

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exviera 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține dasabuvir 250 mg (sub formă de dasabuvir monohidrat sodic).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 45 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate, de culoare bej, ovale, cu dimensiunile de 14,0 mm x 8,0 mm, marcate cu „AV2” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Exviera este indicat în asociere cu alte medicamente în tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la adulți (vezi punctele 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică în funcție de genotipul virusului hepatitei C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu dasabuvir trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a hepatitei cronice cu virus C.

Doze

Doza recomandată este de 250 mg dasabuvir (un comprimat) de două ori pe zi (dimineața și seara).

Dasabuvir nu trebuie administrat în monoterapie. Dasabuvir trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu VHC (vezi pct. 5.1). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care se utilizează în asociere cu dasabuvir.

Medicamentul(e) administrat(e) în asociere și durata tratamentului recomandate pentru tratamentul concomitent cu dasabuvir sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Medicamentul(ele) administrat(e) în asociere și durata tratamentului recomandate pentru dasabuvir, în funcție de grupele de pacienți

Grupă de pacienți	Tratament*	Durata tratamentului
Genotip 1b, fără ciroză sau cu ciroză compensată	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 săptămâni se poate lua în considerare o durată de 8 săptămâni la pacienții infectați cu genotipul 1b, cu fibroză minimă până la moderată**, netratați anterior (vezi pct. 5.1, studiul GARNET)
Genotip 1a, fără ciroză	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirină*	12 săptămâni
Genotip 1a, cu ciroză compensată	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirină*	24 săptămâni (vezi pct.5.1)
*Notă: La pacienții cu un subtip necunoscut al genotipului 1 sau cu infecție mixtă cu genotip 1, se vor urma recomandările privind schema de tratament de la genotipul 1a. **Atunci când se evaluează gravitatea afecțiunii hepatice folosind metode non-invasive, o asociere a biomarkerilor din sânge sau asocierea măsurării rigidității hepatice cu valorile analizelor sanguine îmbunătățește acuratețea și acestea trebuie efectuate la toți pacienții cu fibroză moderată înainte de 8 săptămâni de tratament.		

Doze omise

În cazul în care este omisă o doză de dasabuvir, doza prescrisă poate fi luată în decurs de 6 ore. Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la momentul în care doza de dasabuvir trebuia administrată, doza omisă NU mai trebuie luată și pacientul trebuie să ia următoarea doză după programul obișnuit. Pacienții trebuie instruiți să nu ia o doză dublă.

Grupe speciale de pacienți

Infecție concomitentă cu HIV-1

Se vor urma recomandările privind schema de tratament din Tabelul 1. Pentru recomandările privind schema de tratament cu medicamente antivirale HIV, vezi punctul 4.4 și punctul 4.5. Pentru informații suplimentare, vezi punctele 4.8 și 5.1.

Pacienți cu transplant hepatic

Administrarea asocierii de dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină este recomandată timp de 24 săptămâni la pacienții cu transplant hepatic. La inițierea tratamentului poate fi adecvată administrarea de doze mai mici de ribavirină. În studiul post-transplant hepatic, doza de ribavirină a fost individualizată și la majoritatea subiecților s-au administrat doze de 600 până la 800 mg pe zi (vezi pct. 5.1.). Pentru recomandări privind schema de tratament cu inhibitori de calcineurină vezi pct. 4.5.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de dasabuvir pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de dasabuvir în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu boală renală în stadiul terminal care efectuează sedințe de dializă (vezi

pct. 5.2). Pentru pacienții care necesită tratament cu ribavirină, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de dasabuvir în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Dasabuvir nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea dasabuvir la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele filmate se administrează oral. Pacienții sunt instruiți să înghită comprimatele întregi (adică pacienții nu trebuie să mestece, să spargă sau să dizolve comprimatul). Pentru a facilita la maxim absorbția, comprimatele dasabuvir trebuie luate cu alimente, indiferent de conținutul de grăsimi sau de valoarea calorică (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 5.2).

Utilizarea medicamentelor care conțin etinilestradiol cum sunt cele conținute în majoritatea contraceptivelor orale combinate sau inele vaginale contraceptive (vezi punctele 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă de dasabuvir cu medicamente care sunt inductori enzimatici puternici sau moderați se așteaptă să scadă concentrațiile plasmatice de dasabuvir și să îi reducă efectul terapeutic (vezi pct.4.5). Exemplele de inductori contraindicați sunt menționate în continuare.

Inductori enzimatici:

- carbamazepină, fenitoină, fenobarbital
- efavirenz, nevirapină, etravirină
- apalutamidă, enzalutamidă
- mitotan
- rifampicină
- sunătoare (*Hipericum perforatum*)

Medicamentele care sunt inhibitori puternici ai CYP2C8 pot să crească concentrațiile plasmatice de dasabuvir și nu trebuie administrate concomitent cu dasabuvir (vezi punctul 4.5). Exemple de inhibitori CYP2C8 contraindicați sunt menționate în continuare.

Inhibitor CYP2C8:

- gemfibrozil

Dasabuvir se administrează în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru contraindicații ale combinației ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Dasabuvir nu este recomandat pentru administrare în monoterapie și trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C (vezi punctele 4.2 și 5.1).

Risc de decompensare hepatică și de insuficiență hepatică la pacienții cu ciroză

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără ribavirină s-au raportat decompensare și insuficiență hepatică, inclusiv transplant hepatic sau evoluție letală. Cei mai mulți dintre pacienții la care s-au înregistrat aceste evoluții grave, au avut semne de ciroză avansată sau decompensată înainte de inițierea tratamentului. Deși din cauza bolii hepatice avansate de fond este dificil de stabilit cauzalitatea, un risc potențial nu poate fi exclus.

Dasabuvir nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.2).

Pentru pacienții cu ciroză:

- Monitorizarea trebuie efectuată pentru semnele și simptomele clinice ale decompensării hepatice (cum sunt ascita, encefalopatia hepatică, sângerare la nivelul varicelor esofagiene).
- Efectuarea testelor de laborator hepatice, inclusiv valorile bilirubinemiei directe la inițierea tratamentului, în timpul primelor 4 săptămâni de la inițierea terapiei și după această dată dacă este indicat din punct de vedere clinic.
- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care apar semne de decompensare hepatică.

Creșteri ale valorilor serice ale TGP

În timpul studiilor clinice cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină, la aproximativ 1% din subiecți (35 din 3039) au apărut creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale TGP cu până la de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale. Creșterile valorilor serice ale TGP au fost asimptomatice și au apărut, de regulă, în timpul primelor 4 săptămâni de tratament, fără creșteri concomitente ale bilirubinemiei și au scăzut în aproximativ două săptămâni de la inițierea tratamentului continuu cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină.

Aceste creșteri ale valorilor serice ale TGP au fost semnificativ mai frecvente în subgrupul subiecților care au utilizat concomitent medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptivele orale combinate sau inelele vaginale contraceptive (6 din 25 subiecți); (vezi punctul 4.3). În contrast, incidența creșterii valorilor serice ale TGP la subiecții care au utilizat concomitent alte tipuri de estrogen, cum sunt cele administrate în mod uzual în tratamentul de substituție hormonală (de exemplu, estradiol administrat pe cale orală și topic și estrogeni conjugați) a fost similară cu incidența creșterii observată la subiecții care nu au utilizat medicamente care conțin estrogen (aproximativ 1% din fiecare grup).

Înainte de inițierea terapiei cu asocierea dasabuvir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, pacientele care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol (cum sunt majoritatea contraceptivelor orale combinate sau inelele vaginale contraceptive) trebuie să treacă la o metodă de contracepție alternativă (de exemplu, tratament cu medicamente care conțin doar progestogen sau metode ne hormonale) (vezi punctele 4.3 și 4.5).

Deși creșterile valorilor serice TGP induse de utilizarea asocierii dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir au fost asimptomatice, pacienții trebuie instruiți să urmărească semnele de avertizare precoce de inflamație a ficatului, cum sunt oboseală, slăbiciune, lipsa apetitului alimentar, greață și vărsături, precum și semnele de avertizare tardive, cum sunt icter și scaune

decolorate, și să se adreseze fără întârziere unui medic dacă apar astfel de simptome. Monitorizarea de rutină a valorilor serice ale enzimelor hepatice nu este necesară pentru pacienții care nu au ciroză (pentru pacienții cu ciroză, vezi informațiile de mai sus). Întreruperea precoce a terapiei poate duce la rezistența la medicamente, dar nu se cunosc implicații pentru un tratament ulterior.

Sarcina și utilizarea concomitentă cu ribavirină

Vezi de asemenea pct. 4.6.

Atunci când dasabuvir se administrează concomitent cu ribavirina, pacientele și partenerii acestora trebuie să ia măsuri de precauție maximă pentru a se evita sarcina, vezi pct. 4.6 și pentru informații suplimentare vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

Utilizare concomitentă cu tacrolimus, sirolimus și everolimus

Administrarea concomitentă de dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu tacrolimus, sirolimus sau everolimus forme farmaceutice cu administrare sistemică crește concentrațiile plasmatice de imunosupresor, din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir (vezi pct. 4.5). S-au observat evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol atunci când dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s-au administrat concomitent cu tacrolimus forma farmaceutică cu administrare sistemică și se poate anticipa un risc similar în cazul administrării concomitente cu sirolimus și everolimus.

Se va evita utilizarea concomitentă de tacrolimus sau sirolimus cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă precauție atunci când tacrolimus sau sirolimus se utilizează concomitent cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, iar dozele recomandate și strategiile privind monitorizarea se pot găsi la pct. 4.5. Everolimus nu poate fi utilizat din cauza absenței unor concentrații ale dozei care să fie corespunzătoare pentru ajustarea dozelor.

Trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică totală pentru tacrolimus sau sirolimus la inițierea și pe parcursul administrării concomitente cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și doza și/sau frecvența de administrare trebuie să fie ajustate în funcție de necesități. Pacienții trebuie să fie monitorizați frecvent pentru orice modificări ale funcției renale sau a unor reacții adverse asociate cu tacrolimus sau sirolimus. Pentru instrucțiuni suplimentare privind doza și monitorizarea, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului tacrolimus sau sirolimus.

Depresie sau tulburări psihice

În timpul tratamentului cu dasabuvir în asociere sau fără asociere cu tratamentul cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, în majoritatea cazurilor administrat concomitent cu ribavirină, s-au raportat cazuri de depresie și mai rar de ideeație suicidală și de tentativă de sinucidere. Deși în unele cazuri pacienții au avut în antecedente depresie, tulburări psihice și/sau abuz de substanțe, nu poate fi exclusă o relație de cauzalitate cu dasabuvir administrat în asociere cu tratament cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sau în monoterapie. Este necesară prudență la pacienții cu depresie în antecedente sau tulburări psihice preexistente. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie instruiți să informeze medicul curant despre orice modificare a comportamentului sau a dispoziției și a apariției oricărei idei suicidare.

Activitate specifică genotipului

Pentru schemele de tratament recomandate pentru diferite genotipuri VHC, vezi punctul 4.2. Pentru activitatea virologică și clinică specifică genotipului, vezi punctul 5.1.

Eficacitatea dasabuvir nu a fost stabilită la pacienții cu genotipuri VHC altele decât genotipul 1; dasabuvir nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților infectați cu alte genotipuri decât genotipul 1.

Administrare în asociere cu alte medicamente antivirale cu acțiune directă asupra VHC

Siguranța și eficacitatea dasabuvir au fost stabilite atunci când se utilizează în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină. Administrarea în asociere a dasabuvir cu alte medicamente antivirale nu a fost studiată și, prin urmare, nu poate fi recomandată.

Repetarea tratamentului

Nu a fost demonstrată eficacitatea dasabuvir la pacienții expuși anterior la dasabuvir sau la medicamente de la care se așteaptă să prezinte rezistență încrucișată.

Utilizarea concomitentă cu statine

Rosuvastatină

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de rosuvastatină cu asocierea dasabuvir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir să crească expunerea la rosuvastatină cu mai mult de 3 ori. În cazul în care este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină în timpul tratamentului asociat, doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie să fie de 5 mg (vezi punctul 4.5, Tabelul 2).

Pitavastatină și fluvastatină

Interacțiunile cu pitavastatină și fluvastatină nu au fost investigate. Teoretic, este de așteptat ca administrarea concomitentă de pitavastatină sau fluvastatină cu asocierea dasabuvir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir să crească expunerea la pitavastatină și fluvastatină. Se recomandă o întrerupere temporară a administrării concomitente de pitavastatină/fluvastatină pe durata tratamentului cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. În cazul în care este necesară administrarea concomitentă de statine în timpul tratamentului asociat, este posibilă ajustarea dozelor, prin trecerea la o doză mică de pravastatină/rosuvastatină (vezi punctul 4.5, Tabelul 2).

Tratamentul pacienților cu infecție concomitentă cu HIV

Dasabuvir este recomandat în asociere cu paritaprevir/ombitasvir/ritonavir iar ritonavir poate selecta rezistență la IP la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV, fără tratament antiretroviral în curs. Pacienții infectați concomitent cu HIV, fără tratament antiretroviral de supresie, nu trebuie tratați cu dasabuvir.

Trebuie să fie atent luat în considerare interacțiunile medicamentoase în caz de infecție concomitentă cu HIV (pentru detalii vezi punctul 4.5, Tabelul 2).

Atazanavir poate fi utilizat în asociere cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dacă se administrează în același timp. Trebuie menționat faptul că atazanavir trebuie administrat fără ritonavir, deoarece doza de ritonavir 100 mg o dată pe zi este asigurată, ca parte a combinației fixe ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Asocierea reprezintă un risc crescut în apariția hiperbilirubinemiei (inclusiv icter ocular), în special atunci când ribavirina este parte componentă a tratamentului hepatitei C.

