.4 og pkt. 4.5. Se pkt. 4.8 og pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Levertransplanterte

Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin er anbefalt brukt i 24 uker hos levertransplanterte. Lavere ribavirindose ved oppstart kan være egnet. I studien med pasienter som hadde gjennomgått levertransplantasjon var ribavirindoseringen individualisert og de fleste pasientene fikk 600 til 800 mg per dag (se pkt. 5.1). For doseringsanbefalinger med kalsineurinhemmere, se pkt. 4.5.

Eldre

Ingen dosejustering av Exviera er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Exviera er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, eller terminal nyresykdom på dialyse (se pkt. 5.2). For pasienter som bruker ribavirin, se produktinformasjon for ribavirin for informasjon om bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Exviera er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Exviera er ikke anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Exviera skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dasabuvir hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene er til oral bruk. Pasienter bør instrueres om å svelge tablettene hele (dvs. pasientene skal ikke tygge, dele eller løse opp tablettene). For å optimalisere absorpsjonen skal Exviera tabletter tas med mat, uten at det tas hensyn til fett- eller kaloriinnhold (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som de fleste kombinerte orale prevensjonsmidler eller vaginale prevensjonsringer (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Samtidig administrering av Exviera med legemidler som er sterke eller moderate enzym induktorer er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av dasabuvir og redusere dets terapeutiske effekt (se pkt. 4.5). Eksempler på kontraindiserte induktorer er gitt nedenfor.

Enzyminduktorer:

- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- johannesurt (*Hyperikum perforatum*)

Legemidler som er sterke CYP2C8-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av dasabuvir og skal ikke administreres samtidig med Exviera (se pkt. 4.5). Eksempler på kontraindiserte CYP2C8-hemmere er gitt nedenfor.

CYP2C8-hemmer:

- gemfibrozil

Exviera administreres med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. For kontraindikasjoner med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se preparatomtalen for detaljer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Exviera er ikke anbefalt som monoterapi og skal brukes i kombinasjon med andre legemidler ved behandlingen av hepatitt C-infeksjon (se pkt. 4.2 og 5.1).

Risiko for leverdekompenasjon og leversvikt hos pasienter med cirrhose

Etter markedsføring har det blitt rapportert leverdekompenasjon og leversvikt, inkludert levertransplantasjon eller dødelig utfall, hos pasienter behandlet med Exviera sammen med ombitasvir/paritaprevir /ritonavir med eller uten ribavirin. De fleste av pasientene med disse alvorlige hendelser hadde avansert eller dekompenert cirrhose før behandlingen ble startet. En potensiell risiko

kan ikke utelukkes selv om det er vanskelig å fastslå årsakssammenheng pga. allerede etablert avansert leversykdom.

Exviera er ikke anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B). Exviera skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt 4.2, 4.8 og 5.2).

Pasienter med cirrhose bør:

- overvåkes for kliniske tegn og symptomer på leverdekompenasjon (f.eks. ascites, hepatisk encefalopati, variceal blødning).
- ta levertester, inkl. direkte bilirubin-nivåer bør testes ved behandlingsstart, i løpet av de første fire ukene etter behandlingsstart og deretter som klinisk indikert.
- stoppe behandlingen dersom tegn på leverdekompenasjon utvikles.

Økning i ALAT

I kliniske studier med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin, forekom forbigående økninger i ALAT på mer enn 5 ganger øvre normalgrense hos ca. 1 % av pasientene (35 av 3039). ALAT-økningene var asymptomatiske og forekom generelt i løpet av de første 4 ukene av behandlingen, uten samtidig økning av bilirubin. De ble redusert igjen innen ca. 2 uker etter økningen startet, med kontinuerlig dosering av dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin.

Disse økningene i ALAT var signifikant hyppigere i subgruppen av pasienter som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol, slik som kombinerte orale prevensjonsmidler eller vaginale prevensjonsringer (6 av 25 personer) (se pkt. 4.3). I motsetning var raten av økninger i ALAT hos pasienter som bruker andre typer østrogener typisk brukt i hormonerstatningsterapi (f.eks. oral og topikal østradiol og konjugert østrogen), tilsvarende hyppigheten observert hos personer som ikke brukte østrogenholdige legemidler (ca. 1 % i hver gruppe).

Pasienter som tar legemidler som inneholder etinyløstradiol (dvs. de fleste kombinerte orale prevensjonsmidler eller vaginale prevensjonsringer) må bytte til alternativ prevensjon (f.eks. prevensjon som kun inneholder progestin eller ikke-hormonelle metoder) før oppstart av behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Selv om økninger i ALAT assosiert med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir har vært asymptomatiske skal pasienten bes om å være oppmerksom på tidlige tegn på leverbetennelse, slik som fatigue, svakhet, mangel på appetitt, kvalme og oppkast, så vel som senere tegn slik som gulsott eller misfarget avføring. Ikke vent med å konsultere lege hvis slike symptomer oppstår. Rutinemessig overvåking av leverenzymene er ikke nødvendig hos pasienter som ikke har cirrhose (for pasienter med cirrhose, se ovenfor). Tidlig seponering kan resultere i legemiddelresistens, men konsekvens for fremtidig behandling ikke er kjent.

Graviditet og samtidig bruk med ribavirin

Se også pkt. 4.6.

Det må utvises stor forsiktighet for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere til mannlige pasienter som bruker Exviera i kombinasjon med ribavirin, se pkt. 4.6 og preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Genotype-spesifikk aktivitet

Vedrørende anbefalte behandlingsregimer med ulike HCV-genotyper, se pkt. 4.2. Vedrørende genotype-spesifikk virologisk og klinisk aktivitet, se pkt. 5.1.

Effekten av dasabuir er ikke kjent hos pasienter med HCV-genotyper andre enn genotype 1; Exviera skal ikke brukes til behandling av pasienter infisert med andre genotyper enn 1.

Samtidig bruk med direktevirkende antivirale legemidler mot HCV

Sikkerhet og effekt av Exviera i kombinasjon med ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir med eller uten ribavirin er fastslått. Samtidig bruk av Exviera med andre antivirale legemidler er ikke undersøkt og kan derfor ikke anbefales.

Gjentatt behandling

Effekten av dasabuvir er ikke vist hos pasienter tidligere eksponert for dasabuvir eller for legemidler antatt å være kryssresistente.

Bruk med statiner

Rosuvastatin

Dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir er forventet å øke eksponeringen for rosuvastatin mer enn 3 ganger. Hvis behandling med rosuvastatin er nødvendig under behandlingsperioden bør den maksimale daglige rosuvastatindosen være 5 mg (se pkt. 4.5, tabell 2).

Pitavastatin og fluvastatin

Interaksjon med pitavastatin og fluvastatin er ikke undersøkt. Teoretisk er det forventet at dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir øker eksponeringen for pitavastatin og fluvastatin. Et midlertidig avbrudd i behandlingen med pitavastatin/fluvastatin er anbefalt under behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Hvis statinbehandling er nødvendig under behandlingsperioden, er det mulig å bytte til en redusert dose med pravastatin/rosuvastatin (se pkt. 4.5, tabell 2).

Behandling av pasienter med HIV koinfeksjon

Exviera er anbefalt i kombinasjon med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ritonavir kan indusere proteasehemmer-resistens hos pasienter med HIV koinfeksjon uten pågående antiretroviral behandling. Pasienter med HIV koinfeksjon uten suppressiv antiretroviral behandling bør ikke behandles med dasabuvir. Ved HIV koinfeksjon må man være påpasselig med legemiddelinteraksjoner og ta disse i betraktning (for detaljer, se pkt. 4.5, tabell 2).

Atazanavir kan brukes i kombinasjon med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dersom det administreres samtidig. Merk at atazanavir bør tas uten ritonavir, siden ritonavir 100 mg én gang daglig er gitt som en del av den faste dosekombinasjonen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Kombinasjonen medfører en økt risiko for hyperbilirubinemi (inkludert okular gulsott), spesielt når ribavirin er en del av behandlingsregimet mot hepatitt C.

Darunavir dosert 800 mg én gang daglig kan, dersom det administreres samtidig med Viekirax og dasabuvir, brukes i fravær av utstrakt proteasehemmer-resistens (reduisert darunavireksponering). Merk at darunavir bør tas uten ritonavir, siden ritonavir 100 mg én gang daglig er gitt som en del av den faste dosekombinasjonen i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

For bruk av andre HIV-.proteasehemmere enn atazanavir og darunavir, se preparatomtalen for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Raltegravireksponeringen er betydelig økt (2 ganger). Kombinasjonen var ikke forbundet med noen bestemte problemer med sikkerhet hos en begrenset gruppe pasienter behandlet i 12-24 uker.

Rilpivirineksponeringen er betydelig økt (3 ganger) når rilpivirin er gitt i kombinasjon med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, som igjen gir et potensiale for QT-forlengelse. Hvis en HIV-proteasehemmer blir lagt til (atazanavir, darunavir) kan eksponeringen for rilpivirin øke ytterligere og er derfor ikke anbefalt. Rilpivirin bør brukes med forsiktighet og gjentatte EKG-målinger bør utføres.

Andre NNRTIer enn rilpivirin (efavirenz, etravirin og nevirapin) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Reaktivering av hepatitt B-virus

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av dasabuvir hos barn under 18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Laktose

Exviera inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel («Lapp lactase deficiency») eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dasabuvir må alltid administreres sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Når administrert samtidig har de gjensidige effekter på hverandre (se pkt. 5.2). Interaksjonsprofilen til virkestoffene må derfor vurderes i kombinasjon.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig administrering av enzyminduktorer kan medføre en økt risiko for bivirkninger og økning i ALAT (se tabell 2).

Samtidig administrering med etinyløstradiol kan føre til økt risiko for økning i ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4). Kontraindiserte enzyminduktorer er gitt i pkt. 4.3.

Farmakokinetisk interaksjon

Exvieras potensielle effekt på farmakokinetikken til andre legemidler

Legemiddelinteraksjonsstudier *in vivo* evaluerte nettoeffekten av kombinasjonsbehandling, inkludert ritonavir. Følgende avsnitt beskriver de spesifikke transportørene og metaboliserende enzymene som er påvirket av dasabuvir når kombinert med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Se tabell 2 for veiledning vedrørende potensielle legemiddelinteraksjoner og doseringsanbefalinger for Exviera administrert med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Legemidler som metaboliseres av CYP3A4

Se preparatomtalen for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for detaljer (se også tabell 2).

Legemidler transportert av OATP-familien

Se preparatomtalen for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for detaljer vedrørende OATP1B1-, OATP1B3- og OATP2B1-substrater (se også tabell 2).

Legemidler transportert av BCRP

Dasabuvir er en hemmer av BCRP *in vivo*. Samtidig administrering av dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sammen med legemidler som er substrater for BCRP kan øke plasmakonsentrasjonen av disse transportersubstratene og dette kan potensielt føre til behov for dosejustering/klinisk overvåking. Slike legemidler inkluderer sulfasalazin, imatinib og enkelte statiner (se tabell 2). Se også tabell 2 for spesifikke råd for rosuvastatin, som har blitt undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier.

Legemidler transportert av P-gp i tarmen

Selv om dasabuvir er en *in vitro* hemmer av P-gp ble ingen signifikant endring observert ved eksponering for P-gp-substratet digoksin når det ble administrert sammen med Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Det kan ikke utelukkes at den systemiske eksponeringen for dabigatraneteksilat blir økt av dasabuvir på grunn av hemming av P-gp i tarmen.

Legemidler metabolisert ved glukuronidering

Dasabuvir er en hemmer av UGT1A1 *in vivo*. Samtidig administrering av dasabuvir med legemidler som primært er metabolisert av UGT1A1 fører til en økt plasmakonsentrasjon av slike legemidler. Rutinemessig klinisk overvåking er anbefalt for legemidler med smalt terapeutisk vindu (f.eks. levotyrosin). Se også tabell 2 for spesifikke råd for raltegravir og buprenorfin, som er undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier. Det er også sett at dasabuvir hemmer UGT1A4, 1A6 og UGT2B7 *in vitro* i tarmen, ved konsentrasjoner som er relevante *in vivo*.