Darunavir, administrat în doza de 800 mg o dată pe zi, dacă se administrează concomitent cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, poate fi utilizat în absența rezistenței extinse la IP (scăderea expunerilor la darunavir). Trebuie menționat faptul că darunavir trebuie administrat fără ritonavir, deoarece doza de ritonavir 100 mg o dată pe zi este asigurată, ca parte a combinației fixe ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Pentru utilizarea inhibitorilor de protează HIV, alții decât atazanavir și darunavir consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Expunerea la raltegravir crește semnificativ (de 2 ori). Într-un grup limitat de pacienți tratați timp de 12-24 săptămâni, asocierea nu a fost legată de niciun aspect particular cu privire la siguranță.

Expunerea la rilpivirină crește semnificativ (de 3 ori), atunci când rilpivirina se administrează în asociere cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, în consecință există posibilitatea prelungirii intervalului QT. Dacă la schema terapeutică se adaugă un inhibitor de protează HIV (atazanavir, darunavir), expunerea la rilpivirină poate să crească și mai mult și, prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă. Rilpivirina trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare ECG repetată.

Medicamentele INNRT, altele decât rilpivirină (efavirenz, etravirină și nevirapină) sunt contraindicate (vezi punctul 4.3).

Reactivare a virusului hepatitic B

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului antiviral cu acțiune directă pentru VHC. La pacienții cu diabet care încep tratamentul antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar schemele terapeutice pentru diabet trebuie modificate după caz. Medicul curant al pacientului cu diabet trebuie informat când se inițiază tratamentul antiviral cu acțiunea directă.

Lactoză

Exviera conține lactoză. Pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție pentru glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dasabuvir trebuie administrat întotdeauna în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atunci când sunt administrate în asociere, au efecte mutuale unul asupra celoralte (vezi pct. 5.2). Prin urmare, profilul de interacțiune al substanțelor active trebuie luat în considerare ca și combinație.

Interacțiuni farmacodinamice

Administrarea concomitentă cu inductori enzimatici poate duce la un risc crescut de reacții adverse și creșteri ale valorilor serice ale TGP (vezi tabelul 2).

Administrarea concomitentă cu etinilestradiol poate duce la un risc crescut de creșteri ale valorilor serice ale TGP (vezi punctele 4.3 și 4.4). Inductorii enzimatici contraindicați sunt menționați la punctul 4.3.

Interacțiuni farmacocinetice

Posibilitatea ca dasabuvir să influențeze farmacocinetica altor medicamente.

Studii privind interacțiunea efectuate *in vivo* au evaluat efectul net al tratamentului concomitent, inclusiv în cazul utilizării concomitente cu ritonavir. Următorul punct descrie transportorii specifici și enzimele implicate în metabolizare influențate de dasabuvir, atunci când acesta este administrat în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vezi tabelul 2 pentru îndrumări referitor la potențialele interacțiuni între medicamente și recomandările privind schemele de tratament pentru dasabuvir administrat în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicamente metabolizate de către CYP3A4

Pentru detalii, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (vezi și Tabelul 2).

Medicamente transportate de către clasa OATP

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pentru detalii cu privire la substraturile OATP1B1, OATP1B3 și OATP2B1 (vezi și Tabelul 2).

Medicamente transportate de către BCRP

In vivo, dasabuvir este un inhibitor al BCRP. Administrarea dasabuvir în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale BCRP poate crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor acestui transportor, cu posibilitatea de a necesita ajustarea dozei/monitorizare clinică. Astfel de medicamente includ sulfasalazină, imatinib și o parte dintre statine (vezi Tabelul 2). Vezi și Tabelul 2 pentru informații specifice despre rosuvastatină, care a fost evaluată într-un studiu de interacțiune medicamentoasă.

Medicamente transportate de către Pgp în intestin

Deși dasabuvir este un inhibitor al P-gp *in vitro*, nu au fost observate modificări semnificative ale expunerii la substratul P-gp - digoxină, atunci când este administrat concomitent cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Nu poate fi exclus faptul că expunerea sistemică la dabigatran etexilat este crescută de către dasabuvir, din cauza inhibării P-gp în intestin.

Medicamente metabolizate prin glucuronoconjugare

In-vivo, dasabuvir este un inhibitor al UGT1A1. Administrarea concomitentă a dasabuvir cu medicamente care sunt metabolizate în principal de către UGT1A1 poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor tipuri de medicamente; se recomandă monitorizare clinică de rutină pentru medicamente cu indice terapeutic îngust (de exemplu, levotiroxină). Vezi și Tabelul 2 pentru informații specifice despre raltegravir și buprenorfină, care au fost evaluate în studii de interacțiune medicamentoasă. *In vitro*, s-a observat, de asemenea, că dasabuvir inhibă UGT1A4, 1A6 și UGT2B7 intestinal la concentrații relevante *in vivo*.

Medicamente metabolizate de către CYP2C19

Administrarea dasabuvir în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir poate duce la scăderi ale expunerilor la medicamente metabolizate de CYP2C19 (de exemplu, lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoină), fapt ce poate necesita ajustarea dozei/monitorizare clinică. Substraturile CYP2C19 evaluate în studii de interacțiune medicamentoasă includ omeprazolul și escitalopramul (Tabelul 2).

Medicamente metabolizate de către CYP2C9

Dasabuvir administrat în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir nu a influențat expunerile la substratul CYP2C9, warfarină. Pentru alte substraturi CYP2C9 (AINS (de exemplu, ibuprofen), medicamente antidiabetice (de exemplu, glicemipiridă, glipizidă) nu se așteaptă să fie necesară ajustarea dozelor.

Medicamente metabolizate de către CYP2D6 sau CYP1A2

Dasabuvir administrat în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir nu a influențat expunerile la substratul CYP2D6/CYP1A2, duloxetină. În cazul administrării concomitente au scăzut expunerile la ciclobenzaprină, un substrat CYP1A2. În cazul administrării concomitente cu alte substraturi

CYP1A2, poate fi necesară monitorizare clinică și ajustarea dozei (de exemplu, ciprofloxacina, ciclobenzaprina, teofilina și cafeina). Pentru substraturi CYP2D6 (de exemplu, desipramina, metoprololul și dextrometorfanul) nu este de așteptat necesitatea ajustării dozelor.

Medicamente excretate pe cale renală prin intermediul proteinelor de transport

Dasabuvir, *in vivo*, nu inhibă transportorul de anioni organici (OAT1), așa cum arată lipsa de interacțiune cu tenofovir (substrat OAT1). Studiile *in vitro* arată că dasabuvir nu este un inhibitor al transportorilor de cationi organici (OCT2), transportorilor de anioni organici (OAT3) sau al mai multor medicamente și proteine de extruzie a toxinelor (MATE1 și MATE2K) la concentrații plasmatiche semnificative clinic.

Prin urmare, nu se așteaptă ca dasabuvir să influențeze efectul medicamentelor excretate în principal pe cale renală, prin intermediul acestor transportori (vezi punctul 5.2).

Possibilitatea ca alte medicamente să influențeze farmacocinetica dasabuvirului

Medicamente care inhibă CYP2C8

Administrarea concomitentă a dasabuvir cu medicamente care inhibă CYP2C8 (de exemplu, teriflunomidă, deferasirox) poate să crească concentrațiile plasmatiche ale dasabuvir. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP2C8 cu dasabuvir este contraindicată (vezi pct. 4.3 și Tabelul 2).

Inductori enzimatici

În cazul administrării concomitente de dasabuvir cu medicamente care sunt inductori enzimatici moderați sau puternici se așteaptă scăderea concentrațiilor plasmatiche ale dasabuvir și reducerea efectului terapeutic. Inductorii enzimatici contraindicați sunt menționați la punctul 4.3 și în Tabelul 2.

Dasabuvir, *in vitro*, este un substrat al P-gp și BCRP și metabolitul său principal M1 este un substrat al OCT1. Nu se așteaptă ca inhibarea P-gp și BCRP să determine creșteri relevante clinic ale expunerii la dasabuvir (Tabel 2).

Metabolitul M1 al dasabuvir a fost cuantificat în toate studiile de interacțiune medicamentoasă. Modificările expunerii la metabolit au fost, în general, în concordanță cu modificările expunerii la dasabuvir, cu excepția studiilor cu inhibitorul CYP2C8, gemfibrozil, caz în care expunerea la metabolit a scăzut cu până la 95% și a studiilor cu inductorul CYP3A, carbamazepină, caz în care expunerea la metabolit a scăzut cu doar până la 39%.

Pacienți în tratament cu antagoniști ai vitaminei K

Deoarece funcția hepatică se poate modifica în timpul tratamentului cu dasabuvir administrat cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se recomandă o monitorizare atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR).

Studii privind interacțiunea medicamentoasă

Recomandări privind administrarea concomitentă a asocierii dasabuvir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu un număr de medicamente sunt menționate în Tabelul 2.

Dacă pacientul utilizează deja un medicament/medicamente sau începe tratamentul cu un medicament în timpul administrării asocierii dasabuvir și a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pentru care există risc de interacțiune medicamentoasă, trebuie luată în calcul ajustarea dozei medicamentului administrat, respectiv a medicamentelor administrate concomitent sau monitorizarea clinică adecvată (Tabel 2).

Dacă ajustările dozelor de medicamente administrate concomitent se fac din cauza tratamentului concomitent cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dozele trebuie reajustate după ce administrarea Exviera și a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a fost încheiată.

Tabelul 2 prezintă efectul Raportului mediilor obținute prin metoda celor mai mici pătrate (90% interval de încredere) asupra concentrațiilor plasmatice ale dasabuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și a medicamentelor administrate concomitent.

Direcția săgeții indică direcția de modificare a expunerilor (C_{max} și ASC) la paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir și medicamentul administrat concomitent ($\uparrow$ = creștere mai mare de 20%, $\downarrow$ = scădere mai mare de 20%, $\leftrightarrow$ = nicio modificare sau modificare mai mică de 20%).

Aceasta nu este o listă exclusivă. Dasabuvir este administrat în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Pentru interacțiuni ale ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.

Tabel 2. Interacțiuni între asocierea dasabuvir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și alte medicamente

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C_{max}	ASC	C_{min}	Comentarii clinice
AMINOSALICILAȚI						
Sulfasalazină Mecanism: Inhibarea BCRP de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: $\uparrow$ sulfasalazină				Este necesară prudență atunci când sulfasalazina se administrează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARITMICE						
Digoxină 0,5 mg doză unică Mecanism: Inhibarea P-gp de către dasabuvir, paritaprevir, și ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	$\leftrightarrow$ digoxină $\leftrightarrow$ dasabuvir $\leftrightarrow$ ombitasvir $\leftrightarrow$ paritaprevir	1,15 (1,04-1,27) 0,99 (0,92-1,07) 1,03 (0,97-1,10) 0,92 (0,80-1,06)	1,16 (1,09-1,23) 0,97 (0,91-1,02) 1,00 (0,98-1,03) 0,94 (0,81-1,08)	1,01 (0,97-1,05) 0,99 (0,92-1,07) 0,99 (0,96-1,02) 0,92 (0,82-1,02)	Deși pentru digoxină nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă monitorizarea corespunzătoare a concentrațiilor plasmatice de digoxină.
ANTIBIOTICE (ADMINISTRARE SISTEMICĂ)						
Sulfametoxazol, trimetoprim 800/160 mg de două ori pe zi	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	$\uparrow$ Sulfametoxazol, $\uparrow$ trimetoprim $\uparrow$ dasabuvir	1,21 (1,15-1,28) 1,17 (1,12-1,22) 1,15 (1,02-1,31)	1,17 (1,14-1,20) 1,22 (1,18-1,26) 1,33 (1,23-1,44)	1,15 (1,10-1,20) 1,25 (1,19-1,31) NA	Nu este necesară ajustarea dozei pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Mecanism: creștere a concentrației plasmatice a dasabuvir, posibil prin inhibarea CYP2C8 de către trimetoprim		↔ 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	
MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE						
Apalutamidă Enzalutamidă Mitotan Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către apalutamidă, enzalutamidă sau mitotan.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Imatinib Mecanism: Inhibarea BCRP de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ imatinib				Se recomandă monitorizare clinică și doze mai mici de imatinib.
ANTICOAGULANTE						
Warfarină 5 mg doză unică și alți antagoniști ai vitaminei K	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ R-warfarină	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Deși nu se așteaptă nicio schimbare a farmacocineticii warfarinei, se recomandă monitorizarea atentă a INR pentru toți antagoniștii vitaminei K. Acest lucru este necesar ținând cont de modificările funcției hepatice din timpul tratamentului cu dasabuvir +
		↔ S-warfarină	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)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTLIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
						ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Dabigatran etexilat Mecanism: Inhibarea P-gp intestinal de către paritaprevir și ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ dabigatran etexilat				dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pot crește concentrațiile plasmatice ale dabigatran etexilat. A se utiliza cu precauție.
ANTICONVULSIVANTE						
Carbamazepină 200 mg o dată pe zi, ulterior 200 mg de două ori pe zi Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către carbamazepină.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ carbamazepină	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
		↓ carbamazepină 10, 11-epoxid	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 Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către fenobarbital.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Fenitoină Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către fenitoină.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
S-mefenitoină Mecanism: Inducerea CYP2C19 de	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ S- mefenitoină				Pentru s-mefenitoină este posibil să fie necesare monitorizare clinică și ajustarea dozelor.