Legemidler metabolisert av CYP2C19

Samtidig administrering av dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan redusere eksponeringen for legemidler som metaboliseres av CYP2C19 (f.eks. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytin), og dette kan kreve dosejusteringer/klinisk overvåking. CYP2C19-substrater undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier inkluderer omeprazol og escitalopram (se tabell 2).

Legemidler metabolisert av CYP2C9

Dasabuvir administrert med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir påvirker ikke eksponeringen for CYP2C9-substratet warfarin. Andre CYP2C9-substrater (NSAIDs (f.eks. ibuprofen), antidiabetika (f.eks. glimepirid, glipizid) forventes ikke å kreve dosejusteringer.

Legemidler metabolisert av CYP2D6 eller CYP1A2

Dasabuvir administrert med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir påvirker ikke eksponeringen for CYP2D6/CYP1A2-substratet duloksetin. Eksponering for CYP1A2-substratet cyklobenzaprin ble redusert. Klinisk overvåking og dosejustering kan være nødvendig for andre CYP1A2-substrater (f.eks. ciprofloxacin, cyklobenzaprin, teofyllin og koffein). CYP2D6-substrater (f.eks. desipramin, metoprolol og deksametofan) forventes ikke å kreve dosejusteringer.

Legemidler som skilles ut i nyrene via transportproteiner

Dasabuvir hemmer ikke organisk anion-transportør (OAT1) *in vivo*, vist ved mangel på interaksjon med tenofovir (OAT1-substrat). *In vitro*-studier viser at dasabuvir ikke er en hemmer av organisk kation-transportør (OCT2), organisk anion-transportør (OAT3) eller multilegemiddel- og toksin-ekstruderte proteiner (MATE1 og MATE2K) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Dasabuvir forventes derfor ikke å påvirke legemidler som primært skilles ut via nyrene, via disse transportørene (se pkt. 5.2).

Andre legemidlers potensielle effekt på farmakokinetikken til dasabuvir

Legemidler som hemmer CYP2C8

Samtidig administrering av dasabuvir og legemidler som hemmer CYP2C8 (f.eks. teriflunomid, deferasiroks) kan øke plasmakonsentrasjon av dasabuvir. Sterke CYP2C8-hemmere er kontraindisert ved bruk av dasabuvir (se pkt. 4.3 og tabell 2).

Enzyminduktorer

Samtidig administrering av dasabuvir med legemidler som er moderate eller sterke enzyminduktorer er forventet å redusere plasmakonsentrasjon av dasabuvir og redusere dets terapeutiske effekt. Kontraindiserte enzyminduktorer er gitt i pkt. 4.3 og tabell 2.

Dasabuvir er et substrat til P-gp og BCRP, og hovedmetabolitten M1 er et substrat av OCT1 *in vitro*. Hemming av Pgp og BCRP forventes ikke å vise klinisk relevant økning i eksponering for dasabuvir (tabell 2).

Dasabuvir M1-metabolitten ble kvantifisert i alle legemiddelinteraksjonsstudier. Endringer i eksponeringen for metabolitten var generelt konsistent med det som ble observert for dasabuvir, med unntak for studier med CYP2C8-hemmer, gemfibrozil, hvor metabolitteksponeringene ble redusert med opptil 95 % og CYP3A-induktor, karbamazepin, hvor metabolitteksponeringen ble redusert med kun opptil 39 %.

Pasienter som behandles med vitamin K-antagonister

Da leverfunksjon kan endre seg under behandling med Exviera administrert med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, er det anbefalt med nøye overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) verdier.

Legemiddelinteraksjonsstudier

Anbefalinger for samtidig administrering av Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for flere legemidler er gitt i tabell 2.

Hvis en pasient allerede bruker ett eller flere legemidler eller starter med et legemiddel under behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og hvor muligheten for interaksjon er forventet, bør dosejustering av det/de andre legemidlet/ene eller hensiktsmessig klinisk overvåking vurderes (tabell 2).

Hvis dosejustering av samtidig administrerte legemidler er gjort på grunn av behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, bør dosen endres tilbake etter at administrering av Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir er fullført.

Tabell 2 viser effekten på konsentrasjonen av dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og samtidig administrerte legemidler ved ratioen til minste kvadraters gjennomsnitt (90 % konfidensintervall).

Retningen på pilen indikerer retningen av endringen i eksponeringen (C_{maks} og AUC) for paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir og det samtidig administrerte legemidlet (\uparrow = mer enn 20 % økning, \downarrow = mer enn 20 % reduksjon, \leftrightarrow = ingen forandring eller mindre enn 20 % endring).

Denne listen utelukker ikke andre interaksjoner. Exviera administreres sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Se preparatomtalen for interaksjoner med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Tabell 2. Interaksjoner mellom Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og andre legemidler

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C_{maks}	AUC	C_{trough}	Kliniske kommentarer
AMINOSALISYLAT						
sulfasalazin Mekanisme: Hemming av BCRP ved paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: \uparrow sulfasalazin				Forsiktighet bør utvises når sulfasalazin er administrert samtidig med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARYTMIKA						
digoksin	Exviera + ombitasvir/	\leftrightarrow digoksin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Selv om ingen dosejustering er nødvendig for digoksin,

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
0,5 mg enkeltdose Mekanisme: Hemming av P-gp ved dasabuvir, paritaprevir, og ritonavir.	paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	er det anbefalt med hensiktsmessig overvåking av serumnivået av digoksin.
		↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
ANTIBIOTIKA (SYSTEMISK ADMINISTRERING)						
sulfamet- oksazol, trimetoprim 800/160 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Økning av dasabuvir muligens pga. hemming av CYP2C8 ved trimetoprim.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sulfamet- oksazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
KREFTLEGEMIDLER						
enzalutamid mitotan Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved enzalutamid eller mitotan.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
imatinib Mekanisme: Hemming av BCRP ved paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ imatinib				Klinisk overvåking og reduerte doser med imatinib anbefales.
ANTIKOAGULANTIA						
warfarin 5 mg enkeltdose og andre vitamin K- antagonister	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Selv om ingen endring i farmakokinetikken til warfarin er forventet, er det anbefalt med nøye overvåking av INR for alle vitamin K-antagonister. Dette er pga. endringer i leverfunksjon under behandling med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ 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- eteksilat	Exviera + ombitasvir/p	Ikke undersøkt. Forventet:				Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
Mekanisme: Hemming av P-gp i tarmen ved paritaprevir og ritonavir.	aritaprevir/ri- tonavir	↑ dabigatraneteksilat				avir kan øke plasmakonsentrasjonen av dabigatraneteksilat. Forsiktighet bør utvises ved bruk.
ANTIEPILEPTIKA						
karbamazepin 200 mg én gang daglig etterfulgt av 200 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved karbamazepin	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ karbamazepi- n	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		↓ karbamazepi- n 10, 11- epokid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
fenobarbital Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved fenobarbital.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
fenytoin Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved fenytoin.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
s-mefenytoin Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ S-mefenytoin				Klinisk overvåking og reduerte doser kan være nødvendig for s-mefenytoin.
ANTIDEPRESSIVA						
escitalopram 10 mg enkeltdose	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for escitalopram.
		↑ S- Desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
duloksetin 60 mg enkeltdose	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloksetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for duloksetin.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	avir.
ANTIMYKOTIKA						
ketokonazol 400 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av CYP3A4/P- gp ved ketokonazol og ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ keto- konazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Samtidig bruk er kontraindisert (se preparatomtale for ombitasvir/paritaprevir/riton- avir).
		↑ 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	
LEGEMIDDEL MOT HYPERLIPIDEMI						
gemfibrozil 600 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Økning i dasabuvir eksponering skyldes hemming av CYP2C8 og økning i paritaprevir kan skyldes hemming av OATP1B1 av gemfibrozil.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	
ANTIMYKOBAKTRIELLE MIDLER						
rifampicin Mekanisme: Induksjon av CYP3A4/CY P2C8 ved rifampicin.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).	
ANTIHYPERGLYKEMISKE BIGUANIDE ORALE MIDLER						
Metformin 500 mg enkeltdose	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for metformin når administrert sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton- avir.
		↔ 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)	
KALSIUMKANALBLOKKERE						
amlodipin	Exviera + ombitasvir/	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Reduser amlodipindosen med 50 % og overvåk

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
5 mg enkeltdose Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	pasientene for klinisk effekt.
		↔ 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)	
ANTIKONSEPSJONSMIDLER						
etinyløstradiol /norgestim 0,035/ 0,25 mg én gang daglig Mekanisme: Muligens på grunn av hemming av UGT ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir /paritaprevir/ ritonavir	↔ etinyløstra- diol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Etinyløstradiol-holdige orale prevensjonsmidler er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		Norgestim-metabolitter:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestro- min	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)	
noretindron (tablett med kun progestin) 0,35 mg én gang daglig	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/r itonavir	↔ nor- etindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Ingen dosejustering er nødvendig for nor-etindron eller Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ 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)	
DIURETIKA						
furosemid 20 mg enkeltdose Mekanisme: Muligens på grunn av hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Overvåk pasienten for kliniske effekter. En reduksjon i furosemiddosen med opp til 50 % kan være nødvendig.
		↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
ANTIVIRALE HCV-MIDLER						
sofosbuvir 400 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av BCRP og P- gp ved paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for sofosbuvir når administrert sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↑ 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)	

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
NATURLEGEMIDDEL						
Johannesurt (<i>hypericum perforatum</i>) Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved Johannesurt.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: PROTEASEHEMMERE						
For en generell informasjon om behandling av HIV koinfiserte pasienter, inkludert en diskusjon om ulike antiretrovirale behandlingsregimer som kan brukes, se pkt. 4.4 (Behandling av HIV koinfiserte pasienter) og preparatomtalen for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
atazanavir 300 mg én gang daglig (gitt samtidig) Mekanisme: Økning i paritaprevir- eksponering kan skyldes hemming av OATPer ved atazanavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir ↔ dasabuvir ↓ ombitasvir ↑ paritaprevir	0,91 (0,84-0,99) 0,83 (0,71-0,96) 0,77 (0,70-0,85) 1,46 (1,06-1,99)	1,01 (0,93-1,10) 0,82 (0,71-0,94) 0,83 (0,74-0,94) 1,94 (1,34-2,81)	0,90 (0,81-1,01) 0,79 (0,66-0,94) 0,89 (0,78-1,02) 3,26 (2,06-5,16)	Anbefalt dose av atazanavir er 300 mg uten ritonavir, i kombinasjon med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir må gis på samme tidspunkt som Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ritonavirdosen i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir vil gi atazanavir økt farmakokinetikk.
atazanavir/ ritonavir 300/100 mg én gang daglig (administrert om kvelden) Mekanisme: Økning i paritaprevir- eksponering kan skyldes hemming av OATP1B1/B3 og CYP3A ved atazanavir og hemming av CYP3A ved den ekstra dosen ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	1,02 (0,92-1,13) 0,81 (0,73-0,91) 0,83 (0,72-0,96) 2,19 (1,61-2,98)	1,19 (1,11-1,28) 0,81 (0,71-0,92) 0,90 (0,78-1,02) 3,16 (2,40-4,17)	1,68 (1,44-1,95) 0,80 (0,65-0,98) 1,00 (0,89-1,13) 11,95 (8,94-15,98)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Kombinasjonen atazanavir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir øker bilirubinnivået, særlig når ribavirin er en del av behandlingsregimet mot hepatitt C, se pkt. 4.4. og 4.8.
darunavir 800 mg én gang daglig (gitt samtidig)	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ darunavir ↔ dasabuvir ↔	0,92 (0,87-0,98) 1,10 (0,88-1,37) 0,86	0,76 (0,71-0,82) 0,94 (0,78-1,14) 0,86	0,52 (0,47-0,58) 0,90 (0,76-1,06) 0,87	Anbefalt dose med darunavir er 800 mg én gang daglig, uten ritonavir, når det gis på samme tidspunkt som

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
Mekanisme: Ukjent		ombitasvir ↑ paritaprevir	(0,77-0,95) 1,54 (1,14-2,09)	(0,79-0,94) 1,29 (1,04-1,61)	(0,82-0,92) 1,30 (1,09-1,54)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (ritonavirdosen i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir vil gi darunavir økt farmakokinetikk). Dette behandlingsregimet kan brukes ved fravær av omfattende proteasehemmer resistens (f.eks. mangel på darunavir-assosiert RAMer), se også pkt. 4.4. Darunavir kombinert med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir er ikke anbefalt hos pasienter med omfattende resistens mot proteasehemmere. Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
darunavir/ ritonavir 600/100 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Ukjent	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,87 (0,79-0,96) 0,84 (0,67-1,05) 0,76 (0,65-0,88) 0,70 (0,43-1,12)	0,80 (0,74-0,86) 0,73 (0,62-0,86) 0,73 (0,66-0,80) 0,59 (0,44-0,79)	0,57 (0,48-0,67) 0,54 (0,49-0,61) 0,73 (0,64-0,83) 0,83 (0,69-1,01)	
darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig (gitt om kvelden) Mekanisme: Ukjent	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,79 (0,70-0,90) 0,75 (0,64-0,88) 0,87 (0,82-0,93) 0,70 (0,50-0,99)	1,34 (1,25-1,43) 0,72 (0,64-0,82) 0,87 (0,81-0,93) 0,81 (0,60-1,09)	0,54 (0,48-0,62) 0,65 (0,58-0,72) 0,87 (0,80-0,95) 1,59 (1,23-2,05)	
lopinavir / ritonavir 400/100 mg 2 ganger daglig ¹ Mekanisme: Økning i paritaprevir- eksponering kan skyldes hemming av CYP3A/	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	0,87 (0,76-0,99) 0,99 (0,75-1,31) 1,14 (1,01-1,28) 2,04 (1,30-3,20)	0,94 (0,81-1,10) 0,93 (0,75-1,15) 1,17 (1,07-1,28) 2,17 (1,63-2,89)	1,15 (0,93-1,42) 0,68 (0,57-0,80) 1,24 (1,14-1,34) 2,36 (1,00-5,55)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig eller 800/200 mg én gang daglig er kontraindisert med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pga. økt eksponering av paritaprevir (se også preparatomtale for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
effluks- transportører ved lopinavir og høyere doser med ritonavir.						
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: IKKE-NUKLEOSID REVERSTRANSKRIPITASEHEMMERE						
rilpivirin ² 20 mg én gang daglig administrert om morgenen med mat Mekanisme: Hemming av CYP3A ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Samtidig administrasjon av Exviera og ombitasvir/paritaprevir/riton avir med rilpivirin én gang daglig bør kun vurderes hos pasienter uten kjent QT- forlengelse, og som ikke bruker andre legemidler som kan forlenge QT. Dersom kombinasjonen brukes anbefales gjentatt EKG- overvåking, se pkt. 4.4. Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat 600/300/200 mg én gang daglig Mekanisme: Mulig induksjon av CYP3A4 ved efavirenz.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Samtidig administrering av efavirenz-(enzyminduktor) baserte behandlingsregimer med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir resulterte i en økning av ALAT og derfor tidlig stans av studien.				Samtidig bruk av behandlingsregimer som inkluderer efavirenz er kontraindisert (se pkt. 4.3).
nevirapin etravirin	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: HEMMERE AV INTEGRASETRÅDOVERFØRING						
dolutegravir 50 mg én gang daglig Mekanisme: Muligens pga. hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, dasabuvir og ombitasvir og hemming av CYP3A4 ved	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Ingen dosejustering er nødvendig for dolutegravir når administrert sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ 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)	

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
ritonavir						
raltegravir 400 mg to ganger daglig Mekanisme: Hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir Ingen klinisk relevante endringer i eksponering for dasabuvir, paritaprevir og ombitasvir (basert på sammenligning med historiske data) ble observert under samtidig administrering.	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir eller Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: NUKLEOSIDHEMMERE						
abakavir/ lamivudin 600/300 mg én gang daglig	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abakavir ↓ lamivudin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0,87 (0,78-0,98) 0,78 (0,72-0,84) 0,94 (0,86-1,03) 0,82 (0,76-0,89) 0,84 (0,69-1,02)	0,94 (0,90-0,99) 0,88 (0,82-0,93) 0,91 (0,86-0,96) 0,91 (0,87-0,95) 0,82 (0,70-0,97)	NA 1,29 (1,05-1,58) 0,95 (0,88-1,02) 0,92 (0,88-0,96) 0,73 (0,63-0,85)	Ingen dosejustering er nødvendig for abakavir eller lamivudin når administrert sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
emtricitabin/ tenofovir 200 mg én gang daglig/300 m g én gang daglig	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ emtricitabin ↔ tenofovir ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	1,05 (1,00-1,12) 1,07 (0,93-1,24) 0,85 (0,74-0,98) 0,89 (0,81-0,97) 0,68 (0,42-1,11)	1,07 (1,00-1,14) 1,13 (1,07-1,20) 0,85 (0,75-0,96) 0,99 (0,93-1,05) 0,84 (0,59-1,17)	1,09 (1,01-1,17) 1,24 (1,13-1,36) 0,85 (0,73-0,98) 0,97 (0,90-1,04) 1,06 (0,83-1,35)	Ingen dosejustering er nødvendig for emtricitabin/tenofovir og Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE						
rosuvastatin 5 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av OATP ved paritaprevir og hemming av BCRP ved dasabuvir, paritaprevir og ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	7,13 (5,11-9,96) 1,07 (0,92-1,24) 0,92 (0,82-1,04) 1,59 (1,13-2,23)	2,59 (2,09-3,21) 1,08 (0,92-1,26) 0,89 (0,83-0,95) 1,52 (1,23-1,90)	0,59 (0,51-0,69) 1,15 (1,05-1,25) 0,88 (0,83-0,94) 1,43 (1,22-1,68)	Maksimal daglig dose av rosuvastatin bør være 5 mg (se pkt. 4.4). Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
pravastatin 10 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av OATP1B1 ved	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69) 1,00 (0,87-1,14) 0,95 (0,89-1,02) 0,96 (0,69-1,32)	1,82 (1,60-2,08) 0,96 (0,85-1,09) 0,94 (0,89-0,99) 1,13 (0,92-1,38)	NA 1,03 (0,91-1,15) 0,94 (0,89-0,99) 1,39 (1,21-1,59)	Reduser pravastatin dosen med 50 %. Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
paritaprevir og ritonavir.						
fluvastatin Mekanisme: Hemming av OATP1B/BC RP ved paritaprevir Pitavastatin Mekanisme: Hemming av OATP1B ved paritaprevir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke studert. Forventet: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Samtidig bruk med fluvastatin og pivasatin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4). Et midlertidig opphold i behandling med fluvastatin og pitavastatin er anbefalt under behandling. Dersom behandling med statin er nødvendig er det mulig å bytte til en lavere dose pravastatin eller rosuvastatin. Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
IMMUNSUPPRESIVA						
ciklosporin 30 mg én gang daglig som enkeltdose ³ Mekanisme: Effekt på ciklosporin kan skyldes hemming av CYP3A4 ved ritonavir og økning i paritaprevir- eksponering kan skyldes hemming av OATP/BCRP/ P-gp ved ciklosporin.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ciklosporin ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	1,01 (0,85-1,20) 0,66 (0,58-0,75) 0,99 (0,92-1,07) 1,44 (1,16-1,78)	5,82 (4,73-7,14) 0,70 (0,65-0,76) 1,08 (1,05-1,11) 1,72 (1,49-1,99)	15,8 (13,81-18,09) 0,76 (0,71-0,82) 1,15 (1,08-1,23) 1,85 (1,58-2,18)	Når samtidig administrering med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/riton avir starter, gi en femtedel av den totale daglige dosen av ciklosporin én gang daglig med ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir. Overvåk ciklosporinnivået og juster dosen og/eller doseringsintervallet etter behov. Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
takrolimus 2 mg enkeltdose ⁴ Mekanisme: Effekt på takrolimus kan skyldes hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ takrolimus ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	3,99 (3,21-4,97) 0,85 (0,73-0,98) 0,93 (0,88-0,99) 0,57 (0,42-0,78)	57,1 (45,5-71,7) 0,90 (0,80-1,02) 0,94 (0,89-0,98) 0,66 (0,54-0,81)	16,6 (13,0-21,2) 1,01 (0,91-1,11) 0,94 (0,91-0,96) 0,73 (0,66-0,80)	Når samtidig dosering med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/riton avir starter, administrer 0,5 mg takrolimus én gang hver uke. Overvåk takrolimusnivået og juster dosen og/eller doseringsintervall etter behov. Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
JERNKELATORER						
deferasiroks	Exviera + ombitasvir/ Paritaprevir /ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ dasabuvir				Deferasiroks kan øke eksponeringen for dasabuvir og bør brukes med forsiktighet.
LEDEMIDLER BRUKT VED MULTIPPEL SKLEROSE						
teriflunomid	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ dasabuvir				Teriflunomid kan øke eksponeringen for dasabuvir og bør brukes med forsiktighet.
OPIOIDER						
metadon 20-120 mg én gang daglig ⁵	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R- Metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Ingen dosejustering er nødvendig for metadon og Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ S- Metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir og dasabuvir (basert på krysstudie- sammenligning)				
buprenorfin/ nalokson 4-24 mg/1-6 mg én gang daglig ⁵ Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir og hemming av UGT ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Ingen dosejustering er nødvendig for buprenorfin/nalokson og Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↑ norbuprenorf in	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir og dasabuvir (basert på krysstudie sammenligning)				
MUSKELAVSLAPPENDE MIDLER						
karisoprodol 250 mg enkeltdose Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for karisoprodol, dosen økes dersom klinisk indikert.
		↔ 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)	
cyklobenzapri n 5 mg enkeltdose Mekanisme: Muligens reduksjon pga. induksjon av CYP1A2 ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ cykloben- zaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for cyklobenzaprin, dosen økes dersom klinisk indikert.
		↔ 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)	
NARKOTISKE ANALGETIKA						
paracetamol	Exviera +	↔	1,02	1,17	NA	Ingen dosejustering er

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
(gitt som kombinasjons dose hydrokodon/p aracetamol) 300 mg enkeldose	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	paracetamol	(0,89-1,18)	(1,09-1,26)		nødvendig for paracetamol når administrert sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ 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)	
hydrokodon (gitt som kombinasjons dose hydrokodon/p aracetamol) 5 mg enkeldose Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	En dosereduksjon på 50 % og/eller klinisk overvåking for hydrokodon bør vurderes når administrert sammen med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		Endringer for dasabuvir og ombitasvir, paritaprevir som vist over for paracetamol				
PROTONPUMPEHEMMERE						
omeprazol 40 mg én gang daglig Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Dersom det er klinisk indikert bør høyere doser av omeprazol brukes.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
esomeprazol lansoprazol Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ esomeprazol, lansoprazol			Dersom klinisk indikert så kan høyere doser av esomeprazol/lansoprazol være nødvendig.	
SEDATIVA/HYPNOTIKA						
zolpidem 5 mg enkeldose	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for zolpidem.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	