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
către ritonavir.						
ANTIDEPRESIVE						
Escitalopram 10 mg doză unică	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	↔ es-citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei pentru escitalopram.
		↑ S-Desmetil 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)	
Duloxetină 60 mg doză unică	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	↓ duloxetină	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei pentru duloxetină.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIFUNGICE						
Ketoconazol 400 mg o dată pe zi Mecanism: Inhibarea CYP3A4/P-gp de către ketoconazol și paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	↑ ketoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
ANTIHIPERLIPEMIANTE						
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi Mecanism: creșterea expunerii la dasabuvir este	dasabuvir + paritaprevir /ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
determinată de inhibarea CYP2C8 iar creșterea expunerii la paritaprevir este posibil să fie determinată de inhibarea OATP1B1 de către gemfibrozil.						
ANTIMICOBACTERIENE						
Rifampicină Mecanism: Inducerea CYP3A4/CYP2C8 de către rifampicină.	dasabuvir + paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTIHIPERGLICEMIANTE CU ADMINISTRARE ORALĂ DE TIP BIGUANIDE						
Metformin 500 mg doză unică	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de metformin atunci când se administrează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU						
Amlodipină 5 mg doză unică Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ amlodipină	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	A se reduce doza de amlodipină cu 50% și a se monitoriza pacienții pentru semne clinice.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
CONTRACEPTIVE						
Etinilestradiol/ norgestimat 0,035/0,25 mg o dată pe zi	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ etinilestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Contraceptivele orale care conțin etinilestradiol sunt contraindicate (vezi pct. 4.3).
Metaboliți ai norgestimatului						

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Mecanism: este posibil să fie determinat de inhibarea UGT de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor-elgestromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Noretindronă (comprimat doar cu progestin) 0,35 mg o dată pe zi	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ noretindronă	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru noretindronă sau dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
DIURETICE						
Furosemid 20 mg doză unică Mecanism: este posibil să fie determinat de inhibarea UGT1A1 de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	--	Monitorizarea pacienților pentru semne clinice; poate fi necesară o scădere a dozei de furosemid cu până la 50%. Nu este necesară ajustarea dozei pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
MEDICAMENTE ANTIVIRALE HVC						
Sofosbuvir 400 mg o dată pe zi Mecanism: inhibarea BCRP și P-gp de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir / ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir atunci când se administrează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
MEDICAMENTE DIN PLANTE						
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către sunătoare.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTIVIRALE HIV: INHIBITORI DE PROTEAZĂ						
Pentru un comentariu general privind tratamentul pacienților cu infecție concomitentă cu HIV, inclusiv o discuție asupra diferitelor tratamente antiretrovirale care pot fi utilizate, vă rugăm să consultați punctul 4.4 (tratamentul pacienților cu infecție concomitentă cu HIV) și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Atazanavir 300 mg o dată pe zi (administrat în același timp)	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Doza recomandată de atazanavir este de 300 mg, fără utilizare de ritonavir, în asociere cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea OATP de către atazanavir.		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	Atazanavir trebuie administrat în același timp cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Doza de ritonavir prezentă în combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir va acționa ca potențator farmacocinetic pentru atazanavir. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Asocierea atazanavir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir duce la creșteri ale bilirubinemiei, în special atunci când ribavirina este parte din tratamentul pentru hepatita C, vezi punctele 4.4 și 4.8.
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi (administrat seara)	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea OATP1B1/B3 și CYP3A de către		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
atazanavir și inhibarea CYP3A de către doza suplimentară de ritonavir.						
Darunavir 800 mg o dată pe zi (administrat în același timp) Mecanism: Necunoscut	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Doza recomandată de darunavir este de 800 mg o dată pe zi, fără utilizare de ritonavir, atunci când este administrat în același timp cu asocierea ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (doza de ritonavir prezentă în combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir va acționa ca potențator farmacocinetic pentru darunavir). Acest tratament poate fi folosit în absența rezistenței extensive la IP (cum este lipsa mutațiilor asociate rezistenței (RAMs) asociate cu darunavir), vezi și punctul 4.4. Nu se recomandă asocierea darunavir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir la pacienții cu rezistență extensivă la IP.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru asocierea dasabuvir +
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
600/100 mg de două ori pe zi Mecanism: Necunoscut	paritaprevir /ritonavir	↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi (administrat seara) Mecanism: Necunoscut	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir /ritonavir 400/100 mg, de două ori pe zi ¹ Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir este posibil fie determinată de inhibarea CYP3A/transportorilor de eflux de către lopinavir și dozele mai mari de ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Este contraindicată administrarea de lopinavir/ritonavir în doză de 400/100 mg de două ori pe zi sau în doză 800/200 mg o dată pe zi concomitent cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir din cauza creșterii expunerilor la paritaprevir (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
ANTIVIRALE HIV: INHIBITORII DE REVERS TRANSCRIPTAZA NON-NUCLEOZIDICI						
Rilpivirină ² 25 mg o dată pe zi administrat	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	↑ rilpivirină	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Administrarea concomitentă a dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu rilpivirină o dată pe
		↔ 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)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
diminețată cu alimente Mecanism: inhibarea CYP3A de către ritonavir.		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	zi trebuie luată în considerare doar la pacienții fără prelungire a intervalului QT cunoscută și care nu utilizează concomitent alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT. Dacă se utilizează asocierea, trebuie efectuată monitorizarea repetată a ECG, vezi punctul 4.4. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Efavirenz/emtricitabină /fumarat de tenofovir disoproxil600/300/200 mg o dată pe zi Mecanism: este posibil să fie determinat de inducerea enzimatică de către efavirenz.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Administrarea concomitentă cu tratamente care conțin efavirenz (inductor enzimatic) și asocierea paritaprevir/ritonavir + dasabuvir a avut ca rezultat creșteri ale valorilor serice ale TGP și prin urmare, întreruperea prematură a studiului.				Este contraindicată administrarea concomitentă cu tratamente care conțin efavirenz (vezi pct. 4.3).
Nevirapină etravirină	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
ANTIVIRALE HIV: INHIBITOR AL TRANSFERULUI CATENAR AL INTEGRAZEI						
Dolutegravir 50 mg o dată pe zi Mecanism: posibil din cauza inhibării UGT1A1 de către paritaprevir, dasabuvir și ombitasvir și a inhibării CYP3A4 de către ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nu este necesară ajustarea dozei de dolutegravir atunci când se administrează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi Mecanism: inhibarea UGT1A1 de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru raltegravir sau dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
În timpul administrării concomitente, nu a fost observată nicio modificare relevantă clinic a expunerilor la dasabuvir, paritaprevir și ombitasvir (bazate pe compararea cu datele din antecedente).						
ANTIVIRALE HIV: INHIBITORII NUCLEOZIDICI						
Abacavir/ lamivudină 600/300 mg o dată pe zi	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de abacavir sau lamivudină atunci când se administrează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↓ lamivudină	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
	dasabuvir + ombitasvir/	↔ emtricitabină	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nu este necesară ajustarea dozelor

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Emtricitabină /tenofovir 200 mg o dată pe zi/ 300 mg o dată pe zi	paritaprevir /ritonavir	↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	pentru emtricitabină/tenofovir și dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
INHIBITOR DE REDUCTAZĂ HMG CoA						
Rosuvastatină 5 mg o dată pe zi Mecanism: inhibarea OATP de către paritaprevir și inhibarea BCRP de către dasabuvir, paritaprevir și ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ rosuvastatină	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Doza maximă zilnică de rosuvastatină trebuie să fie de 5 mg (vezi punctul 4.4). Nu este necesară ajustarea dozelor pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
	↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		
Pravastatină 10 mg o dată pe zi Mecanism: inhibarea OATP1B1 de către paritaprevir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ pravastatină	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Reducerea dozei de pravastatină cu 50%. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatină Mecanism: Inhibarea OATP1B/BCRP de către paritaprevir. Pitavastatină Mecanism: Inhibarea OATP1B de	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ fluvastatină ↑ pitavastatină ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu fluvastatină și pitavastatină (vezi pct 4.4). Pe durata tratamentului este recomandată întreruperea temporară a

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
către paritaprevir						administrării de fluvastatină sau pitavastatină . În cazul în care este necesară terapia cu statine în timpul perioadei de tratament asociat, este posibilă ajustarea dozelor, cu trecere la o doză mai mică de pravastatină sau rosuvastatină. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
IMUNOSUPRESOARE						
Ciclosporină 30 mg o dată pe zi, doză unică ³ Mecanism: efectul asupra ciclosporinei este determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir, iar creșterea expunerii la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea OATP/BCR P/P-gp de către ciclosporină.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ ciclosporină	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	La inițierea administrării concomitente cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se va administra o cincime din doza zilnică totală de ciclosporină o dată pe zi împreună cu combinația ombitasvir /paritaprevir/ritonavir. Se vor monitoriza concentrațiile plasmatiche de ciclosporină și se va ajusta doza și/sau frecvența administrării dozei, în funcție de caz. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↓ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Everolimus 0,75 mg doză unică Mecanism: efectul asupra everolimus este determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,12 (24,5-30,1)	16,10 (14,5- 17,9) ⁴	Nu se recomandă administrarea concomitentă de dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu everolimus din cauza creșterii semnificative a expunerii la everolimus, a cărei doză nu se poate ajusta corespunzător folosind concentrațiile de doze disponibile.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Sirolimus 0,5 mg doză unică ⁵ Mecanism: efectul asupra everolimus este	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ Sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de sirolimus cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu excepția cazului în care beneficiile
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.						depășesc riscurile (vezi pct. 4.4). În cazul în care sirolimus se utilizează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se administrează sirolimus 0,2 mg de două ori pe săptămână (interval de 3 sau 4 zile, în aceleași două zile, în fiecare săptămână). Trebuie să se monitorizeze concentrațiile sanguine ale sirolimus la interval de 4 până la 7 zile, până când 3 valori minime consecutive arată concentrații plasmatice stabile de sirolimus. Doza și/sau frecvența administrării dozei de sirolimus trebuie ajustată în funcție de necesități. La 5 zile după terminarea tratamentului cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, trebuie reluate doza și frecvența administrării dozei de sirolimus de dinainte de inițierea tratamentului cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, concomitent cu monitorizarea de

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
						rutină a concentrațiilor sanguine ale sirolimus.
Tacrolimus 2 mg doză unică ⁷ Mecanism: Efectul asupra tacrolimusului este determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de tacrolimus cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4). Dacă tacrolimus se utilizează concomitent cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, tacrolimus nu trebuie administrat
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
						în ziua în care se începe tratamentul cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Începând cu ziua de după inițierea tratamentului cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, administrarea de tacrolimus se re-începe cu o doză mai mică, în funcție de concentrația plasmatică a tacrolimus. Doza recomandată de tacrolimus este de 0,5 mg, la interval de 7 zile. Trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică totală de tacrolimus la inițierea și pe parcursul administrării concomitente cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și doza și/sau frecvența de administrare trebuie să fie ajustate în funcție de necesități. După terminarea tratamentului cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, trebuie recomandate doza adecvată și frecvența administrării dozei de tacrolimus prin evaluarea concentrațiilor

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
						plasmatică de tacrolimus.
CHELATORI DE FIER						
Deferasirox	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ dasabuvir				Deferasirox poate crește expunerile la dasabuvir și trebuie utilizat cu precauție.
MEDICAMENTE PENTRU SCLEROZĂ MULTIPLĂ						
Teriflunomidă	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ dasabuvir				Teriflunomida poate crește expunerile la dasabuvir și trebuie utilizat cu precauție.
OPIOIDE						
Metadonă 20-120 mg o dată pe zi ⁸	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ R- Metadonă	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru metadonă și dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S- Metadonă	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir și dasabuvir (conform comparării studiilor încrucișate)				
Buprenorfină /naloxonă 4-24 mg/1-6 mg o dată pe zi ⁸	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ buprenorfină	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru buprenorfină/naloxonă și dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ norbuprenorfină	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	
		↑ naloxonă	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir și dasabuvir (conform comparării studiilor încrucișate)				
Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir și inhibarea UGT de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.						
RELAXANTE MUSCULARE						
	dasabuvir + ombitasvir/	↓ Carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de carisoprodol; se

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Carisoprodol 250 mg doză unică Mecanism: inducerea CYP2C19 de către ritonavir	paritaprevir /ritonavir	↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	crește doza, dacă este indicat din punct de vedere clinic
		↔ 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)	
Ciclobenzaprină 5 mg doză unică Mecanism: posibil scădere a concentrației plasmatice de ciclobenzaprină din cauza inducerii CYP1A2 de către ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ ciclobenzaprină	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de ciclobenzaprină; se crește doza dacă este indicat din punct de vedere clinic
		↔ 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)	
ANALGEZICE NARCOTICE						
Paracetamol (administrat sub formă de combinație fixă hidrocodonă/ paracetamol) 300 mg doză unică	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ Paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei atunci când paracetamol se administrează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hidrocodonă (administrat sub formă de combinație fixă hidrocodonă/ paracetamol) 5 mg doză unică Mecanism: inhibarea CYP3A4 de	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ hidrocodonă	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Trebuie luate în considerare o scădere a dozei de hidrocodonă cu 50% și/sau monitorizare clinică atunci când se administrează concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Modificările pentru dasabuvir și ombitasvir, paritaprevir sunt aceleași cu cele pentru paracetamol menționate mai sus.				