Legemiddel/ Mulig interaksjons- mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
diazepam 2 mg enkeltdose Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for diazepam, dosen økes dersom klinisk indikert.
		↓ 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 0,5 mg enkeltdose Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Klinisk overvåking av pasientene er anbefalt. En reduksjon i dosen av alprazolam kan bli vurdert basert på klinisk respons.
		↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
TYROIDEAHORMONER						
levotyrosin Mekanisme: Hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ levotyrosin				Klinisk overvåking og dosejustering kan være nødvendig for levotyrosin.
<ol style="list-style-type: none"> Lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (administrert om kvelden) ble også administrert med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Effekten på C_{maks} og AUC av DAA og lopinavir var tilsvarende det som ble observert når lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 ganger daglig ble administrert med dasabuvir og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Rilpivirin ble også administrert om kvelden med mat og 4 timer etter middag med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i studien. Effekten på eksponeringen for rilpivirin var tilsvarende den som ble observert når rilpivirin ble administrert om morgenen til mat med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ciklosporin 100 mg dosert alene og 30 mg administrert med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Normaliserte doseratioer med ciklosporin er vist for interaksjoner med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Takrolimus 2 mg ble dosert alene og 2 mg ble administrert med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Normaliserte doseratioer med takrolimus er vist for interaksjoner med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosenormaliserte parametre rapportert for metadon, buprenorfin og nalokson. <p>Merk: Doser brukt for Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg 1 gang daglig og dasabuvir 400 mg 2 ganger daglig eller 250 mg 2 ganger daglig. Eksponering for dasabuvir oppnådd ved 400 mg formuleringen og 250 mg tablett er omtrent den samme. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ble administrert som flere doser i alle legemiddelinteraksjonsstudiene unntatt legemiddelinteraksjonsstudiene med karbamazepin, gemfibrozil, ketokonazol og sulfametoksazol/trimetoprim.</p>						

Pediatrik populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Det må utvises ekstrem forsiktighet for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere av mannlige pasienter når Exviera brukes sammen med ribavirin. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist hos alle dyrearter eksponert for ribavirin. Ribavirin er derfor kontraindisert hos kvinner som er gravide, og hos mannlige partnere av kvinner som er gravide. Se preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Kvinnelige pasienter: Kvinner i fertil alder bør ikke få ribavirin med mindre de bruker en sikker form for prevensjon under behandling med ribavirin og i 4 måneder etter behandling.

Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere: Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke en sikker form for prevensjon under behandling med ribavirin og i 7 måneder etter behandling.

Etinyløstradiol er kontraindisert i kombinasjon med Exviera (se pkt. 4.3). Se ytterligere informasjon om spesifikke hormonelle prevensjonsmidler i pkt. 4.3 og 4.4.

Graviditet

Det er svært begrensede data på bruk av Exviera hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak, er det anbefalt å unngå bruk av Exviera under graviditet.

Dersom ribavirin gis samtidig med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, gjelder kontraindikasjoner vedrørende bruk av ribavirin under graviditet (se også preparatomtalen for ribavirin).

Amming

Det er ikke kjent om dasabuvir og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av dasabuvir og metabolitter i melk (se pkt. 5.3). På grunn av mulige bivirkninger av legemidlet hos barn som ammes, må det avgjøres om ammingen skal stoppes eller behandlingen med Exviera skal seponeres ved en vurdering av hvor viktig behandlingen er for moren. For pasienter som får ribavirin; se også preparatomtalen for ribavirin.

Fertilitet

Ingen data fra mennesker vedrørende effekten av dasabuvir på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter på fertilitet (se pkt.5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasientene bør informeres om at tretthet (fatigue) har blitt rapportert under behandling med Exviera i kombinasjon med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsoppsummeringen er basert på samlede data fra kliniske fase 2- og 3-studier med mer enn 2600 pasienter som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin.

Hos pasienter som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin, var de vanligst rapporterte bivirkningene (flere enn 20 % av pasientene) fatigue og kvalme. Andelen pasienter som permanent seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger var 0,2 % (5/2044) og 4,8 % (99/2044) av pasientene reduserte ribavirindosen på grunn av bivirkninger.

Bivirkninger som vanligvis var forbundet med ribavirin (f.eks. kvalme, insomni, anemi) forekom sjeldnere hos pasienter som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uten ribavirin og ingen pasienter (0/588) seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkningene. Sikkerhetsprofilen til Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var lik hos pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose, med unntak av økt forekomst av forbigående hyperbilirubinemi når ribavirin var en del av behandlingen.

Bivirkningstabell

Tabell 3 lister opp bivirkninger hvor det er en rimelig mulighet for årsakssammenheng mellom dasabuvir i kombinasjon med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller uten ribavirin, og bivirkningen. De fleste bivirkningene presentert i tabell 3 var av alvorlighetsgrad 1 for Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-holdige behandlingsregimer.

Bivirkningene er listet nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3. Bivirkninger identifisert ved bruk av Exviera i kombinasjon med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir eller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin

Frekvens	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2044	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		
Vanlige	Anemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>		
Svært vanlige	Insomni	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Svært vanlige	Kvalme	
<i>Hud-og underhudssykdommer</i>		
Svært vanlige	Pruritus	
Vanlige		Pruritus
Sjeldne	Angioødem	Angioødem
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Svært vanlige	Asteni Fatigue	

* Datasettet inkluderer alle genotype 1-infiserte pasienter i fase 2- og 3-studier, inkludert pasienter med cirrhose. Merk: For unormale laboratorieverdier, se tabell 4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormale laboratorieverdier

Endringer i utvalgte laboratorieparametre, er beskrevet i tabell 4. En side-om-side tabellform er gitt for å forenkle presentasjonen. Det bør ikke utføres en direkte sammenligning på tvers av studier pga. ulik studiedesign.

Tabell 4. Utvalgte unormale laboratorieverdier som er behandlingsutløste

Laboratorieparametre	SAPPHIRE I og II	PEARL II, III og IV	TURQUOISE II (pasienter med cirrhose)
	Exviera og ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 uker N = 770 n (%)	Exviera og ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 uker N = 509 n (%)	Exviera og ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 eller 24 uker N = 380 n (%)
ALAT			
> 5-20 × ULN* (Grad 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ULN (Grad 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobin			
< 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 (grad 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Total bilirubin			
> 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: Øvre normalgrense			

Økning av serum ALAT

I en samlet analyse av kliniske studier med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin, opplevde 1 % av pasientene et serumnivå av ALAT som var 5 ganger høyere enn øvre normalgrense (ULN) etter oppstart av behandling. Da insidensen av slike økninger var 26 % blant kvinner som samtidig tok et legemiddel som inneholdt etinyløstradiol, er slike legemidler kontraindisert med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ingen økning i insidens av økt ALAT ble observert med andre typer systemiske østrogener vanligvis brukt i hormonerstatningsterapi (f.eks. østradiol og konjugerte østrogener). Økning i ALAT var typisk asymtomatisk, forekom vanligvis i løpet av de første 4 ukene av behandlingen (gjennomsnittlig tid 20 dager, i området 8-57 dager) og de fleste forsvant under vedvarende behandling. To pasienter seponerte Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir på grunn av forhøyet ALAT, inkludert én på etinyløstradiol. Tre hadde et opphold i behandlingen Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i én til syv dager, inkludert én på etinyløstradiol. De fleste av disse økningene i ALAT var forbigående og ble vurdert relatert til Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Økninger i ALAT var generelt ikke assosiert med økninger i bilirubin. Cirrhose var ingen risikofaktor for forhøyet ALAT (se pkt. 4.4).

Økning av serum bilirubin

Forbigående økning i serum bilirubin (i hovedsak indirekte), relatert til hemming av bilirubintransportører OATP1B1/1B3 ved paritaprevir- og ribavirin-indusert hemolyse, ble observert hos pasienter som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin. Økning av bilirubin oppstod etter behandlingsstart, størst i første studieuke, og ble generelt normalisert med pågående behandling. Økning av bilirubin var ikke forbundet med økning av aminotransferase. Hyppigheten av indirekte økning i bilirubin var lavere blant pasienter som ikke fikk ribavirin.

Levertransplanterte

Den totale sikkerhetsprofilen hos HCV-infiserte levertransplanterte som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin (i tillegg til deres immunosuppressive legemidler) var tilsvarende som hos pasienter behandlet med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin i klinisk fase 3 studie, selv om noen bivirkninger hadde høyere frekvens. 10 pasienter (29,4 %) hadde minst én hemoglobinverdi etter baseline på mindre enn 10 g/dl. 10 av 34 pasienter (29,4 %) justerte ribavirindosen på grunn av reduksjon i hemoglobin og 2,9 % (1/34) hadde et avbrudd i

ribavirinbehandlingen. Justering av ribavirindosen påvirket ikke ratene for vedvarende virologisk respons. 5 pasienter behøvde erythropoietin hvorav alle hadde en startdose med ribavirin på 1000 til 1200 mg daglig. Ingen pasienter fikk blodoverføring.

HIV/HCV koinfiserte pasienter

Den totale sikkerhetsprofilen hos HCV/HIV-1 koinfiserte pasienter var tilsvarende den som ble observert i HCV monoinfiserte pasienter. Forbigående økning i total bilirubin > 3 x ULN (hovedsakelig indirekte) forekom hos 17 (27,0 %) pasienter, 15 av disse pasientene fikk atazanavir. Ingen av pasientene med hyperbilirubinemi hadde samtidig økning av aminotransferaser.

Bivirkninger etter markedsføring

Sykdommer i lever og galleveier: Leverdekompensasjon, leversvikt har blitt observert under behandling med Exviera sammen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin (se punkt 4.4). Frekvensen av disse hendelser er ukjent.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av Exviera hos barn og ungdom i alderen < 18 har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste dokumenterte enkeltdose av dasabuvir gitt til friske frivillige var 2 g. Ingen bivirkninger relatert til studielegemidlet eller klinisk signifikante unormale laboratorieverdier ble observert. Dersom en overdose skulle inntreffe, anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger eller effekter og hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler , ATC-kode: J05AX16

Virkningsmekanisme

Dasabuvir er en ikke-nukleosidhemmer av HCV RNA-avhengig RNA-polymerase som kodes av NS5B-genet, som er viktig for replikasjon av det virale genom.

Samtidig administrering av dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinerer tre direktevirkende antivirale midler med forskjellige virkningsmekanismer og ikke-overlappende resistensprofiler for å kunne nå HCV i mange av stadiene i den virale livssyklusen. Se preparatomtalen for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for farmakologiske egenskaper.

Aktivitet i cellekultur og biokjemiske studier

EC₅₀ for dasabuvir mot genotype 1a-H77- og 1b-CON1-stammer i HCV-replikon cellekulturassayene var på henholdsvis 7,7 og 1,8 nM. Replikonaktiviteten av dasabuvir ble svekket 12-13 ganger i

nærvær av 40 % humant plasma. Gjennomsnittlig EC_{50} for dasabuvir mot replikoner som inneholder NS5B fra et panel av behandlingsnaive genotype 1a- og 1b-isolater i HCV-replikon cellekulturassayene var på henholdsvis 0,77 nM (område 0,4 til 2,1 nM, n=11) og 0,46 nM (område 0,2 til 2 nM, n=10). I biokjemiske assay hemmet dasabuvir et panel av genotype 1a- og 1b-polymeraser med en gjennomsnittlig IC_{50} -verdi på 4,2 nM (område 2,2 til 10,7 nM, n=7).

M1-metabolitten til dasabuvir hadde EC_{50} -verdier på henholdsvis 39 og 8 nM mot genotype 1a-H77- og 1b-Con1-stammer i HCV-replikon cellekulturassay, og aktiviteten til M1-metabolitten ble svekket 3 til 4 ganger i nærvær av 40 % humant plasma. Dasabuvir hadde redusert aktivitet i biokjemiske assay mot NS5B-polymeraser fra HCV-genotypene 2a, 2b, 3a og 4a (IC_{50} verdier i området 900 nM til > 20 microM).

Resistens

I cellekultur

Resistens mot dasabuvir overført av varianter i NS5B utvalgt i cellekultur eller identifisert i kliniske fase 2b- og 3-studier ble karakterisert fenotypisk i de aktuelle genotype 1a- eller 1b-replika.

I genotype 1a reduserte substitusjonene C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R og Y561H i HCV NS5B-følsomheten for dasabuvir. I genotype 1a-replikon ble aktiviteten av dasabuvir redusert med 21 til 32 ganger ved M414T-, S556G- eller Y561H-substitusjonene, 152 til 261 ganger ved A553T-, G554S- eller S556-substitusjonene og henholdsvis 1472 og 975 ganger ved C316Y- og Y448H-substitusjonene. G558R og D559G/N ble observert som behandlingsutløste substitusjoner, men aktiviteten til dasabuvir mot disse variantene kunne ikke vurderes på grunn av dårlig replikasjonskapasitet. I genotype 1b reduserte substitusjonene C316N, C316Y, M414T, Y448H og S556G i HCV NS5B følsomheten for dasabuvir. Aktiviteten til dasabuvir ble redusert med 5 og 11 ganger ved henholdsvis C316N og S556G, 46 ganger ved M414T eller Y448H og 1569 ganger ved C316Y substitusjonene i genotype 1b-replikon. Dasabuvir beholdt full aktivitet mot replikoner inneholdende substitusjonene S282T i nukleosidbindingsstedet, M423T i nedre "thumb site", og P495A/S, P496S eller V499A i øvre "thumb site".

Effekt av HCV-substitusjoner/polymorfismer ved baseline på behandlingsrespons

En samlet analyse av pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, som ble behandlet med dasabuvir, ombitasvir og paritaprevir med eller uten ribavirin i kliniske fase 2b- og 3-studier, ble gjennomført for å undersøke sammenhengen mellom substitusjonene/polymorfismene NS3/4A, NS5A eller NS5B ved baseline og behandlingsutfallet i disse anbefalte behandlingsregimer.

Med mer enn 500 baseline genotype 1a-prøver i denne analysen, var de hyppigst observerte resistensassosierte variantene M28V (7,4 %) i NS5A og S556G (2,9 %) i NS5B. Q80K gir minimal resistens mot paritaprevir, selv om det er svært vanlig polymorfisme i NS3 (41,2 % av prøvene). Varianter forbundet med resistens i aminosyreposisjonene R155 og D168 i NS3 ble sjelden observert (mindre enn 1 %) ved baseline. Med mer enn 200 baseline genotype 1b-prøver i denne analysen, var de hyppigst observerte resistensassosierte variantene Y93H (7,5 %) i NS5A og C316N (17,0 %) og S556G (15 %) i NS5B. Tatt i betraktning lav forekomst av virologisk svikt observert ved anbefalte behandlingsregimer for pasienter med HCV-infeksjon genotype 1a og 1b, ser tilstedeværelse av baselinevarianter ut til å ha liten effekt på sannsynligheten for å oppnå vedvarende virologisk respons.

I kliniske studier

Av de 2510 HCV genotype 1-infiserte pasientene som fikk behandlingsregimer inneholdende dasabuvir, ombitasvir og paritaprevir med eller uten ribavirin (i 8, 12 eller 24 uker) i kliniske fase 2b- og 3-studier, opplevde totalt 74 pasienter (3 %) virologisk svikt (primært tilbakefall etter behandlingen). Behandlingskrevende varianter og deres utbredelse i disse populasjonene med virologisk svikt er vist i tabell 5. Blant de 67 pasientene infisert med genotype 1a, ble NS3-varianter observert hos 50 pasienter, NS5A-varianter ble observert hos 46 pasienter, NS5B-varianter ble

observert hos 37 pasienter, og behandlingskrevende varianter ble sett hos alle tre legemiddelmålene hos 30 pasienter. Hos de 7 pasientene infisert med genotype 1b, ble behandlingskrevende varianter av NS3 observert hos 4 pasienter, i NS5A hos 2 pasienter, og i både NS3 og NS5A hos 1 pasient. Ingen pasienter infisert med genotype 1b hadde behandlingskrevende varianter i alle tre legemiddelmålene.

Tabell 5. Behandlingskrevende aminosyresubstitusjoner i den samlede analysen av Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med og uten RBV-behandling i kliniske fase 2b- og fase 3-studier (N = 2510)

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

a. Observert hos minst to pasienter av samme subtype.

b. N=66 for NS5B-målet.

c. Substitusjoner ble observert i kombinasjon med andre behandlingskrevende substitusjoner på NS3 i posisjon R155 eller D168.

d. Observert i kombinasjon hos pasienter infisert med genotype 1b.

e. Observert i kombinasjon hos 6 % (4/67) av pasientene.

Merk: Følgende varianter ble valgt i cellekultur, men var ikke behandlingsutløst: NS3-variantene A156T i genotype 1a, og R155Q og D168H i genotype 1b, NS5A-variantene Y93C/H i genotype 1a, og L31F/V eller Y93H i kombinasjon med L28M, L31F/V eller P58S i genotype 1b og NS5B-variantene Y448H i genotype 1a, og M414T og Y448H i genotype 1b.

Varigheten av resistensassosierte substitusjoner

Varigheten av dasabuvir, ombitasvir og paritaprevir resistensassosierte aminosyresubstitusjoner i henholdsvis NS5B, NS5A og NS3, ble vurdert hos pasienter infisert med genotype 1a i fase 2b-studier. Dasabuvir-behandlingskrevende varianter M414T, G554S, S556G, G558R eller D559G/N i NS5B ble observert hos 34 pasienter. Ombitasvir-behandlingskrevende varianter M28T, M28V eller Q30R i NS5A ble observert hos 32 pasienter. Paritaprevir-behandlingskrevende varianter V36A/M, R155K eller D168V ble observert i NS3 hos 47 pasienter.

NS3-varianter V36A/M og R155K og NS5B-varianter M414T og S556G forble påvisbare etter behandlingsuke 48, mens NS3-variant D168V og alle andre NS5B-varianter ble ikke observert etter behandlingsuke 48. Alle behandlingskrevende varianter i NS5A forble påvisbare etter behandlingsuke 48. Grunnet høye verdier i genotype 1b for vedvarende virologisk respons kunne ikke trender for varigheten av behandlingskrevende varianter for denne genotypen bli etablert.

Manglende deteksjon av virus som inneholder en resistensassosiert substitusjon indikerer ikke at resistente virus ikke lenger foreligger ved klinisk signifikante nivå. Den langsiktige kliniske betydningen for fremtidig behandling av at det dukker opp eller fortsetter å være virus som har Exviera- og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir resistensassosierte substitusjoner er ikke kjent.

Kryssresistens

Kryssresistens er forventet blant NS5A-hemmere, NS3/4A-proteasehemmere og ikke-nukleoside NS5B-hemmere som klasse. Betydningen av tidligere behandlingserfaring med dasabuvir, ombitasvir eller paritaprevir på effekten av andre NS5A-hemmere, NS3/4A-proteasehemmere eller NS5B-hemmere har ikke blitt undersøkt

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Exviera i kombinasjon med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten ribavirin ble evaluert i syv klinisk fase 3-studier, inkludert to studier med kun pasienter med kompensert cirrhose (Child-Pugh A) med over 2360 pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon genotype 1, som oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Globale multisenter fase 3-studier, utført med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin (RBV).

Studie	Antall pasienter behandlet	HCV genotype (GT)	Oppsummering av studiedesign
Behandlingsnaive, uten cirrhose			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Peginterferon+ribavirin behandlingserfarne, uten cirrhose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (åpen studie)	179	GT1b	Arm A: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Behandlingsnaive og peginterferon+ribavirin behandlingserfarne, med kompensert cirrhose			
TURQUOISE II (åpen studie)	380	GT1	Arm A: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 uker) Arm B: Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 uker)
TURQUOISE III (åpen studie)	60	GT1b	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 uker)

I alle syv studiene var Exviera-dosen 250 mg to ganger daglig og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-dosen var 25 mg/150 mg/100 mg én gang daglig. For pasienter som fikk ribavirin, var ribavirindosen 1000 mg per dag for pasienter som veide mindre enn 75 kg eller 1200 mg per dag for pasienter som veide 75 kg eller mer.

Vedvarende virologisk respons (SVR) var det primære endepunktet for å fastslå antall HCV-friske i fase 3-studiene og ble definert som ikke kvantifiserbar eller ikke-detekterbar HCV RNA 12 uker etter avsluttet behandling (SVR12). Behandlingsvarigheten var fast i hver studie og var ikke veiledet av pasientenes HCV RNA-nivå (ingen responsguidet algoritme). HCV RNA-nivået i plasma ble målt i de

kliniske studiene med COBAS TaqMan HCV-testen (versjon 2.0), for bruk med High Pure System. Assayet hadde en nedre grenseverdi for kvantifisering (LLOQ) på 25 IE per ml.

Kliniske studier med behandlingsnaive voksne

SAPPHIRE-I - genotype 1, behandlingsnaive

SAPPHIRE-I var en randomisert, global multisenter, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert studie utført med 631 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C genotype 1-infeksjon uten cirrhose. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ble gitt i 12 uker i kombinasjon med ribavirin. Pasienter som ble randomisert til placebo-armen fikk placebo i 12 uker, deretter gikk de over i en åpen del av studien hvor de fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin i 12 uker.

Behandlede pasienter (N=631) hadde en median alder på 52 år (område 18 til 70), 54,5 % var menn, 5,4 % var svarte, 16,2 % hadde en kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 15,2 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 69,3 % hadde IL28B non-CC genotype, 79,1 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 15,4 % hadde portal fibrose (F2) og 8,7 % hadde brodannende fibrose (F3), 67,7 % hadde HCV-infeksjon genotype 1a, 32,3 % hadde HCV-infeksjon genotype 1b.

Tabell 7 viser SVR12-rater for behandlingsnaive genotype 1-infiserte pasienter som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin i 12 uker i SAPPHIRE-I.

Tabell 7. SVR12 for genotype 1-infiserte behandlingsnaive pasienter i SAPPHIRE-I

Behandlingsresultat	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV i 12 uker		
	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV-genotype 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV-genotype 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Utfallet til personene uten SVR12			
På behandling VS ^a	1/473	0,2	
Tilbakefall	7/463	1,5	
Andre ^b	9/473	1,9	

- Bekreftet HCV ≥ 25 IE/ml etter HCV RNA < 25 IE/ml under behandling, bekreftet økning i HCV RNA på $1 \log_{10}$ IE/ml fra nadir eller vedvarende HCV RNA ≥ 25 IE/ml med minst 6 ukers behandling.
- Tidlig seponering som ikke er på grunn av virologisk svikt som mangler HCV RNA verdier i SVR12-vinduet.

Ingen pasienter med HCV genotype 1b-infeksjon opplevde virologisk svikt på behandling og en person med HCV-infeksjon genotype 1b opplevde tilbakefall.

PEARL-III – genotype 1b, behandlingsnaive

PEARL-III var en randomisert, global multisenter, dobbeltblindet, kontrollert studie utført med 419 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C genotype 1b-infeksjon uten cirrhose. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 for å få behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin i 12 uker.

Behandlede pasienter (N=419) hadde en median alder på 50 år (område 19 til 70 år), 45,8 % var menn, 4,8 % var svarte, 16,5 % hadde en kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 9,3 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 79,0 % hadde IL28B non-CC genotype, 73,3 % hadde baseline HCV RNA på minst 800 000 IE/ml, 20,3 % hadde portal fibrose (F2) og 10,0 % hadde brodannende fibrose (F3).

Tabell 8 viser SVR12-rater for genotype 1b-infiserte, behandlingsnaive pasienter som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin i 12 uker i PEARL III. I denne studien hadde Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uten ribavirin like SVR12-rater(100 %) sammenlignet med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (99,5 %).