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
către ritonavir						
INHIBITORI DE POMPĂ DE PROTONI						
Omeprazol 40 mg o dată pe zi Mecanism: Inhibarea CYP2C19 de către ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ omeprazol ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0,62 (0,48-0,80) 1,13 (1,03-1,25) 1,02 (0,95-1,09) 1,19 (1,04-1,36)	0,62 (0,51-0,75) 1,08 (0,98-1,20) 1,05 (0,98-1,12) 1,18 (1,03-1,37)	NA 1,05 (0,93-1,19) 1,04 (0,98-1,11) 0,92 (0,76-1,12)	Dacă este indicat din punct de vedere clinic, se vor utiliza doze mai mari de omeprazol. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Esomeprazol Lansoprazol Mecanism: Inducerea CYP2C19 de către ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Dacă este indicat din punct de vedere clinic, pot fi necesare doze mai mari de esomeprazol/lansoprazol.
SEDATIVE/HIPNOTICE						
Zolpidem 5 mg doză unică	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ zolpidem ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,94 (0,76-1,16) 0,93 (0,84-1,03) 1,07 (1,00-1,15) 0,63 (0,46-0,86)	0,95 (0,74-1,23) 0,95 (0,84-1,08) 1,03 (1,00-1,07) 0,68 (0,55-0,85)	NA 0,92 (0,83-1,01) 1,04 (1,00-1,08) 1,23 (1,10-1,38)	Nu este necesară ajustarea dozei de zolpidem. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Diazepam 2 mg doză unică Mecanism: inducerea CYP2C19 de către ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓diazepam ↓ nordiazepam ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,18 (1,07-1,30) 1,10 (1,03-1,19) 1,05 (0,98-1,13) 1,00 (0,93-1,08) 0,95 (0,77-1,18)	0,78 (0,73-0,82) 0,56 (0,45-0,70) 1,01 (0,94-1,08) 0,98 (0,93-1,03) 0,91 (0,78-1,07)	NA NA 1,05 (0,98-1,12) 0,93 (0,88-0,98) 0,92 (0,82-1,03)	Nu este necesară ajustarea dozei de diazepam; se crește doza dacă este indicat din punct de vedere clinic

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Alprazolam 0,5 mg doză unică Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,09 (1,03-1,15) 0,93 (0,83-1,04) 0,98 (0,93-1,04) 0,91 (0,64-1,31)	1,34 (1,15-1,55) 0,98 (0,87-1,11) 1,00 (0,96-1,04) 0,96 (0,73-1,27)	 1,00 (0,87-1,15) 0,98 (0,93-1,04) 1,12 (1,02-1,23)	Se recomandă monitorizarea clinică a pacienților. În funcție de răspunsul clinic, se poate lua în calcul o scădere a dozei de alprazolam. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
HORMONI TIROIDIENI						
Levotiroxină Mecanism: Inhibarea UGT1A1 de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ levotiroxină				Pot fi necesare monitorizare clinică și ajustarea dozei de levotiroxină.
1. De asemenea, combinația lopinavir/ritonavir în doză de 800 mg /200 mg utilizată o dată pe zi (administrată seara) a fost utilizată concomitent cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Efectul asupra C_{max} și ASC ale medicamentelor antivirale cu acțiune directă (Direct Acting Antiviral, DAAs) și lopinavirului a fost similar cu cel observat atunci când combinația lopinavir/ritonavir utilizată de două ori pe zi în doză de 400 mg/100 mg a fost administrată concomitent cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 2. În studiul clinic, rilpivirina a fost administrată și în prezența alimentelor, seara și la 4 ore după masă împreună cu asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Efectul asupra expunerii la rilpivirina a fost similar cu cel observat atunci când rilpivirina a fost administrată cu asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dimineața, cu alimente. 3. Doza de 100 mg ciclosporină a fost administrată singură și doza de ciclosporină 30 mg a fost administrată concomitent cu asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Raporturile dozei normalizate de ciclosporină sunt prezentate pentru interacțiunea cu asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 4. C₁₂= concentrația plasmatică la 12 ore după o doză unică de everolimus. 5. Doza de 2 mg sirolimus a fost administrată singură, doza de 0,5 mg a fost administrată concomitent cu dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Raporturile dozei normalizate de sirolimus sunt prezentate pentru interacțiunea cu asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 6. C₂₄= concentrația plasmatică la 24 ore după o doză unică de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus. 7. Doza de 2 mg tacrolimus a fost administrată singură și doza de tacrolimus 2 mg a fost administrată concomitent cu asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Raporturile dozei normalizate						

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
de tacrolimus sunt prezentate pentru interacțiunea cu asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
8. Parametri normalizați în funcție de doză raportați pentru metadonă, buprenorfină și naloxonă.						
Notă: dozele utilizate pentru asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir au fost: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, o dată pe zi și dasabuvir 400 mg de două ori pe zi sau 250 mg de două ori pe zi. Expunerile la dasabuvir obținute cu prin administrarea formei farmaceutice care conține 400 mg și prin administrarea formei farmaceutice comprimat care conține 250 mg sunt similare. Asocierea dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a fost administrată în doze repetate în toate studiile de interacțiune medicamentoasă, cu excepția studiilor de interacțiune medicamentoasă cu carbamazepină, gemfibrozil, ketoconazol și sulfametoxazol/trimetoprim.						

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunea medicamentoasă au fost realizate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă /contracepția la bărbați și femei

Trebuie să se acorde atenție deosebită pentru a se evita apariția sarcinii la pacientele sau la partenerile pacienților atunci când dasabuvir este administrat concomitent cu ribavirină. Au fost demonstrate efecte teratogene și/sau embriocide semnificative la toate speciile de animale expuse la ribavirină; prin urmare, ribavirina este contraindicată la gravide sau la partenerii femeilor gravide. Pentru informații suplimentare, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

Paciente: femeile aflate la vârstă fertilă nu trebuie să utilizeze ribavirină decât dacă folosesc o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu ribavirină și timp de 4 luni după tratament.

Pacienți și partenerii acestora: atât pacienții de sex masculin cât și partenerii lor aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu ribavirină și timp de 7 luni după tratament.

Etinilestradiolul este contraindicat în asociere cu dasabuvir (vezi pct. 4.3). A se vedea informațiile suplimentare privind contraceptivele hormonale specifice la punctele 4.3 și 4.4.

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea dasabuvir la gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte, în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca și măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării dasabuvir în timpul sarcinii.

Dacă ribavirina este administrată concomitent cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se aplică contraindicațiile privind folosirea ribavirinei în timpul sarcinii (vezi și Rezumatul Caracteristicilor produsului la ribavirină).

Alăptarea

Nu se știe dacă dasabuvir și metaboliții acestuia se excretă în lapte la om. Datele farmacocinetice disponibile la animale au indicat trecerea dasabuvirului și a metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3). Din

cauza posibilității apariției la sugari a reacțiilor adverse legate de medicament, trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului cu dasabuvir, luând în calcul importanța terapiei pentru mamă. De asemenea, pentru pacientele care utilizează concomitent ribavirină se vor lua în considerare informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul dasabuvirului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte nocive asupra fertilității (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dasabuvir nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu asocierea dasabuvir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și concomitent cu ribavirină s-a raportat oboseală (vezi punctul 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La subiecții care au utilizat asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (la peste 20% dintre subiecți) au fost oboseala și greața. Procentul subiecților care au întrerupt permanent tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,2% (5/2044) și 4,8% (99/2044) dintre subiecți s-a redus doza de ribavirină din cauza reacțiilor adverse.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Rezumatul privind siguranța se bazează pe datele obținute din studiile clinice de fază 2 și 3 la subiecți care au utilizat dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină.

În schemele de tratament care includ asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, majoritatea reacțiilor adverse prezentate în tabelul 3 au fost de gradul 1 ca severitate.

Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare în funcție de clasa de sisteme și organe și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$).

Tabel 3. Reacții adverse identificate pentru asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără administrare concomitentă de ribavirină sau asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și administrare concomitentă de ribavirină.

Frecvență	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ribavirină* N = 2044	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		
Frecvente	Anemie	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
Frecvență necunoscută	Reacții anafilactice	Reacții anafilactice
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		
Mai puțin frecvente	Deshidratare	
<i>Tulburări psihice</i>		
Foarte frecvente	Insomnie	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>		
Foarte frecvente	Greață, Diaree	
Frecvente	Vărsături	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Mai puțin frecvente	Decompensare hepatică și insuficiență hepatică	Decompensare hepatică și insuficiență hepatică
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Foarte frecvente	Prurit	
Frecvente		Prurit
Rare	Angioedem	Angioedem
<i>Tulburări generale, legate de administrare și condițiile la locul de administrare:</i>		
Foarte frecvente	Astenie	
	Oboseală	

*Setul de date include toți subiecții infectați cu virus genotip 1 din studiile de Fază 2 și 3, inclusiv subiecții cu ciroză. Notă: Pentru modificări ale parametrilor de laborator vezi tabelul 4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Comparativ cu subiecții fără ciroză, la subiecții cu ciroză compensată a existat o valoare crescută a hiperbilirubinemiei indirecte atunci când ribavirina era inclusă în schema de tratament.

Modificări ale parametrilor de laborator

Modificări ale parametrilor de laborator selectați sunt descrise în tabelul 4. O listare pe două coloane este oferită pentru a simplifica prezentarea; nu trebuie realizate comparații directe între studii care diferă ca protocol.

Tabel 4. Modificări ale parametrilor de laborator selecțai cauzate de tratament

Parametrii de laborator	SAPPHIRE I și II	PEARL II, III și IV	TURQUOISE II (subiecții cu ciroză)
	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirină 12 săptămâni N = 770 n (%)	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 săptămâni N = 509 n (%)	darabuvir și ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirină 12 sau 24 săptămâni N = 380 n (%)
TGP			
>5-20 × LSN* (Gradul 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × LSN (Gradul 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobină			
<100-80 g/L (Gradul 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/L (Gradul 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/L (Gradul 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Bilirubină totală			
>3-10 × LSN (Gradul 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × LSN (Gradul 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*LSN: Limită superioară a valorilor normale			

Creșteri ale valorilor serice ale TGP

Într-o analiză cumulată a studiilor clinice cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu și fără administrare concomitentă de ribavirină, 1% dintre subiecți au avut după inițierea tratamentului, valori serice ale TGP mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN). Pentru că incidența acestor creșteri a fost de 26% la femeile care au utilizat concomitent medicamente care conțin etinilestradiol, administrarea concomitentă a acestor medicamente cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir este contraindicată. Nu a fost observată nicio creștere a incidenței creșterii valorilor serice ale TGP în cazul administrării concomitente cu alte tipuri de estrogeni utilizați sistemic în mod uzual pentru tratamentul de substituție hormonală (de exemplu, estradiol și estrogeni conjugați). Creșterile valorilor serice ale TGP au fost de obicei asimptomatice, au survenit în general în timpul primelor 4 săptămâni de tratament (timpul mediu 20 zile, interval 8-57 zile) și majoritatea s-au corectat odată cu continuarea terapiei. Doi pacienți au întrerupt tratamentul cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir din cauza valorilor serice crescute ale TGP, incluzând o pacientă tratată concomitent cu etinilestradiol. Trei pacienți au întrerupt tratamentul cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pentru una până la șapte zile, incluzând o pacientă tratată concomitent cu etinilestradiol. Majoritatea creșterilor valorilor serice ale TGP au fost tranzitorii și evaluate ca fiind asociate cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. În general, creșterile valorilor serice ale TGP nu au fost asociate cu creșteri ale bilirubinemiei. Ciroza nu a fost un factor de risc pentru valorile serice crescute ale TGP (vezi punctul 4.4).

Creșteri ale bilirubinemiei

Au fost observate creșteri tranzitorii ale concentrației plasmatice a bilirubinei (predominant pentru bilirubina indirectă) la subiecții care au utilizat asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină, asociate cu inhibarea transportorilor de bilirubină OATP1B1/1B3 de către paritaprevir și cu hemoliza indusă de ribavirină. Creșterile bilirubinemiei au survenit după inițierea tratamentului, atingând nivelul maxim în Săptămâna 1 a studiului și s-au corectat, pe parcursul continuării terapiei. Creșterile bilirubinemiei nu au fost asociate cu creșteri ale

valorilor serice ale aminotransferazei. Frecvența cu care au apărut creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale bilirubinei indirecte a fost mai mică la subiecții care nu au utilizat ribavirină.

Pacienți cu transplant hepatic

Profilul general de siguranță la pacienții cu transplant hepatic, infectați cu VHC, cărora li s-a administrat dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină (în plus față de medicamentele imunosupresoare deja administrate) a fost similar cu cel observat la subiecții tratați cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină în studiile clinice de fază 3, deși unele reacții adverse au apărut cu o frecvență mai mare. 10 subiecți (29,4%) au avut cel puțin o valoare a hemoglobinei mai mică de 10 g/dl, după momentul inițial. La 10 din 34 subiecți (29,4%) a fost modificată doza de ribavirină din cauza scăderii valorilor hemoglobinei și 2,9% (1/34) au întrerupt utilizarea ribavirinei. Modificarea dozei de ribavirină nu a avut impact asupra procentelor RVS. La 5 subiecți a fost necesară administrarea de eritropoietină, iar la toți pacienții s-a inițiat tratamentul cu ribavirină cu o doză inițială de 1000 mg până la 1200 mg administrată zilnic. La niciun subiect nu s-a efectuat transfuzie de sânge.

Pacienți cu infecție concomitentă cu HIV/VHC

Profilul general de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1 a fost similar cu cel observat la subiecții infectați numai cu VHC. Creșteri tranzitorii ale bilirubinemiei totale $>3 \times \text{LSVN}$ (predominant pentru bilirubina indirectă) au apărut la 17 subiecți (27,0%); 15 dintre acești subiecți au utilizat concomitent atazanavir. Niciunul dintre subiecții cu hiperbilirubinemie nu a avut creșteri concomitente ale valorilor serice ale aminotransferazei.

Subiecți infectați cu GT1, cu sau fără ciroză cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST)

La 68 de subiecți cu infecție cu genotipul 1, cu sau fără ciroză, care aveau insuficiență renală severă sau BRST, s-a evaluat tratamentul cu dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără ribavirină (vezi pct. 5.1). Profilul general de siguranță la subiecții cu insuficiență renală severă a fost similar cu cel observat în studiile anterioare de fază 3 efectuate la subiecții fără insuficiență renală severă, cu excepția faptului că un procent mai mare de subiecți au necesitat intervenție terapeutică din cauza scăderilor valorilor hemoglobinei serice induse de administrarea de ribavirină. Valoarea medie a hemoglobinei inițiale a fost de 12,1 g/dl, iar scăderea medie a valorii hemoglobinei, la sfârșitul tratamentului, la subiecții tratați cu RBV a fost de 1,2 g/dl. Treizeci și nouă dintre cei 50 de subiecți cărora li s-a administrat ribavirină au necesitat întreruperea terapiei cu ribavirină, iar 11 dintre aceștia au fost tratați și cu eritropoietină. Patru subiecți au prezentat o valoare serică a hemoglobinei $<8 \text{ g/dl}$. La doi subiecți s-a administrat o transfuzie de sânge. La cei 18 subiecți infectați cu GT1b, la care nu s-a administrat ribavirină, nu s-au observat cazuri de anemie ca reacții adverse. De asemenea, la 18 pacienți infectați cu GT1a- și GT4 s-a evaluat tratamentul cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără dasabuvir, fără ribavirină; la acești subiecți nu s-au observat cazuri de anemie ca reacții adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța dasabuvir la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză unică de dasabuvir documentată administrată la voluntari sănătoși a fost de 2 g. Nu au fost observate reacții adverse legate de medicamentul de studiu sau modificări semnificative clinic ale parametrilor de laborator. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor sau efectelor adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru administrare sistemică, antivirale cu acțiune directă, cod ATC: J05AP09

Mecanism de acțiune

Dasabuvir este un inhibitor non-nucleozidic al polimerazei ARN dependentă de ARN a VHC codificată de către gena NS5B, care este esențială pentru replicarea genomului viral.

Administrarea dasabuvir în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combină trei medicamente antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme distincte de acțiune și profiluri de rezistență care nu se suprapun, pentru a viza VHC în mai multe etape din ciclul de viață viral. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului al combinației ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pentru proprietățile lui farmacologice.

Activitatea în culturi de celule și studii biochimice

Valoarea CE_{50} a dasabuvir împotriva tulpinilor VHC cu genotip 1a-H77 și 1b-Con1 în analizele pe culturi de celule ale repliconului VHC a fost de 7,7 și respectiv 1,8 nM. Activitatea dasabuvir asupra repliconului a fost atenuată de 12 până la 13 ori mai mult în prezența a 40% plasmă umană. La pacienții netratați anterior, CE_{50} medie a dasabuvir împotriva repliconilor care conțin NS5B dintr-o listă de virusuri genotipuri 1a și 1b izolate în cadrul analizei pe culturi de celule ale repliconului VHC a fost de 0,77 nM (intervalul 0,4 la 2,1 nM; n=11) și respectiv 0,46 nM (intervalul 0,2 la 2 nM; n=10). În analizele biochimice, dasabuvir a inhibat o listă de polimeraze ale genotipurilor 1a și 1b cu o valoare medie a CI_{50} de 4,2 nM (interval 2,2 la 10,7 nM; n=7).

Metabolitul M1 al dasabuvir a avut valori CE_{50} de 39 și 8 nM împotriva tulpinilor VHC cu genotip 1a-H77 și respectiv 1b-Con1 în analizele pe culturi de celule ale repliconului VHC și activitatea metabolitului M1 a fost atenuată de 3 până la 4 ori în prezența a 40% plasmă umană. Dasabuvir a prezentat activitate redusă în studiile biochimice împotriva polimerazelor NS5B de la genotipurile 2a, 2b, 3a și 4a (valorile CI_{50} variind de la 900 nM până la >20 μ M).

Rezistența

În culturi de celule

Rezistența la dasabuvir dată de varianta NS5B, selectată în culturile de celule sau identificată în studiile clinice de Fază 2b și 3 a fost caracterizată din punct de vedere fenotipic în repliconurile genotipurilor 1a sau 1b adecvate.

În genotipul 1a, substituțiile C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R și Y561H în NS5B VHC au redus susceptibilitatea la dasabuvir. În repliconul genotipului 1a, activitatea dasabuvir a fost redusă de 21 până la 32 ori prin substituțiile M414T, S556G sau Y561H; de 152 până la 261 ori prin

substituțiile A553T, G554S sau S556R; și de 1472 și 976 ori prin substituțiile C316Y și respectiv Y448H. G558R și D559G/N au fost observate ca și substituții cauzate de tratament, dar activitatea dasabuvir împotriva acestor variante nu a putut fi evaluată din cauza capacității slabe de replicare. În genotipul 1b, substituțiile C316N, C316Y, M414T, Y448H și S556G în proteina NS5B a VHC au redus susceptibilitatea la dasabuvir. Activitatea dasabuvir a fost redusă de 5 și 11 ori prin substituțiile C316N și respectiv S556G; de 46 ori prin substituția M414T sau Y448H; și de 1569 ori prin substituțiile C316Y în repliconul genotipului 1b. Dasabuvir și-a păstrat întreaga activitate împotriva repliconilor care conțin substituții S282T la nivelul situsului de legătură nucleozidică, M423T din situsul subdomeniului topologic corespunzător „părții de jos a degetului mare” (lower thumb site) și P495A/S, P496S sau V499A în situsul subdomeniului topologic corespunzător „părții de sus a degetului mare” (upper thumb site).

Efectul substituțiilor VHC/polimorfismelor la momentul inițial asupra răspunsului la tratament

În studii clinice de Fază 2b și 3, a fost realizată o analiză cumulată a subiecților cu infecție cu VHC genotip 1 tratați cu dasabuvir, ombitasvir și paritaprevir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină pentru a evalua asocierea între substituțiile/polimorfismele la momentul inițial ale NS3/4A, NS5A sau NS5B și rezultatul tratamentului în aceste regimuri recomandate.

În această analiză, la mai mult de 500 probe genotip 1a la momentul inițial, s-au observat cel mai frecvent variante asociate cu rezistența la M28V (7,4%) în NS5A și S556G (2,9%) în NS5B. Q80K, deși un polimorfism cu o prevalență mare în NS3 (41,2% dintre probe), oferă o rezistență minimală la paritaprevir. La momentul inițial, variantele asociate cu rezistența la pozițiile aminoacizilor R155 și D168 în NS3 au fost observate rar (mai puțin de 1%). La mai mult de 200 probe genotip 1b la momentul inițial din această analiză, cele mai frecvent variante asociate cu rezistența au fost Y93H (7,5%) în NS5A, și C316N (17,0%) și S556G (15%) în NS5B. Date fiind ratele de eșec virologic scăzute observate la tratamentele recomandate pentru subiecții infectați cu VHC genotip 1a și 1b, prezența variantelor inițiale pare că ar avea un impact mic asupra probabilității de a atinge RVS.

În studiile clinice

În studii clinice de Fază 2b și 3, dintre cei 2510 subiecți infectați cu VHC genotip 1, care au utilizat tratamente care conțineau dasabuvir, ombitasvir și paritaprevir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină (pentru 8, 12 sau 24 de săptămâni), un total de 74 de subiecți (3%) au prezentat eșec virologic (în principal recidivă după terminarea tratamentului). Variantele, cauzate de tratament și prevalența lor la aceste populații cu eșec virologic sunt prezentate în Tabelul 5. La 67 subiecți infectați cu genotipul 1a, variantele NS3 au fost observate la 50 de subiecți, variantele NS5A au fost observate la 46 de subiecți, variantele NS5B au fost observate la 37 de subiecți și variantele cauzate de tratament au fost observate la 30 de subiecți la toate cele 3 medicamente vizate. La cei 7 subiecți infectați cu genotip 1b, variantele cauzate de tratament au fost observate în NS3 la 4 subiecți, în NS5A la 2 subiecți și la un subiect atât în NS3 cât și în NS5A. Niciun subiect infectat cu genotip 1b nu a prezentat variante cauzate de tratament la toate cele 3 medicamente vizate.

Tabelul 5. Substituțiile aminoacizilor determinate de tratament în analiza cumulată a studiilor clinice de Fază 2b și Fază 3 efectuate cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de RBV (N=2510).

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

a. Observată la cel puțin 2 subiecți din același subtip.

b. N=66 pentru ținta NS5B.

c. Substituțiile au fost observate în combinație cu substituțiile emergente la NS3, pozițiile R155 sau D168.

d. Observate în combinație la subiecții infectați cu genotip 1.

e. Observate în combinație la 6% (4/67) dintre subiecți.

Notă: Următoarele variante au fost selectate în culturi de celule, dar nu au fost cauzate de tratament:

Variantele NS3 A156T în genotipul 1a și R155Q și D168H în genotipul 1b; Variantele NS5A Y93C/H în genotipul 1a și L31F/V sau Y93H în combinație cu L28M, L31F/V sau P58S în genotipul 1b; și variantele NS5B Y448H în genotipul 1a și M414T și Y448H în genotipul 1b.

Persistența substituțiilor asociate cu rezistența

În studii de Fază 2b, a fost evaluată, la subiecți infectați cu genotip 1a, persistența substituțiilor aminoacizilor asociate cu rezistența la dasabuvir, ombitasvir și paritaprevir în NS5B, NS5A și respectiv NS3. Variantele cauzate de tratamentul cu dasabuvir, M414T, G554S, S556G, G558R sau D559G/N în NS5B au fost observate la 34 subiecți. Variantele cauzate de tratamentul cu ombitasvir M28T, M28V sau Q30R în NS5A au fost observate la 32 subiecți. Variantele cauzate de tratamentul cu paritaprevir, V36A/M, R155K sau D168V, au fost observate în NS3 la 47 subiecți.

Variantele NS3 V36A/M și R155K și variantele NS5B M414T și S556G au rămas detectabile în săptămâna 48 după tratament, în timp ce varianta NS3 D168V și toate celelalte variante NS5B nu au fost observate în săptămâna 48 după tratament. Toate variantele cauzate de tratament la NS5A au rămas detectabile în săptămâna 48 după tratament. Din cauza ratelor crescute RVS la genotipul 1b, tendințele persistenței variantelor cauzate de tratament la acest genotip nu au putut fi stabilite.

Absența detectării unui virus care conține o substituție asociată cu rezistența nu indică faptul că virusul rezistent nu mai este prezent la valori semnificative clinic. Nu se cunoaște impactul clinic pe termen lung al apariției sau persistenței virusului care conține substituțiile asociate cu rezistența la asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir în cursul tratamentelor viitoare.

Rezistența încrucișată

Se așteaptă rezistența încrucișată la inhibitorii NS5A, inhibitorii de protează NS3/4A și inhibitorii NS5B non-nucleozidici în funcție de clasă. Nu a fost studiat impactul utilizării anterioare a tratamentului cu dasabuvir, ombitasvir sau paritaprevir asupra eficacității altor inhibitori NS5A, inhibitorilor de protează NS3/4A sau inhibitorilor NS5B.

Eficacitate și siguranță clinică

A fost evaluată eficacitatea și siguranța dasabuvir în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără tratament concomitent cu ribavirină în opt studii clinice de Fază 3, incluzând două studii exclusiv pentru subiecții cu ciroză compensată (Child-Pugh A), la peste 2360 de subiecți care aveau infecție cu hepatita C cronică cu genotip 1, așa cum este prezentat în Tabelul 6.

Tabel 6. Studii de Fază 3, multicentrice, globale, realizate cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină (RBV).

Studiu	Număr de subiecți tratați	Genotipul VHC (GT)	Rezumatul protocolului studiului
Pacienți fără tratament anterior, fără ciroză			
SAPPHIRE I	631	GT1	Brațul A: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Brațul A: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Brațul A: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (deschis)	166	GT1b	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 săptămâni)
Subiecți cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină, fără ciroză			
SAPPHIRE II	394	GT1	Brațul A: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: Placebo
PEARL II (deschis)	179	GT1b	Brațul A: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Subiecți fără tratament anterior și cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină, cu ciroză compensată			
TURQUOISE II (deschis)	380	GT1	Brațul A: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 săptămâni) Brațul B: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 săptămâni)

TURQUOISE III (deschis)	60	GT1b	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 săptămâni)
-------------------------------	----	------	---

În toate cele opt studii, doza de dasabuvir a fost de 250 mg de două ori pe zi și doza ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a fost de 25 mg/150 mg/100 mg o dată pe zi. Pentru subiecții care au utilizat concomitent ribavirină, doza de ribavirină a fost de 1000 mg pe zi la subiecții cu o greutate mai mică de 75 kg sau de 1200 mg pe zi la subiecții cu greutate mai mare de 75 kg sau cel puțin 75 kg.

În studiile de Fază 3, răspunsul virologic susținut (RVS) a fost criteriul de evaluare principal analizat, pentru a determina rata de vindecare a infecției cu VHC și a fost definit ca fiind ARN VHC necuantificabil sau nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului (RVS12). Durata tratamentului a fost stabilită în fiecare studiu și nu a fost ghidată de valorile ARN VHC ale subiecților (niciun algoritm ghidat de răspuns). Valorile plasmatice ale ARN VHC au fost măsurate în timpul studiilor clinice folosind testul VHC COBAS TaqMan (versiunea 2.0) pentru folosirea Sistemului High Pure (cu excepția studiului GARNET, în care s-a utilizat testul VHC COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan versiunea 2.0). Testul pentru sistemul High Pure a avut o limită mai mică de cuantificare (LLOQ) de 25 UI pe ml iar testul AmpliPrep a avut LLOQ de 15 UI pe ml.

Studii clinice la adulții fără tratament anterior

SAPPHIRE-I – genotip 1, fără tratament anterior, fără ciroză

Descriere: randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat cu placebo
Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu ribavirină în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=631) a fost de 52 ani (interval: de la 18 la 70); 54,5% au fost bărbați; 5,4% aparțineau rasei negre; 15,2% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 79,1% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 15,4% au avut fibroză portală (F2) și 8,7% au avut fibroză în punte (F3); 67,7% au avut infecție VHC cu genotip 1a; 32,3% au avut infecție VHC cu genotip 1b.

Tabel 7. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1, fără tratament anterior, în studiul SAPPHIRE-I

Rezultatul tratamentului	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV timp de 12 săptămâni		
	n/N	%	ÎI 95%
RVS12 general	456/473	96,4	94,7; 98,1
Genotipul 1a VHC	308/322	95,7	93,4; 97,9
Genotipul 1b VHC	148/151	98,0	95,8; 100,0
Rezultatul pentru subiecți fără RVS12			
EV în timpul tratamentului ^a	1/473	0,2	
Recădere	7/463	1,5	
Altele ^b	9/473	1,9	

a. ARN VHC confirmat ≥ 25 UI/ml, după ARN VHC < 25 UI/ml în timpul tratamentului, creștere confirmată de $1 \log_{10}$ UI/ml a ARN VHC de la limita inferioară sau ARN VHC persistent ≥ 25 UI/ml cu cel puțin 6 săptămâni de tratament.

b. Altele, include întreruperea tratamentului precoce nu din cauza eșecului virologic și lipsa valorii ARN VHC în intervalul RVS12.