Tabell 8. SVR12 for genotype 1b-infiserte behandlingsnaive pasienter i PEARL III

Behandlingsresultat	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 uker					
	Med RBV			Uten RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100,0	98,2, 100,0
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	1/210	0,5		0/209	0	
Tilbakefall	0/210	0		0/209	0	
Andre	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV - genotype 1a, behandlingsnaive

PEARL-IV var en randomisert, global multisenter, dobbeltblindet, kontrollert studie utført med 305 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C genotype 1a-infeksjon uten cirrhose. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:2 for å få behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin i 12 uker.

Behandlede pasienter (N=305) hadde en median alder på 54 år (område 19 til 70 år), 65,2 % var menn, 11,8 % var svarte, 19,7 % hadde en kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 20,7 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 69,2 % hadde IL28B non-CC genotype, 86,6 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 18,4 % hadde portal fibrose (F2) og 17,7 % hadde brodannende fibrose (F3).

Tabell 9 viser SVR12-rater for genotype 1a-infiserte, behandlingsnaive pasienter som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin i 12 uker i PEARL IV. Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uten ribavirin var ikke dårligere enn Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin.

Tabell 9. SVR12 for genotype 1a- infiserte behandlingsnaive pasienter i PEARL IV

Behandlingsresultat	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 uker					
	Med RBV			Uten RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	1/100	1,0		6/205	2,9	
Tilbakefall	1/98	1,0		10/194	5,2	
Andre	1/100	1,0		4/205	2,0	

Kliniske studier med peginterferon+ribavirin behandlingserfarne voksne

SAPPHIRE-II - genotype 1, peginterferon+ribavirin behandlingserfarne

SAPPHIRE-II var en randomisert, global multisenter, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie utført med 394 pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon genotype 1 uten cirrhose som ikke oppnådde SVR med tidligere behandling med pegIFN/RBV. Behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin ble gitt i 12 uker. Pasienter som ble randomisert til placebo-gruppen fikk placebo i 12 uker, deretter fikk de Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin i 12 uker.

Behandlede pasienter (N=394) hadde en median alder på 54 år (område 19 til 71 år), 49,0 % var tidligere pegIFN/RBV null-respondere, 21,8 / % var tidligere pegIFN/RBV delvis respondere og 29,2 % med tidligere tilbakefall ved pegIFN/RBV, 57,6 % var menn, 8,1 % var svarte, 19,8 % hadde en kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 20,6 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 89,6 % hadde IL28B non-CC genotype, 87,1 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE per ml, 17,8 % hadde portal fibrose (F2) og 14,5 % hadde brodannende fibrose (F3), 58,4 % hadde HCV-infeksjon genotype 1a, 41,4 % hadde HCV-infeksjon genotype 1b.

Tabell 10 viser SVR12-rater for behandlingserfarne pasienter med genotype 1-infeksjon som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin i 12 uker i SAPPHERE-II.

Tabell 10. SVR12 for genotype 1b-infiserte peginterferon+ribavirin behandlingserfarne pasienter i SAPPHERE-II

Behandlingsresultat	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV i 12 uker		
	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV genotype 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Før pegIFN/RBV null-responder	83/87	95,4	91,0, 99,8
Før pegIFN/RBV delvis responder	36/36	100	100,0, 100,0
Før pegIFN/RBV tilbakefall	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV genotype 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Før pegIFN/RBV null-responder	56/59	94,9	89,3, 100,0
Før pegIFN/RBV delvis responder	28/28	100	100,0, 100,0
Før pegIFN/RBV tilbakefall	35/36	97,2	91,9, 100,0
Utfallet til pasienter uten SVR12			
VS under behandling	0/297	0	
Tilbakefall	7/293	2,4	
Andre	4/297	1,3	

Ingen pasienter med HCV-infeksjon genotype 1b opplevde virologisk svikt under behandling og to pasienter med HCV-infeksjon genotype 1b opplevde tilbakefall.

PEARL-II genotype 1b, peginterferon+ribavirin behandlingserfarne

PEARL-II var en randomisert, global multisenter, åpen studie utført med 179 voksne med kronisk hepatitt C-infeksjon genotype 1b uten cirrhose som ikke oppnådde SVR med tidligere behandling med pegIFN/RBV. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 for å få behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin i 12 uker.

Behandlede pasienter (N=179) hadde en median alder på 57 år (område 26 til 70), 35,2 % var tidligere pegIFN/RBV null-respondere, 28,5 % var tidligere pegIFN/RBV delvis respondere og 36,3 % med tidligere tilbakefall ved pegIFN/RBV, 54,2 % var menn, 3,9 % var svarte, 21,8 % hadde en kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 12,8 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 90,5 % hadde IL28B non-CC genotype, 87,7 % hadde baseline HCV-RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 17,9 % hadde portal fibrose (F2) og 14,0 % hadde brodannende fibrose (F3).

Tabell 11 viser SVR12-rater for behandlingserfarne pasienter med genotype 1b-infeksjon som fikk Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten ribavirin i 12 uker i PEARL II. I denne studien hadde Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uten ribavirin lignende SVR12-rater (100 %) i forhold til Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (97,7 %).

Tabell 11. SVR12 for genotype 1b-infiserte peginterferon+ribavirin behandlingserfarne pasienter i PEARL II

Behandlingsresultat	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 uker					
	Med RBV			Uten RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Før pegIFN/RBV null-responder	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Før pegIFN/RBV delvis responder	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Før pegIFN/RBV tilbakefall	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	0/88	0		0/91	0	
Tilbakefall	0/88	0		0/91	0	
Andre	2/88	2,3		0/91	0	

Klinisk studie med pasienter med kompensert cirrhose

TURQUOISE-II-genotype 1, behandlingsnaive eller peginterferon+ribavirin behandlingserfarne pasienter med kompensert cirrhose

TURQUOISE-II var en randomisert, global multisenter, åpen studie utført med 380 pasienter som utelukkende var infisert med genotype 1 med kompensert cirrhose (Child-Pugh A) som enten var behandlingsnaive eller ikke oppnådde SVR med tidligere behandling med pegIFN/RBV. Behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin ble administrert i enten 12 eller 24 uker.

Behandlede pasienter (N=380) hadde en median alder på 58 år (område 21 til 71), 42,1 % var behandlingsnaive, 36,1 % var tidligere pegIFN/RBV null-responder, 8,2 % var tidligere pegIFN/RBV delvis responder, 13,7 % med tidligere tilbakefall ved pegIFN/RBV, 70,3 % var menn, 3,2 % var svarte, 28,4 % hadde en kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 14,7 % hadde blodplattetall på mindre enn 90 x 10⁹/l, 49,7 % hadde lavere albumin enn 40 g/l, 86,1 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 81,8 % hadde IL28B non-CC genotype, 24,7 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 68,7 % hadde HCV-infeksjon genotype 1a, 31,3 % hadde HCV-infeksjon genotype 1b.

Tabell 12 viser SVR12-rater av pasienter med genotype 1-infeksjon med kompensert cirrhose som var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV.

Tabell 12. SVR12 for genotype 1-infiserte med kompensert cirrhose som var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV

Behandlingsresultat	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV					
	12 uker			24 uker		
	n/N	%	KI ^a	n/N	%	KI ^a
Total SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV genotype 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Behandlingsnaive	59/64	92,2		53/56	94,6	
Før pegIFN/RBV null-responder	40/50	80,0		39/42	92,9	
Før pegIFN/RBV delvis responder	11/11	100		10/10	100	
Før pegIFN/RBV før tilbakefall	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotype 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Behandlingsnaive	22/22	100		18/18	100	
Før pegIFN/RBV null-responder	25/25	100		20/20	100	
Før pegIFN/RBV delvis responder	6/7	85,7		3/3	100	
Før pegIFN/RBV før tilbakefall	14/14	100		10/10	100	
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	1/208	0,5		3/172	1,7	
Tilbakefall	12/203	5,9		1/164	0,6	
Andre	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. 97,5 % konfidensintervall brukes for de primære effektendepunktene (total SVR12-rate), 95 % konfidensintervall brukes for ekstra effekt-endepunkter (SVR12-rater hos pasienter med HCV-infeksjon genotype 1a og 1b).

Tilbakefallsraten hos genotype 1a cirrhose-pasienter ved baseline laboratorieverdier er vist i tabell 13.

Tabell 13. TURQUOISE-II: tilbakefallsraten ved baseline laboratorieverdier etter 12 og 24 ukers behandling hos pasienter med genotype 1a-infeksjon og kompensert cirrhose

	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV 12-ukers arm	Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV 24-ukers arm
Antall respondere ved behandlingsslutt	135	113
AFP* < 20 ng/ml, blodplater $\geq 90 \times 10^9/l$, OG albumin ≥ 35 g/l før behandling		
Ja (for alle tre parametre nevnt ovenfor)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nei (for ethvert av parametrene nevnt ovenfor)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= serum alfa-føtoprotein		

Hos pasienter som hadde alle de tre fordelaktige laboratorieverdiene (AFP < 20 ng/ml, blodplater $\geq 90 \times 10^9/l$ og albumin ≥ 35 g/l) ved baseline, var tilbakefallsraten lik hos pasienter behandlet i 12 eller 24 uker.

TURQUOISE-III: Klinisk studie med GT1b-infiserte pasienter med cirrhose uten RBV

TURQUOISE-III er en fase 3b, enkeltarmet, multisenter, åpen studie som evaluerte effekt og sikkerhet av Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (uten ribavirin) administrert i 12 uker hos HCV GT1b-

infiserte, behandlingsnaive og pegIFN/RBV behandlingserfarne voksne pasienter med kompensert cirrhose.

60 pasienter ble randomisert og behandlet, og 60/60 (100 %) oppnådde SVR12. Hovedkarakteristika er vist nedenfor.

Tabell 14. TURQUOISE-III – Demografi

Karakteristika	N = 60
Alder, median (range) år	60,5 (26-78)
Menn, n (%)	37 (61)
IL28B non-CC genotype, n (%)	50 (83)
Tidligere behandlet for HCV:	
naive, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Baseline albumin, median g/L	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Platetall ved start, median ($\times 10^9/L$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Samlede analyser av kliniske studier

Varigheten av responsen

Samlet hadde 660 pasienter i kliniske fase 2- og 3-studier HCV RNA-resultater for både SVR12 og SVR24 tidspunktene. Blant disse pasientene var den positive prediktive verdien på SVR12 for SVR24 99,8 %.

Samlet effektanalyse

I kliniske fase 3-studier, fikk 1075 pasienter (inkludert 181 med kompensert cirrhose) anbefalt behandlingsregime (se pkt. 4.2). Tabell 15 viser SVR for disse pasientene.

Hos pasienter som fikk anbefalt behandlingsregime, oppnådde 97 % total SVR (hvorav 181 pasienter med kompensert cirrhose oppnådde 97 % SVR), mens 0,5 % opplevde virologisk gjennombrudd og 1,2 % opplevde tilbakefall etter behandling.

Tabell 15. SVR12-rater for anbefalte behandlingsregimer av pasientpopulasjonen

Behandlingslengde	HCV Genotype 1b Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV Genotype 1a Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV	
	Uten cirrhose	Med kompensert cirrhose	Uten cirrhose	Med kompensert cirrhose
	12 uker	12 uker	12 uker	24 uker
Behandlingsnaive	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95% (53/56)
pegIFN + RBV behandlingserfarne	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95% (62/65)
Tidligere tilbakefall	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100% (13/13)
Tidligere delvis respons	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100% (10/10)
Tidligere null- respons	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93% (39/42)
Andre pegIFN/RBV mislykkede	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95% (115/121)

+Andre typer pegIFN/RBV mislykkede inkluderer pasienter uten veldokumentert non-respons, tilbakefall/gjennombrudd eller annen pegIFN svikt.