Niciun subiect cu infecție VHC genotip 1b nu a avut eșec virologic în timpul tratamentului și un subiect cu infecție VHC genotip 1a a avut recădere.

PEARL-III – genotip 1b, fără tratament anterior, fără ciroză

Descriere: randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat de tratament
Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără ribavirină sau cu ribavirină în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=419) a fost de 50 ani (interval: de la 19 la 70); 45,8% au fost bărbați; 4,8% aparțineau rasei negre; 9,3% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 73,3% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/mL; 20,3% au avut fibroză portală (F2) și 10,0% au avut fibroză în puncte (F3).

Tabel 8. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1b fără tratament anterior în studiul PEARL III

Rezultatul tratamentului	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir timp de 12 săptămâni					
	Cu RBV			Fără RBV		
	n/N	%	ÎI 95%	n/N	%	ÎI 95%
RVS12 general	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Rezultatul pentru subiecți fără RVS12						
EV în timpul tratamentului	1/210	0,5		0/209	0	
Recădere	0/210	0		0/209	0	
Altele	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV– genotip 1a, fără tratament anterior, fără ciroză

Descriere: randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat de tratament
Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără ribavirină sau cu ribavirină în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=305) a fost de 54 ani (interval: de la 19 la 70); 65,2% au fost bărbați; 11,8% aparțineau rasei negre; 20,7% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 86,6% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/mL; 18,4% au avut fibroză portală (F2) și 17,7% au avut fibroză în puncte (F3).

Tabel 9. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1a, fără tratament anterior în studiul PEARL IV

Rezultatul tratamentului	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir timp de 12 săptămâni					
	Cu RBV			Fără RBV		
	n/N	%	95% ÎI	n/N	%	ÎI 95%
RVS12 general	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Rezultatul pentru subiecți fără RVS12						
EV în timpul tratamentului	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recădere	1/98	1,0		10/194	5,2	
Altele	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – Genotip 1b, fără tratament anterior, fără ciroză.

Descriere: deschis, un braț, multicentric global

Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, timp de 8 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=166) a fost de 53 ani (interval: de la 22 ani la 82 ani); 56,6% au fost femei; 3,0% aparțineau rasei asiatice; 0,6% aparțineau rasei negre; 7,2% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 6000000 UI pe ml; 9% au avut fibroză avansată (F3) și 98,2% au avut infecție cu VHC genotip 1b (câte un subiect a avut infecție cu genotip 1a, 1d și 6).

Tabel 10. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1b, fără tratament anterior, fără ciroză

	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir timp de 8 săptămâni n/N (%)
RVS ₁₂	160/163 (98,2)
Î 95% ^a	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Calculat utilizând o aproximare normală la distribuția binomială

b. 1 pacient a întrerupt tratamentul din cauza non-complianței

c. Recădere la 2/15 pacienți (confirmată de valori ale ARN VHC ≥ 15 UI/ml după tratament, înainte sau în timpul ferestrei RVS12, la subiecții cu valori ale ARN VHC < 15 UI/ml la ultima evaluare, care au urmat tratament de cel puțin 51 zile).

Studii clinice la adulții tratați anterior cu peginterferon+ribavirină

SAPPHIRE-II– genotip 1, cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, fără ciroză

Descriere: randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat cu placebo

Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu ribavirină în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=394) a fost de 54 ani (interval: de la 19 la 71); 49,0% au fost subiecții fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV; 21,8% au fost subiecți cu răspuns parțial la terapia cu pegIFN/RBV și 29,2% au fost subiecți care au avut anterior recăderi după tratamentul cu pegIFN/RBV, 57,6% au fost bărbați; 8,1% aparțineau rasei negre; 20,6% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 87,1% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 17,8% au avut fibroză portală (F2) și 14,5% au avut fibroză în puncte (F3); 58,4% au avut infecție cu VHC cu genotip 1a; 41,4% au avut infecție cu VHC cu genotip 1b.

Tabel 11. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1 cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină în studiul SAPPHERE-II

Rezultatul tratamentului	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV timp de 12 săptămâni		
	n/N	%	95% ÎI
RVS12 general	286/297	96,3	94,1; 98,4
VHC genotip 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Subiect cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
VHC genotip 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Subiect cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Rezultatul pentru subiecți fără RVS12			
EV în timpul tratamentului	0/297	0	
Recădere	7/293	2,4	
Altele	4/297	1,3	

Niciun subiect cu infecție VHC genotip 1b nu a avut eșec virologic pe parcursul tratamentului și 2 subiecți cu infecție VHC genotip 1b au prezentat recădere.

PEARL-II – genotip 1b, cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, fără ciroză

Descriere: randomizat, multicentric global, deschis, controlat de tratament
 Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără ribavirină sau cu ribavirină în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=179) a fost de 57 ani (interval: de la 26 la 70); 35,2% au fost subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV; 28,5% au fost subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV și 36,3% au fost subiecți ce au avut anterior recăderi după terapia cu pegIFN/RBV; 54,2% au fost bărbați; 3,9% aparțineau rasei negre; 12,8% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 87,7% au prezentat valori inițiale HCV ARN de cel puțin 800000 IU/ml; 17,9% au avut fibroză portală (F2) și 14,0% au avut fibroză în puncte (F3).

Tabel 12. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1b, cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină în studiul PEARL II

Rezultatul tratamentului	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir timp de 12 săptămâni					
	Cu RBV			Fără RBV		
	n/N	%	ÎI 95%	n/N	%	ÎI 95%
RVS12 general	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0

Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Subiecți cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0

Rezultatul pentru subiecți fără RVS12

EV în timpul tratamentului	0/88	0	0/91	0
Recădere	0/88	0	0/91	0
Altele	2/88	2,3	0/91	0

Studiul clinic la subiecții cu ciroză compensată

TURQUOISE-II– subiecți fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, cu ciroză compensată

Descriere: randomizat, multicentric global, deschis
 Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu ribavirină în funcție de greutate timp de 12 sau 24 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=380) a fost de 58 ani (interval: de la 21 la 71); 42, 1% au fost subiecți fără tratament anterior, 36,1% au fost subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV; 8,2% au fost subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV, 13,7% au fost subiecți ce au avut anterior recăderi după terapia cu pegIFN/RBV, 70,3% au fost bărbați; 3,2% aparțineau rasei negre; 14,7% au avut numărul de trombocite mai mic de $90 \times 10^9/l$; 49,7% au avut valoarea albuminemiciei sub 40 g/l; 86,1% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 IU/ml; 24,7% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 68,7% au avut infecție cu VHC genotip 1a; 31,3% au avut infecție cu VHC genotip 1b.

Tabel 13. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1, cu ciroză compensată, care nu au fost tratați anterior sau au fost tratați anterior cu pegIFN/RBV.

Rezultatul tratamentului	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV					
	12 săptămâni			24 săptămâni		
	n/N	%	II ^a	n/N	%	II ^a
RVS12 general	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
VHC genotip 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Fără tratament anterior	59/64	92,2		53/56	94,6	
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Subiecți cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
VHC genotip 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Fără tratament anterior	22/22	100		18/18	100	
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Subiecți cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Rezultatul pentru subiecți fără RVS12						
EV în timpul tratamentului	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recădere	12/203	5,9		1/164	0,6	
Altele	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. intervalele de încredere de 97,5% sunt folosite pentru criteriile principale de evaluare a eficacității analizate (procentul RVS12 general); intervalele de încredere de 95% sunt folosite pentru criteriile adiționale de evaluare a eficacității (procentele RVS12 la subiecți infectați cu VHC genotip 1a și 1b).

Valorile procentuale de recădere la subiecții infectați cu genotip 1a cu ciroză, în funcție de valorile analizelor de laborator la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14. TURQUOISE-II: valorile procentuale de recădere, în funcție de valorile analizelor de laborator după 12 sau 24 săptămâni de tratament comparativ cu momentul inițial, la subiecții infectați cu genotip 1a și ciroză compensată

	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV Brațul 12 săptămâni	dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV Brațul 24 săptămâni
Număr de respondenți la sfârșitul tratamentului	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocite $\geq 90 \times 10^9/l$ și albumină ≥ 35 g/l înainte de tratament		
Da (pentru toți cei trei parametri menționați mai sus)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nu (pentru oricare dintre parametrii menționați mai sus)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfa fetoproteină serică		

La subiecții cu toate cele trei valori ale analizelor de laborator favorabile la momentul inițial (AFP < 20 ng/ml, trombocite $\geq 90 \times 10^9/l$ și albumină ≥ 35 g/l), valorile procentuale de recădere au fost similare la subiecții tratați timp de 12 sau 24 săptămâni.

TURQUOISE-III: subiecți fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN + RBV, cu ciroză compensată

Descriere: multicentric global, deschis

Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără ribavirină timp de 12 săptămâni

60 pacienți au fost randomizați și tratați, 60/60 (100%) au atins RVS 12. Caracteristicile principale sunt prezentate mai jos.

Tabel 15. Principalele caracteristici demografice în studiul TURQUOISE-III

Caracteristici	N = 60
Vârstă în ani, mediană (interval)	60,5 (26-78)
Sex masculin, n (%)	37 (61)
Istoricul tratamentului HVC:	
Fără tratament anterior, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Albuminemie la momentul inițial, valoare mediană g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Număr trombocite la momentul inițial, valoare mediană ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Analize cumulate din studii clinice

Durabilitatea răspunsului

În total, 660 de subiecți din studiile clinice de Fază 2 și 3 au avut rezultate ARN VHC atât pentru criteriul RVS12 cât și pentru criteriul RVS24. Printre acești subiecți, valoarea predictivă pozitivă a RVS12 față de RVS24 a fost de 99,8%.

Analize cumulate privind eficacitatea

În studiile clinice de Fază 3, 1075 subiecți (inclusiv 181 cu ciroză compensată) au utilizat tratamentul recomandat (vezi pct. 4.2) Tabelul 16 indică procentele RVS pentru acești subiecți.

La subiecții care au utilizat tratamentul recomandat, în general, 97% au atins RVS (dintre aceștia 181 subiecți cu ciroză compensată au atins RVS 97%), în timp ce 0,5% au prezentat rebound viral și 1,2% au avut recădere după tratament.

Tabel 16. Procentele RVS12 pentru tratamentele recomandate în funcție de populația de pacienți

	VHC genotip 1b dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		VHC genotip 1a dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV	
	Fără ciroză	Cu ciroză compensată	Fără ciroză	Cu ciroză compensată
	12 săptămâni	12 săptămâni	12 săptămâni	24 săptămâni
Durata tratamentului				
Fără tratament anterior	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Cu tratament anterior cu pegIFN+ RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Recădere anterioară	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Răspuns parțial anterior	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Fără răspuns anterior	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Alte tipuri de eșec la pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

⁺ Alte tipuri de eșec la pegIFN/RBV includ lipsă a răspunsului fără a fi bine documentată, recădere/creștere sau alt eșec la pegIFN.

Impactul ajustării dozei de ribavirină asupra probabilității RVS

În studiile clinice de Fază 3, 91,5% dintre subiecți nu au necesitat ajustări ale dozei de ribavirină în timpul tratamentului. La 8,5% dintre subiecții la care s-a ajustat doza de ribavirină în timpul tratamentului, procentul RVS (98,5%) a fost comparabil cu cel al subiecților la care s-a menținut doza inițială de ribavirină pe durata tratamentului.

TURQUOISE-I: subiecți fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN + RBV cu VHC GT1 sau GT4/infecție concomitentă cu HIV-1, fără ciroză sau cu ciroză compensată

Descriere: randomizat, multicentric global, deschis
Tratament: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir administrat concomitent, cu sau fără ribavirină în funcție de greutate timp de 12 sau 24 săptămâni

Vezi pct. 4.2 pentru recomandările privind doza la pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV-1. Subiecții au urmat tratament antiretroviral stabil pentru infecția cu HIV-1 care a inclus atazanavir sau raltegravir potențat de ritonavir, dolutegravir (numai Partea 2), sau darunavir (numai Partea 1b și Partea 2 GT4), administrat concomitent cu tenofovir împreună cu emtricitabină sau lamivudină. Partea 1 a studiului conține o cohortă pilot de Fază 2, compusă din 2 părți, Partea 1a (63 de subiecți) și Partea 1b (22 de subiecți). Partea 2 conține o cohortă de Faza 3 incluzând 233 de subiecți.

În Partea 1a, toți subiecții au primit dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu ribavirină timp de 12 sau 24 de săptămâni. Vârsta mediană a subiecților tratați (N = 63) a fost de 51 ani (interval: de la 31 la 69); 24% aparțineau rasei negre; 19% au avut ciroză compensată; 67% nu au urmat tratament anterior pentru infecția cu VHC; 33% au prezentat eșec la tratamentul anterior cu pegIFN/RBV; 89% au fost infectați cu VHC genotip 1a.

În Partea 1b, toți subiecții au utilizat dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu ribavirină timp de 12 săptămâni. Subiecții tratați (N = 22) au avut o vârstă mediană de 54 de ani (interval: 34-68); 41% aparțineau rasei negre; 14% au avut ciroză compensată; 86% nu au fost tratați anterior pentru HVC; 14% au avut anterior eșec la tratamentul cu pegIFN/RBV; 68% aveau infecție cu VHC genotipul 1a.

În Partea 2, subiecții cu VHC GT1 au utilizat dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni. Subiecții cu HCV GT4 au utilizat ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni. Subiecții tratați (N = 233) au avut o vârstă mediană de 49 de ani (interval: 26 până la 69); 10% aparțineau rasei negre; 12% aveau ciroză compensată; 66% au fost fără tratament anterior; 32% au avut anterior eșec la tratamentul cu pegIFN/RBV; 2% au avut anterior eșec la tratamentul cu sofosbuvir.

Tabelul 17 prezintă analiza inițială a RVS12 privind eficacitatea, efectuată la subiecți cu infecție concomitentă VHC GT1/HIV-1 care au utilizat tratamentul recomandat în Partea 2 a studiului TURQUOISE-I.

Tabelul 17. Analiza inițială RVS12 pentru Partea 2, subiecți cu infecție concomitentă VHC GT1/HIV-1 în studiul TURQUOISE-I

dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni N = 200 ^a	
Obiectiv final	
RVS12, n/N (%) [95% II]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Rezultat pentru subiecții care nu au atins RVS12	
Eșec virologic în timpul tratamentului	1
Recădere după tratament	1
Altele ^b	4

a. Include toți subiecții HVC GT1 din Partea 2, cu excepția subiecților din brațul G care nu au utilizat tratamentul recomandat.

b. Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse, pierduți la evaluările ulterioare sau subiecți care s-au retras și subiecți cu reapariția infecției.

Analizele privind eficacitatea efectuate în alte părți ale studiului au demonstrat procente ale RVS12 la fel de mari. În Partea 1a, RVS12 s-a atins la 29/31 (93,5%) subiecți din brațul cu durată de 12 săptămâni (95% II: 79,3% - 98,2%) și la 29/32 (90,6%) subiecți din brațul cu durată de 24 săptămâni (95% II: 75,8% - 96,8%). În brațul cu durată de 12 săptămâni a existat o recădere și un eșec virologic în timpul tratamentului în brațul cu durată de 24 săptămâni. În Partea 1b, RVS12 s-a atins la 22/22

(100%) subiecți (95% Î: 85,1%, 100%). În Partea 2, RVS 12 a fost obținut la 27/28 (96,4%) subiecți cu infecție concomitentă VHC GT4/HIV-1 (95% Î: 82,3%, 99,4%) fără eșecuri virologice.

Procentele RVS12 la pacienții cu infecție concomitentă cu HCV/HIV-1 au fost prin urmare în concordanță cu procentele RVS12 din studiile clinice de Fază 3 efectuate la subiecți infectați doar cu VHC.

CORAL-I: pacienți fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN + RBV, infectați cu GT 1 sau GT4, la cel puțin 3 luni după transplant hepatic sau la 12 luni după transplant renal

Descriere: randomizat, multicentric global, deschis
Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără RBV (în doze stabilite de către investigator) timp de 12 sau 24 săptămâni pentru infecția cu GT1 și GT4.

Subiecții cu transplant hepatic, fără ciroză și cu infecție GT1 au primit dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără RBV, timp de 12-24 săptămâni. Subiecții cu transplant hepatic cu ciroză au primit dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV (GT1a timp de 24 săptămâni [n=4], GT1b timp de 12 săptămâni [n=2]). Subiecții cu transplant renal și fără ciroză au primit tratament timp de 12 săptămâni (cu RBV pentru GT1a [n=9], fără RBV pentru GT1b [n=3]). Subiecții cu transplant hepatic și infecție cu GT4 au primit ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV (fără ciroză timp de 12 săptămâni [n=2] și cu ciroză timp de 24 săptămâni [n=1]). Doza de ribavirină a fost stabilită individual și a fost la aprecierea investigatorului, majoritatea subiecților utilizând ca doză inițială doze de la 600 până la 800 mg și majoritatea subiecților utilizând doze de la 600 până la 800 mg pe zi la sfârșitul tratamentului.

Au fost tratați în total 129 subiecți, 84 cu GT1a, 41 cu GT1b, 1 cu alte subtipuri GT1, 3 cu GT4. Per total, 61% aveau fibroză stadiul F0-F1, F2 26%, F3 9% și F4 4%. 61% au primit tratament anterior pentru HVC înainte de transplant. Ca medicamente imunosupresive, majoritatea subiecților au luat tacrolimus (81%), restul luând ciclosporină.

Dintre toți subiecții GT1 care erau după transplant hepatic, 111/114 (97,4%) au atins RVS12; cu 2 recăderi post-tratament și cu 1 caz de reapariție a viremiei în timpul tratamentului. Dintre subiecții GT1 care erau după transplant renal, 9/12 (75%) au atins RVS12; cu toate acestea, nu au existat eșecuri virologice. Toți cei 3 subiecți (100%) cu infecție GT4 care erau după transplant hepatic au obținut RVS12.

Studii clinice la pacienți cu tratament cronic substitutiv al dependenței de opioide

Într-un studiu de Fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț, 38 de pacienți care nu au utilizat tratament anterior sau care au utilizat anterior tratament cu pegIFN/RBV, fără ciroză, infectați cu VHC genotipul 1, care utilizau doze stabile de metadonă (N=19) sau buprenorfină cu sau fără naloxonă (N=19) au utilizat timp de 12 săptămâni asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină. Vârsta mediană a subiecților tratați a fost de 51 ani (interval: de la 26 la 64); 65,8% au fost bărbați și 5,3% aparțineau rasei negre. Majoritatea (86,8%) a prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml și majoritatea (84,2%) a avut infecție cu genotipul 1a; 15,8% au avut fibroză portală (F2) și 5,3% au avut fibroză în puncte (F3); și 94,7% nu au utilizat tratament anterior pentru VHC.

În general, 37 din 38 subiecți (97,4%) au obținut RVS12. Niciun subiect nu a avut recădere sau eșec virologic în timpul tratamentului.

Studiul RUBY-I: pacienți cu sau fără ciroză, fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN + RBV care aveau insuficiență renală severă sau erau în stadiul terminal al bolii renale (BRST)

Descriere: multicentric, deschis
Tratament: dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără RBV timp de 12 sau 24 săptămâni

În categoria insuficiența renală gravă sau BRST a fost inclusă BRC stadiul 4 definită ca având RFG $<30\text{--}15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau BRC stadiul 5 definită ca având RFG $<15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau dacă a fost necesară hemodializa. Subiecții tratați (N=68) aveau vârsta mediană de 58 ani (interval: 32-77 ani); 83,8% au fost bărbați; 58,8% aparțineau rasei negre; 75,0% aveau genotipul IL28B non-CC; 75,0% erau în stadiul 5 al BRC și la 69,1% s-a efectuat hemodializă.

Șaizeci și patru din 68 (94,1%) subiecți au atins RVS12. Un subiect a avut recădere în Săptămâna 4 după-tratament, 2 subiecți au întrerupt prematur studiul și la 1 subiect au lipsit datele RVS12.

A se vedea și pct. 4.8 pentru date privind informațiile de siguranță pentru studiul RUBY-I.

Într-un alt studiu deschis, de fază 3b, în care s-a evaluat timp de 12 săptămâni tratamentul cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără dasabuvir și fără RBV la pacienți fără ciroză, infectați cu genotipul GT1a, netratați anterior și pacienți infectați cu genotipul GT4 cu BRC stadiul 4 sau 5 (Ruby II), procentul RVS12 a fost de 94,4% (17/18), niciun subiect nu a avut eșec sau recădere virologică la tratament.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu asocierea dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir la unul sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hepatitei C cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale tratamentului cu dasabuvir în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la subiecți cu hepatită cronică C. Tabelul 18 prezintă media $C_{\max}$ și ASC determinate de administrarea dasabuvir 250 mg de două ori pe zi în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg o dată pe zi, după utilizarea de doze repetate, împreună cu alimente, la voluntari sănătoși.

Tabelul 18. Media geometrică $C_{\max}$, ASC pentru administrarea asocierii dasabuvir 250 mg de două ori pe zi și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 250 mg/150mg/100mg o dată pe zi, în de doze repetate, împreună cu alimente, la voluntari sănătoși.

	$C_{\max}$ (ng/ml) (CV%)	ASC (ng*oră/ml) (CV%)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

Absorbție

Dasabuvir a fost absorbit după administrarea orală cu o medie $T_{\max}$ de aproximativ 4 până la 5 ore. Expunerile la dasabuvir au crescut proporțional cu doza și acumularea este minimă. Farmacocinetica la starea de echilibru pentru dasabuvir, atunci când este administrat în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir este atinsă după aproximativ 12 zile de tratament.

Efecte ale alimentelor

Dasabuvir trebuie administrat cu alimente. Toate studiile clinice cu dasabuvir au fost realizate în condiții de utilizare după administrarea de alimente.

Alimentele au crescut expunerea (ASC) la dasabuvir cu până la 30%, comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Creșterea expunerii a fost similară indiferent de tipul de alimente (de exemplu: conținut mare de grăsimi față de conținut moderat de grăsimi) sau de conținutul caloric (aproximativ 600 kcal față de aproximativ 1000 kcal). Pentru a facilita la maxim absorbția, dasabuvir trebuie administrat cu alimente, indiferent de conținutul de grăsimi sau de calorii.

Distribuție

Dasabuvir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice nu a fost modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. La om, raportul între concentrația din sânge și concentrația plasmatică variază de la 0,5 până la 0,7 indicând că dasabuvir a fost distribuit preferențial în compartimentul plasmatic al sângelui total. Dasabuvir s-a legat de proteinele plasmatice umane în proporție mai mare de 99,5%, și metabolitul principal M1 al dasabuvirului, în proporție de 94,5%, la un interval de concentrații plasmatice de 0,05 până la 5 µg/ml. La starea de echilibru, raportul expunerilor la M1, față de dasabuvir, este de aproximativ 0,6. Luând în considerare legarea de proteine și activitatea *in vitro* a M1 asupra VHC genotip 1, contribuția sa la eficacitate se așteaptă să fie similară cu cea a dasabuvir. În plus, M1 este substrat al clasei transportorilor de absorbție hepatici, OATP și al OCT1 și astfel, concentrația hepatocitelor și, prin aceasta, contribuția la eficacitate, poate fi mai mare decât a dasabuvir.

Metabolizare

Dasabuvir este metabolizat predominant de către CYP2C8 și într-o măsură mai mică de CYP3A. La om, după administrarea unei doze dasabuvir marcat cu ¹⁴C de 400 mg, dasabuvir nemodificat a fost componenta majoră (aproximativ 60%) din radioactivitatea legată de medicament în plasmă. Au fost identificați în plasmă șapte metaboliți. Cel mai frecvent metabolit plasmatic a fost M1, care a reprezentat 21% din radioactivitatea (ASC) legată de medicament în circulație după administrarea unei doze unice; acesta se formează prin metabolizare oxidativă, în principal de către CYP2C8.

Eliminare

După administrarea dozei de dasabuvir în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, timpul mediu de înjumătățire plasmatică al dasabuvir a fost de aproximativ 6 ore. După administrarea unei doze dasabuvir marcat cu ¹⁴C de 400 mg, aproximativ 94% din radioactivitate a fost regăsită în materiile fecale, cu radioactivitate limitată în urină (aproximativ 2%). În materiile fecale, dasabuvir nemodificat a reprezentat 26,2% și M1 31,5% din doza totală. M1 este eliminat în principal prin excreție biliară directă, cu contribuția glucurononjugării mediate de UGT și în mică măsură a metabolismului oxidativ.

Dasabuvir, *in vivo*, nu inhibă transportorul de anioni organici (OAT1) și se așteaptă să nu inhibe nici transportorii de cationi organici (OCT2), transportorii de anioni organici (OAT3) sau proteinele de extruzie a toxinelor și a mai multor medicamente (MATE1 și MATE2K) la concentrații relevante clinice; prin urmare, dasabuvir nu influențează transportul medicamentelor de către aceste proteine.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

În baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice de Fază 3, o creștere sau o scădere de 10 ani față de vârsta de 54 ani (vârsta mediană în studiile de Fază 3) ar conduce la o

schimbare <10% în expunerile la dasabuvir. Nu există date privind farmacocinetica pentru pacienții cu vârsta >75 ani.

Sexul sau greutatea pacienților

În baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice de Fază 3, subiecții de sex feminin au prezentat expuneri la dasabuvir mai mari cu aproximativ 14 până la 30%, comparativ cu subiecții de sex masculin. O modificare de 10 kg în greutate față de 76 kg (greutatea mediană în studiile de Fază 3) poate duce la o schimbare <10% a expunerilor la dasabuvir.

Rasă sau etnie

În baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice de Fază 3, subiecții de rasă asiatică au avut expuneri la dasabuvir mai mari cu 29% până la 39% comparativ cu subiecții care nu erau de rasă asiatică.

Insuficiență renală

Farmacocinetica combinației de ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg și ritonavir 100 mg, administrată în asociere cu dasabuvir 400 mg a fost evaluată la subiecți cu insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} : 60 până la 89 ml/min), moderată (Cl_{Cr} : 30 până la 59 ml/min) și severă (Cl_{Cr} : 15 până la 29 ml/min), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, valorile medii ale ASC pentru dasabuvir au fost mai mari cu 21%, 37% și respectiv 50%. Valorile ASC pentru metabolitul M1 al dasabuvirului au fost mai mici cu 6%, 10% și respectiv 13%.

Modificările în expunerile la dasabuvir la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă nu sunt considerate semnificative clinic. De asemenea, există date limitate provenite de la pacienții cu boală renală în stadiul terminal, care nu indică modificări semnificative clinic ale expunerii la acest grup de pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei de dasabuvir pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu boală renală în stadiul terminal care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica combinației ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg și ritonavir 100 mg administrată în asociere cu dasabuvir 400 mg a fost evaluată la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) și severă (Child-Pugh C), comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, valorile ASC pentru dasabuvir au fost cu 17% mai mari, 16% mai mici și respectiv cu 325% mai mari. Valorile ASC pentru metabolitul M1 al dasabuvirului au fost neschimbate, cu 57% mai mici și respectiv cu 77% mai mari. Legarea de proteinele plasmatică a dasabuvirului și a metabolitului sau, M1, nu au fost semnificativ diferite la subiecții cu insuficiență hepatică comparativ cu subiecții din grupul control, cu funcție normală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica asocierii dasabuvir cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir la copii și adolescenți nu a fost investigată (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Dasabuvir nu a fost genotoxic într-o serie de analize *in vitro* sau *in vivo*, ce includ mutagenicitate bacteriană, aberații cromozomiale folosind limfocite din sânge periferic uman și teste *in vivo* pe micronucleu la șobolani.