Betydning av justering av ribavirindosen på sannsynlighet for SVR

I kliniske fase 3-studier, var det 91,5 % av pasientene som ikke trengte justering av ribavirindosen under behandlingen. Hos 8,5 % av pasientene som hadde fått justert ribavirindosen under behandling var SVR-raten (98,5 %) sammenlignbar med pasienter som opprettholdt sin dose ribavirin fra start helt igjennom behandlingen.

Kliniske studier med pasienter med HCV genotype 1-infeksjon/HIV-1 koinfeksjon

I en åpen klinisk studie (TURQUOISE-I) ble sikkerhet og effekt av 12 eller 24 ukers behandling med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin evaluert hos 63 pasienter med genotype 1 kronisk hepatitt C med HIV-1 koinfeksjon. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger for pasienter med HCV/HIV-1 koinfeksjon. Pasienter var på et stabilt HIV-1 antiretroviraltbehandlingsregime (ART) som inkluderte ritonavir-økt atazanavir eller raltegravir, samtidig administrert med en basis av tenofovir pluss emtricitabin eller lamivudin.

Behandlede pasienter (N=63) hadde en median alder på 51 år (område: 31 til 69), 24 % av pasientene var svarte, 81 % av pasientene hadde IL28B non-CC genotype, 19 % av pasientene hadde kompensert cirrhose, 67 % av pasientene var HCV behandlingsnaive, 33 % av pasientene hadde tidligere mislykket behandling med pegIFN/RBV, 89 % av pasientene hadde HCV genotype 1a infeksjon.

Tabell 16 viser SVR12-rater for pasienter med HCV genotype 1-infeksjon og HIV-1 koinfeksjon i TURQUOISE-I.

Tabell 16. SVR12 for HIV-1 koinfiserte pasienter i TURQUOISE-I

Endepunkt	Arm A 12 uker N = 31	Arm B 24 uker N = 32
SVR12, n/N (%) [95 % KI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Utfall for pasienter som ikke oppnådde SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0	1
Tilbakefall etter behandling	1	2 ^a
Andre	1	0

a. Basert på analyseprøver ved baseline og virologisk svikt ser det her ut til at virologisk svikt skyldes gjentatt infeksjon.

I TURQUOISE-1 var SVR12-ratene hos HCV/HIV-1 koinfiserte pasienter konsistent med SVR12-ratene i fase 3 studiene med HCV monoinfiserte pasienter. 7 av 7 pasienter med genotype 1b-infeksjon og 51 av 56 pasienter med genotype 1a-infeksjon oppnådde SVR12. 5 av 6 pasienter med kompensert cirrhose i hver arm oppnådde SVR12.

Kliniske studier med levertransplanterte

I CORAL-1-studien ble sikkerhet og effekt av Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin i 24 uker studert hos 34 HCV genotype 1-infiserte levertransplanterte som var minst 12 måneder etter transplantasjon ved inklusjon i studien. Dosen av ribavirin var tilpasset av utprøver, hvor de fleste pasientene fikk 600 til 800 mg som startdose og de fleste pasientene fikk også 600 til 800 mg per dag på slutten av behandlingen.

Det ble inkludert 34 pasienter (29 med HCV genotype 1a-infeksjon og 5 med HCV genotype 1b-infeksjon), som ikke hadde mottatt behandling for HCV-infeksjon etter transplantasjon og hadde en METAVIR fibrose-score på F2 eller mindre. 33 av de 34 pasientene (97,1 %) oppnådde SVR12 (96,6 % av pasientene med genotype 1a-infeksjon og 100 % av pasientene med genotype 1b-infeksjon). En person med HCV genotype 1a-infeksjon fikk tilbakefall etter behandling.

Klinisk studie med pasienter som fikk kronisk opioidsustitusjonsbehandling

I en fase 2, multisenter, åpen, enkelt armet studie, fikk 38 behandlingsnaive eller pegIFN/RBV behandlingserfarne pasienter uten cirrhose med genotype 1-infeksjon på stabile doser med metadon (N=19) eller buprenorfin, med eller uten nalokson (N=19), 12 uker med Exviera i kombinasjon med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og ribavirin. Behandlede pasienter hadde en median alder på 51 år (område: 26 til 64), 65,8 % var menn og 5,3 % var svarte. De fleste (86,8 %) hadde HCV RNA-nivå ved baseline på minst 800 000 IE/ml og de fleste (84,2 %) hadde genotype 1-infeksjon, 68,4 % hadde IL28B non-CC genotype, 15,8 % hadde portal fibrose (F2) og 5,3 % hadde brodannende fibrose (F3) og 94,7 % var tidligere HCV behandlingsnaive.

Totalt oppnådde 37 (97,4 %) av 38 pasienter SVR12. Ingen pasienter opplevde virologisk svikt under behandling eller tilbakefall.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til kombinasjonen av Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne personer og hos pasienter med kronisk hepatitt C. Tabell 16 viser gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for Exviera 250 mg to ganger daglig og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg én gang daglig etter gjentatte doser med mat hos friske frivillige.

Tabell 17. Geometrisk gjennomsnittlig C_{maks} , AUC ved gjentatte doser Exviera 250 mg to ganger daglig og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg én gang daglig med mat hos friske frivillige

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

Absorpsjon

Dasabuvir ble absorbert etter oral administrasjon med gjennomsnittlig T_{maks} på ca. 4 til 5 timer. Dasabuvireksponeringen økte proporsjonalt med dosen og akkumuleringen er minimal. Farmakokinetisk steady state for dasabuvir administrert samtidig med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir oppnås etter ca. 12 dager.

Effekten av mat

Dasabuvir bør administreres sammen med mat. Alle kliniske studier med dasabuvir har blitt gjennomført etter administrering av mat.

Mat økte eksponeringen (AUC) for dasabuvir med opptil 30 % i forhold til i fastende tilstand. Økningen i eksponering var lik uavhengig av type måltid (f.eks. høyt fettinnhold versus moderat fettinnhold) eller kaloriinnhold (ca. 600 kcal versus ca. 1000 kcal). For å maksimere absorpsjon bør Exviera tas med mat, uten hensyn til fett eller kaloriinnhold.

Distribusjon

Dasabuvir er sterkt bundet til plasmaproteiner. Plasmaproteinebindingen forandres ikke relevant hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Forholdet mellom blod- og plasmakonsentrasjonen hos mennesker varierte fra 0,5 til 0,7, som indikerte at dasabuvir fortrinnsvis ble distribuert i plasmadelen av fullblod. Dasabuvir og hovedmetabolitten for dasabuvir, M1, var bundet til humane plasmaproteiner med henholdsvis > 99,5 % og 94,5 % over et konsentrasjonsområde fra 0,05 til 5 mikrogram/ml. Ved steady-state var eksponeringsforholdet mellom M1 og dasabuvir på ca. 0,6. Tatt i betraktning proteinbinding og *in vitro*-aktiviteten til M1 mot HCV genotype 1 er det forventet at dets effektbidrag er tilsvarende som for dasabuvir. I tillegg er M1 et substrat for leveropptakstransportørene OATP-familien og OCT1 og derfor kan hepatocyt-konsentrasjonen, og dermed effektbidraget, være større enn for dasabuvir.

Biotransformasjon

Dasabuvir metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8 og i mindre grad av CYP3A. Etter en 400 mg ^{14}C -dasabuvirdose hos mennesker stod uendret dasabuvir for den største andelen (ca. 60 %) av legemiddelrelatert radioaktivitet i plasma. Syv metabolitter ble identifisert i plasma. Etter en enkelt dose var M1 den plasmametabolitten det var mest av og representerte 21 % av legemiddelrelatert radioaktivitet (AUC) i sirkulasjon. Den dannes via oksidativ metabolisme, hovedsakelig via CYP2C8.

Eliminasjon

Etter dosering av dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var gjennomsnittlig halveringstid i plasma for dasabuvir ca 6 timer. Etter en ¹⁴C-dasabuvirdose på 400 mg ble ca. 94 % av radioaktiviteten gjenvunnet i feces med begrenset radioaktivitet (ca. 2 %) i urinen. Uendret dasabuvir utgjorde 26,2 % og M1 31,5 % av den totale dosen i feces. M1 utskilles i hovedsak direkte gjennom gallen ved hjelp av UGT-mediert glukuronidering og, i mindre grad, oksidativ metabolisme.

Dasabuvir hemmer ikke organisk anion-transportør (OAT1) *in vivo* og forventes ikke å hemme organiske kation-transportører (OCT2), organisk anion-transportører (OAT3), eller multilegemiddel- og toksin-ekstruderte proteiner (MATE1 og MATE2K) ved klinisk relevante konsentrasjoner. Exviera påvirker derfor ikke legemidler som transporteres av disse proteinene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ut i fra farmakologiske populasjonsanalyser av data fra kliniske fase 3-studier vil en alder på pluss/minus 10 år fra 54 år (gjennomsnittlig alder i fase 3-studiene) resultere i < 10 % endring i eksponeringen for dasabuvir. Det finnes ingen informasjon på farmakokinetikken hos pasienter > 75 år.

Kjønn eller kroppsvekt

Ut i fra farmakologiske populasjonsanalyser av data fra kliniske fase 3-studier vil kvinnelige pasienter ha ca. 14 til 30 % høyere eksponering for dasabuvir enn mannlige pasienter. En endring i kroppsvekt på 10 kg fra 76 kg (gjennomsnittlig vekt i fase 3-studier) vil resultere i < 10 % endring i eksponeringen for dasabuvir.

Rase eller etnisitet

Ut i fra farmakologiske populasjonsanalyser av data fra kliniske fase 3-studier hadde asiatiske pasienter 29 % til 39 % høyere eksponering for dasabuvir enn ikke-asiatiske pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til kombinasjonen av ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg og ritonavir 100 mg, med dasabuvir 400 mg ble evaluert hos pasienter med lett (CrCl: 60 til 89 ml/min), moderat (CrCl: 30 til 59 ml/min) og alvorlig (CrCl: 15 til 29 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon.

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var de gjennomsnittlige AUC-verdiene for dasabuvir henholdsvis 21 % høyere, 37 % høyere og 20 % høyere. AUC-verdiene for dasabuvir M1-metabolitten var henholdsvis 6 % lavere, 10 % lavere og 13 % lavere.

Endringene i eksponeringen for dasabuvir hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke ansett som klinisk signifikant. Begrensede data hos pasienter med terminal nyresykdom indikerer ingen klinisk signifikant endring i eksponering også hos denne pasientgruppen. Ingen dosejustering av Exviera er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, eller terminal nyresykdom på dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til kombinasjonen av dasabuvir 400 mg, ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg ble evaluert hos pasienter med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon, i forhold til pasienter med normal leverfunksjon.

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon var AUC-verdiene for dasabuvir henholdsvis 17 % høyere, 16 % lavere og 325 % høyere. AUC-verdiene for dasabuvir M1-metabolitten var henholdsvis uendret, 57 % lavere og 77 % høyere. Proteinbindingen i plasma for dasabuvir og dets metabolitt M1 hos pasienter med nedsatt leverfunksjon var ikke relevant forskjellig fra proteinbindingen hos friske kontrollpersoner (se pkt 4.2, 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikk til Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir hos barn har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dasabuvir var ikke gentoksisk i en rekke *in vitro* og *in vivo* assays, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo* mikronukleus assay i rotte.

Dasabuvir var ikke karsinogent i en 6 måneders transgen musestudie opptil den høyeste testede dosen (2 g/kg/dag), noe som resulterte i AUC-eksponeringer for dasabuvir som var omtrent 19 ganger høyere enn hos mennesker ved anbefalt dose på 500 mg (250 mg to ganger daglig).

Dasabuvir var ikke karsinogent i en 2 års rottestudie opptil den høyeste testede dosen (800 mg/kg/dag), noe som resulterte i eksponeringer for dasabuvir som var omtrent 19 ganger høyere enn hos mennesker ved 500 mg.

Dasabuvir hadde ingen effekter på embryoføtal levedyktighet eller på fertilitet vurdert hos gnagere og var ikke teratogent hos to arter. Ingen bivirkninger på atferd, reproduksjon eller utvikling hos avkom ble rapportert. Den høyeste dosen dasabuvir som ble testet ga eksponeringer som tilsvarte 16 til 24 ganger høyere (rotte) eller 6 ganger høyere (kanin) eksponering enn hos mennesker ved maksimal anbefalt klinisk dose.

Dasabuvir var den dominerende komponent observert i melk hos diegivende rotter, uten effekt på diende avkom. Elimineringshalveringstiden i melken hos rotter var noe kortere enn i plasma. AUC for melk var ca. 2 ganger høyere enn AUC for plasma. Da dasabuvir er et BCRP-substrat, endrer distribusjonen seg i melk hvis denne transportøren hemmes eller induseres med samtidig administrering av andre legemidler. Dasabuvir-derivert materiale ble i liten grad overført gjennom placenta hos drektige rotter i.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))

Laktosemonohydrat

Kopovidon

Krysskarmellosenatrium

Kolloidal vannfri silika (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Polyetylenglykol 3350

Talkum (E553b)

Jernoksid gult (E172)

Jernoksid rødt (E172)

Jernoksid svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Exviera filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger av PVC/PE/PCTFE aluminiumsfolie. 56 tabletter (multipakninger som inneholder 4 esker med 14 tabletter hver).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/983/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. januar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å evaluere tilbakefall av hepatocellulært karsinom som er assosiert med Exviera, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv sikkerhetsstudie med data fra en kohort av en veldefinert gruppe pasienter, basert på en avtalt protokoll. Den endelige studierapporten skal sendes inn innen:	Q2 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong for én måned, multipakning med 56 (4 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter-inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exviera 250 mg filmdrasjerte tabletter
dasabuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 56 (4 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Ta én tablett om morgenen
Ta én tablett om kvelden

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/983/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

exviera

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Innerkartong, for multipakningen med 14 filmdrasjerte tabletter- uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exviera 250 mg filmdrasjerte tabletter
dasabuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning, skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Ta **én** tablett om morgenen.
Ta **én** tablett om kvelden.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/983/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

exviera

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

GJENNOMTRYKKSPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exviera 250 mg tabletter
dasabuvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Exviera 250 mg filmdrasjerte tabletter dasabuvir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning du kan få. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Exviera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Exviera
3. Hvordan du bruker Exviera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Exviera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Exviera er og hva det brukes mot

Exviera er et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle voksne med kronisk (langvarig) hepatitt C (en infeksjonssykdom som rammer leveren og forårsakes av hepatitt C-virus). Det inneholder virkestoffet dasabuvir.

Exviera virker ved å hindre hepatitt C-virus i å formere seg og infisere nye celler og fjerner dermed viruset fra blodet ditt for en tidsperiode.

Exviera tabletter virker ikke dersom de tas alene. De skal alltid tas sammen med et annet antiviralt legemiddel som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Det kan også være noen pasienter som må ta et antiviralt legemiddel som heter ribavirin. Legen din vil informere deg om hvilke av disse legemidlene som skal tas sammen med Exviera.

Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre antivirale legemidlene du tar sammen med Exviera. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om legemidlene dine.

2. Hva du må vite før du bruker Exviera

Bruk ikke Exviera:

- dersom du er allergisk overfor dasabuvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har andre alvorlige leverproblemer enn hepatitt C.
- dersom du tar noen av legemidlene nevnt i tabellen nedenfor. Dette er fordi alvorlige eller livstruende bivirkninger kan oppstå når Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir er tatt sammen med disse legemidlene. Disse legemidlene kan påvirke måten Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir virker, og Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan påvirke hvordan disse andre legemidlene virker.

Legemidler du ikke skal ta sammen med Exviera	
Legemiddel eller virkestoff	Hensikten med legemidlet
karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	mot epilepsi
efavirenz, etravirin, nevirapin	mot HIV-infeksjon
enzalutamid	mot prostatakreft
legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som de fleste p-piller og vaginale prevensjonsringer som brukes som prevensjon	for prevensjon
gemfibrozil	for å senke kolesterol og andre fettstoffer i blodet
mitotan	for symptomer på ondartede svulster i binyrene
rifampicin	mot bakterieinfeksjoner
johannesurt (<i>hypericum perforatum</i>)	et naurlegemiddel mot angst og lett depresjon. Dette legemidlet er tilgjengelig uten resept

Ikke bruk Exviera dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du er usikker, rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Exviera.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Exviera dersom du:

- har annen leversykdom enn hepatitt C
- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyere.

Når du tar Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, bør du rådføre deg med lege dersom du har følgende symptomer, da de kan være tegn på forverring av leverproblemene:

- føler deg kvalm, kaster opp eller mister appetitten
- oppdager gulfarging av hud eller øyne
- urinen din er mørkere enn normalt
- forvirring
- legger merke til hevelser i området rundt magen.

Dersom noe av dette gjelder deg (eller dersom du er usikker), bør du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker Exviera.

Blodprøver

Legen din vil ta blodprøver før, under og etter behandling med Exviera. Dette er for at legen skal kunne:

- bestemme hvilke andre legemidler du bør ta sammen med Exviera og hvor lenge du skal ta dem.
- bekrefte om behandlingen har virket, og om du er kvitt hepatitt C-viruset.
- undersøke bivirkninger av Exviera eller andre antivirale legemidler legen har foreskrevet til deg for å bruke sammen med Exviera (f.eks. "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" og "ribavirin").

Barn og ungdom

Ikke gi Exviera til barn og ungdom under 18 år. Bruken av Exviera hos barn og ungdom er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Exviera

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er noen legemidler du **ikke skal ta** med Exviera - se tabellen "Legemidler du ikke skal ta med Exviera".

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Exviera dersom du tar noen av legemidlene i tabellen nedenfor. Det kan hende at legen må endre dosen av disse legemidlene. Rådfør deg også med lege eller apotek før du tar Exviera hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler. Se avsnitt om prevensjon nedenfor.

Legemidler du skal fortelle legen din om før du tar Exviera	
Legemiddel eller virkestoff	Hensikten med legemidlet
alprazolam, diazepam	mot angst, panikkanfall og søvnvansker
ciklosporin, takrolimus	for å hemme immunsystemet
cyklobenzaprin, karisoprodol	mot muskelkramper
dabigatran	blodfortynnende
deferasiroks	hjelper til å redusere jernnivået i blodet
digoksin, amlodipin	mot hjerteproblemer eller høyt blodtrykk
furosemid	mot opphopning av for mye væske i kroppen
hydrokodon	mot smerter
imatinib	til behandling av enkelte typer blodkreft
levotyrosin	mot problemer med skjoldbruskkjertelen
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	mot HIV-infeksjon
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	mot magesår og andre mageproblemer
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	for å senke kolesterol i blodet
s-mefenytin	mot epilepsi
teriflunomid	mot multippel sklerose (MS)
sulfasalazin	til behandling og kontroll av inflammatorisk tarmsykdom eller behandling av revmatoid artritt
warfarin og andre lignende legemidler kalt vitamin K-antagonister*	blodfortynnende

*Legen din kan ha behov for å øke frekvensen av blodprøver for å sjekke hvor godt blodet ditt kan koagulere.

Dersom noe av dette gjelder deg (eller dersom du er usikker), må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker Exviera.

Graviditet og prevensjon

Effekten av Exviera under graviditet er ikke kjent. Exviera bør ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon.

- Du eller din partner må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen. Prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol skal ikke brukes i kombinasjon med Exviera. Rådfør deg med lege om hvilke prevensjonsmidler som er best for deg.

Vær ekstra påpasselig når Exviera brukes i kombinasjon med ribavirin. Ribavirin kan forårsake alvorlige fødselskader. Ribavirin blir værende lenge igjen i kroppen etter endt behandling, og det er viktig å bruke sikker prevensjon både under og i en tid etter behandlingen.

- Det er en risiko for fødselskader når ribavirin blir brukt av en kvinnelig pasient som blir gravid.
- Det er også en risiko for fødselskader når ribavirin blir brukt av en mannlig pasient og den kvinnelige partneren blir gravid.

- Les avsnittet om «Prevensjon» i pakningsvedlegget for ribavirin nøye. Det er viktig at både menn og kvinner leser denne informasjonen.
- Rådfør deg straks med lege hvis du eller din partner blir gravid under behandling med Exviera og ribavirin eller i månedene etter behandling.

Amming

Du bør ikke amme under behandling med Exviera. Det er ikke kjent om virkestoffet i Exviera (dasabuvir) går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen pasienter har rapportert at de har følt seg veldig trøtte når de har brukt Exviera sammen med andre legemidler mot hepatitt C-infeksjon. Dersom du føler deg trøtt, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Exviera inneholder laktose

Dersom du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Exviera

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Exviera tabletter virker ikke dersom de tas alene. De skal alltid tas sammen med andre antivirale legemidler slik som ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Legen kan også gi deg et antiviralt legemiddel kalt "ribavirin".

Hvor mye Exviera du skal ta

Den anbefalte dosen er én tablett 2 ganger daglig. Ta én tablett om morgenen og én tablett om kvelden.

Hvordan du skal ta Exviera

- Ta tablettene med mat. Hva slags mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene hele.
- Ikke tygg, knus eller del tablettene ettersom de kan ha en bitter smak.

Hvor lenge man skal ta Exviera

Du skal ta Exviera i enten 12 eller 24 uker. Legen din vil fortelle deg hvor lenge behandlingen vil vare. Ikke slutt å ta Exviera med mindre legen din sier at du skal. Det er svært viktig at du fullfører hele behandlingen. Dette vil gi legemidlet den beste muligheten til å bekjempe infeksjonen med hepatitt C-virus.

Dersom du tar for mye av Exviera

Dersom du ved et uhell tar mer enn anbefalt dose, må du kontakte legen din eller oppsøke legevakt med en gang. Ta med deg esken med legemidlet slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Exviera

Det er viktig ikke å gå glipp av en dose av dette legemidlet. Dersom du glemmer en dose, og det er:

- **mer enn 6 timer** til neste dose - ta den glemte dosen med mat så snart som mulig.
- **mindre enn 6 timer** til neste dose - ikke ta den glemte dosen, ta neste dose som vanlig med mat.

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege eller apotek dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Bivirkninger når du tar Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Kløe.

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Hevelse i hud som kan berøre alle deler av kroppen, inkludert ansikt, tunge eller svelg og som kan føre til svelge- eller pustevansker (angioødem).

Bivirkninger når du tar Exviera og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- Føler deg veldig trett (fatigue)
- Kvalme
- Kløe
- Søvnvansker (insomni)
- Slapphet eller mangel på energi (asteni).

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Anemi (lavt antall røde blodceller).

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Hevelse i hud som kan berøre alle deler av kroppen, inkludert ansikt, tunge eller svelg og som kan føre til svelge- eller pustevansker (angioødem).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Exviera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Exviera

- Hver tablett inneholder 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).
- Hjelpstoffer er:
 - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)), laktosemonohydrat, kopovidon, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika (E551), magnesiumstearat (E470b).

- Tablett filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), polyetylen glykol 3350, talkum (E553b), jernoksid gult (E172), jernoksid rødt (E172) og jernoksid sort (E172).

Hvordan Exviera ser ut og innholdet i pakningen

Exviera tablettene er beige, ovale, filmdrasjerte tabletter, med størrelsen 14,0 mm x 8,0 mm, merket med "AV2". Exviera tabletter er pakket i blistere (folieblistere), og hver blister inneholder 2 tabletter. Hver eske inneholder 56 tabletter (multipakninger som inneholder 4 esker med 14 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

Tilvirker

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.