Dasabuvir nu a fost carcinogen într-un studiu derulat la șoareci transgenici, cu o durată de șase luni, până la cea mai mare doză testată (2g/kg și zi), având ca rezultat expuneri la ASC pentru dasabuvir de aproximativ de 19 ori mai mari decât expunerile obținute la om la doza clinică recomandată de 500 mg (250 mg de două ori pe zi).

În mod similar, într-un studiu efectuat la șobolan cu o durată de 2 ani, dasabuvir nu a fost carcinogen până la cea mai mare doză testată (800 mg/kg și zi) care a determinat o expunere la dasabuvir de aproximativ 19 ori mai mare decât la om în cazul utilizării dozei de 500 mg.

La rozătoare, dasabuvir nu a avut efecte asupra viabilității embrio-fetale sau asupra fertilității și nu a fost teratogen pentru două specii. Nu au fost raportate efecte adverse legate de comportament, reproducere sau dezvoltarea fetoșilor. Cea mai mare doză de dasabuvir testată a determinat expuneri egale cu de 16 până la 24 ori (șobolani) sau de 6 ori (iepure) mai mari decât expunerea obținută la om la doza clinică maximă recomandată.

Dasabuvir a fost o componentă predominantă observată în laptele femelelor de șobolan, fără efect asupra puilor sugari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare în laptele de șobolan a fost puțin mai scurt comparativ cu cel din plasmă, ASC a fost aproximativ de 2 ori față de cea din plasmă. Având în vedere că dasabuvirul este un substrat BCRP, distribuția în lapte se poate schimba dacă transportorul este inhibat sau indus prin administrarea concomitentă a altor medicamente. Metaboliții dasabuvirului au trecut în cantitate mică prin placenta la femelele gestante de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460(i))
Lactoză monohidrat
Copovidonă
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Poli(alcool vinilic) (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc (E553b)
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PE-PCTFE/folie din aluminiu.

Ambalaj cu 56 comprimate (ambalaj multiplu care conține 4 cutii interioare a câte 14 comprimate fiecare).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/983/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Ianuarie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizării: 26 Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) CU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI GERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) CU ELIBERAREA SERIEI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să efectueze activitățile de farmacovigilență și intervențiile necesare, detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj multiplu secundar care conține 56 comprimate filmate (4 cutii a câte 14 comprimate filmate) - inclusiv informații chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exviera 250 mg comprimate filmate
dasabuvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dasabuvir 250 mg (sub forma de dasabuvir sodic monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 56 comprimate filmate (4 cutii a câte 14 comprimate filmate).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Luați **un** comprimat dimineața.
Luați **un** comprimat seara.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/983/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

exviera

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar parte a ambalajului multiplu - cutie cu 14 comprimate filmate - fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exviera 250 mg comprimate filmate
dasabuvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dasabuvir 250 mg (sub forma de dasabuvir sodic monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate.
Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Luați **un** comprimat dimineața.
Luați **un** comprimat seara.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/983/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

exviera

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ
BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exviera 250 mg comprimate
dasabuvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

AbbVie (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Exviera 250 mg comprimate filmate dasabuvir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Exviera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Exviera
3. Cum să luați Exviera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Exviera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Exviera și pentru ce se utilizează

Exviera conține substanța activă dasabuvir. Exviera este un medicament antiviral utilizat în tratamentul adulților care au hepatită C (o boală infecțioasă care afectează ficatul, cauzată de virusul hepatitei C) cronică (de lungă durată).

Exviera acționează oprind multiplicarea virusului hepatitei C și infectarea de celule noi, astfel îndepărtând virusul din sânge pentru o perioadă de timp.

Comprimatele Exviera nu acționează singure. Acestea sunt luate întotdeauna cu alt medicament antiviral care conține ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. De asemenea, unii pacienți pot să ia în același timp un medicament antiviral numit ribavirină. Medicul dumneavoastră vă va spune care dintre aceste medicamente trebuie luate împreună cu Exviera.

Este foarte important să citiți prospectul pentru celelalte medicamente antivirale pe care le luați împreună cu Exviera. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele pe care le luați, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Exviera

Nu luați Exviera:

- Dacă sunteți alergic la dasabuvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă aveți afecțiuni moderate până la grave ale ficatului, altele decât hepatita C.
- Dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate în tabelul următor. Acest lucru este necesar deoarece pot să apară reacții adverse grave sau evenimente care vă pot pune viața în pericol atunci când asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir este luată împreună cu aceste medicamente. Aceste medicamente pot să influențeze felul în care acționează asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir poate influența felul în care aceste medicamente acționează.

Medicamentele pe care nu trebuie să le luați împreună cu Exviera	
Medicament sau substanță activă	Indicația pentru care este luat medicamentului
carbamazepină, fenitoină, fenobarbital	pentru epilepsie
efavirenz, etravirină, nevirapină	pentru infecția cu HIV
apalutamidă, enzalutamidă	pentru cancer de prostată
medicamente care conțin etinilestradiol cum sunt cele prezente în cele mai multe comprimate contraceptive și inele vaginale utilizate pentru contracepție	contracepție
gemfibrozil	pentru a scădea concentrația de colesterol și alte grăsimi din sânge
mitotan	pentru unele tumori ale glandelor suprarenale
rifampicină	pentru infecții bacteriene
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	un preparat din plante pentru anxietate și depresie ușoară. Acest preparat este disponibil fără prescripție medicală

Nu luați Exviera dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Exviera.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Exviera, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o afecțiune a ficatului, alta decât hepatita C;
- aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape.
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Exviera. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente cum este Exviera.

Atunci când luați Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți următoarele simptome, deoarece acestea pot fi un semn de agravare a afecțiunii hepatice:

- Vă simțiți rău (greață), vă este rău (vărsați) sau nu aveți poftă de mâncare.
- Observați că vi s-a îngălbenit pielea sau vi s-au îngălbenit ochii.
- Urina este mai închisă la culoare decât în mod obișnuit.
- Confuzie
- Observați umflare în zona stomacului

În cazul în care oricare dintre situațiile menționate anterior este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Exviera.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de depresie sau boli psihice. Depresia, inclusiv gândurile și comportamentele suicidare, a fost raportată la unii pacienți care au luat acest medicament, în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice sau la pacienții care au luat ribavirină concomitent cu acest medicament. Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește trebuie, de asemenea, să îl informați imediat pe medicul pe dumneavoastră cu privire la orice schimbare de comportament sau stare de spirit și cu privire la orice gânduri suicidare pe care le aveți.

Teste de sânge

Medicul dumneavoastră vă va face analize înainte, în timpul și după tratamentul cu Exviera. Acest lucru este necesar pentru ca medicul dumneavoastră să poată să:

- Decidă ce alte medicamente trebuie să luați împreună cu Exviera și pentru cât timp.
- Confirme dacă tratamentul a avut efect și dacă nu mai aveți virusul hepatitei C.

- Verifice reacțiile adverse la Exviera sau la alte medicamente antivirale pe care vi le-a prescris ca să le luați împreună cu Exviera (cum sunt combinația „ombitasvir/paritaprevir/ritonavir” și ribavirină”).

Copii și adolescenți

Nu utilizați Exviera la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu s-a studiat încă utilizarea Exviera la copii și adolescenți.

Exviera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Există anumite medicamente pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu Exviera - vezi tabelul anterior „Medicamente pe care nu trebuie să le luați împreună cu Exviera”.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Exviera, dacă luați oricare dintre medicamentele din tabelul de mai jos. Este posibil ca medicul să vă modifice doza pentru aceste medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Exviera, dacă utilizați și contraceptive hormonale. Vezi capitolul despre contraceptive de mai jos.

Medicamente despre care trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră, înainte de a lua Exviera.	
Medicament sau substanță activă	Indicația pentru care este luat medicamentul
alprazolam, diazepam	pentru anxietate, atacuri de panică și tulburări de somn
ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	pentru a reduce activitatea sistemului imunitar
ciclobenzaprină, carisoprodol	pentru contracții musculare
dabigatran	pentru a subția sângele
deferasirox	pentru a ajuta la scăderea concentrației fierului în sânge
digoxină, amlodipină	pentru probleme ale inimii sau pentru tensiune arterială mare
furosemid	pentru a elimina lichidul în exces din organism
hidrocodonă	pentru durere
imatinib	pentru tratamentul unor cancere ale sângelui
levotiroxină	pentru probleme ale tiroidei
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirină	pentru infecția cu HIV
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	pentru ulcere ale stomacului și alte probleme ale stomacului
rosuvastatină, pravastatină, fluvastatină, pitavastatină	pentru a scădea concentrația de colesterol din sânge
s-mefenitoină	pentru epilepsie
teriflunomidă	pentru scleroză multiplă
sulfasalazină	pentru a trata și a aborda terapeutic boala inflamatorie intestinală sau pentru a trata poliartrita reumatoidă
warfarină și alte medicamente similare numite antagoniști ai vitaminei K*	pentru a subția sângele

* Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să crească frecvența testelor de sânge pentru a verifica cât de bine sângele dumneavoastră poate să se coaguleze.

În cazul în care oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Exviera.

Sarcină și contracepție

Nu se cunosc efectele utilizării Exviera în timpul sarcinii. Nu trebuie să se utilizeze Exviera în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contracepție eficiente.

- Dumneavoastră sau partenerul/partenera dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului. Medicamentele contraceptive care conțin etinilestradiol nu trebuie utilizate concomitent cu Exviera. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de contracepție pentru dumneavoastră.

Sunt necesare precauții suplimentare atunci când Exviera este utilizat împreună cu ribavirină. Ribavirina poate provoca malformații congenitale grave. Ribavirina rămâne mult timp în organism după ce tratamentul este oprit și, de aceea, este necesară o metodă contraceptivă eficientă atât în timpul tratamentului cât și o perioadă după aceea.

- Atunci când ribavirina este administrată la o pacientă care rămâne gravidă există un risc pentru malformații congenitale.
- Poate exista, de asemenea, un risc de malformații congenitale în cazul în care ribavirina este utilizată de către un pacient a cărui parteneră rămâne gravidă.
- Citiți foarte atent secțiunea "Contracepția" din prospectul pentru ribavirină. Este important atât pentru bărbații cât și pentru femei să citească informațiile.
- Dacă dumneavoastră rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Exviera și ribavirină sau în lunile după oprirea tratamentului, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră.

Alăptarea

În timpul tratamentului cu Exviera nu trebuie să alăptați. Nu se știe dacă substanța activă din Exviera (dasabuvir) trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor cu Exviera

Unii pacienți au raportat că se simt foarte obosiți atunci când iau Exviera împreună cu alte medicamente pentru infecția cu virusul hepatitei C. Dacă vă simțiți obosit/ă, evitați să conduceți vehicule și să folosiți utilaje.

Exviera conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Exviera

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comprimatele Exviera nu acționează singure. Acestea sunt luate întotdeauna împreună cu alte medicamente antivirale, cum este combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie, de asemenea, un medicament antiviral numit ribavirină.

Ce doză trebuie să luați

Doza recomandată este de un comprimat, de două ori pe zi. Luați un comprimat dimineața și un comprimat seara.

Cum să luați Exviera

- Luați comprimatele cu alimente. Tipul de alimente nu este important.
- Înghițiți comprimatele întregi cu apă.
- Nu mestecați, sfărâmați sau spargeți comprimatele deoarece pot să aibă gust amar.

Cât timp trebuie să luați Exviera

Veți lua Exviera timp de 8, 12 sau 24 de săptămâni. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult va dura tratamentul. Nu întrerupeți tratamentul cu Exviera decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Este foarte important să terminați complet tratamentul. Acest lucru va da medicamentelor cea mai bună șansă de a îndepărta infecția cu virusul hepatitei C.

Dacă luați mai mult Exviera decât trebuie

Dacă luați accidental o doză mai mare decât cea recomandată, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital. Păstrați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră ca să puteți descrie mai ușor ce ați luat.

Dacă uitați să luați Exviera

Este important să nu omiteți nicio doză de medicament. Dacă omiteți o doză și:

- Sunt **mai mult de 6 ore** până la următoarea doză - luați doza omisă cu alimente cât se poate de repede.
- Sunt **mai puțin de 6 ore** până la următoarea doză - nu luați doza omisă, luați următoarea doză ca de obicei, cu alimente.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți administrarea Exviera și discutați cu medicul dumneavoastră sau obțineți imediat asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:

Reacții adverse la administrarea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără ribavirină:

Cu frecvență necunoscută: nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile

- Reacții alergice grave, semnele pot include:
 - Dificultate în respirație sau la înghițire
 - Amoteli sau stare ușoară de confuzie, care pot fi cauzate de tensiunea arterială mică
 - Umflare a feței, a buzelor, a limbii sau a gâtului
 - Erupție trecătoare pe piele și mâncărime
- Agravare a afecțiunilor ficatului. Simptomele includ:
 - Vă simțiți rău (greață), vă este rău (vărsați) sau vă pierdeți pofta de mâncare
 - Observați îngălbenirea pielii sau a ochilor
 - Urina este mai închisă la culoare decât în mod normal
 - Confuzie
 - Observați umflare în zona stomacului

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare din următoarele reacții adverse:

Reacții adverse atunci când luați Exviera împreună cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 de persoane

- Mâncărimi ale pielii.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Umflare la nivelul pielii, care poate afecta orice parte a corpului, inclusiv fața, limba sau gâtul și poate provoca dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem).

Reacții adverse atunci când luați asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir împreună cu ribavirină:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Vă simțiți foarte obosit/ă (oboseală)
- Vă simțiți rău (greață)
- Mâncărimi ale pielii
- Tulburări ale somnului (insomnie)
- Vă simțiți slăbit/ă sau nu aveți energie (astenie)
- Diaree

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 de persoane

- Anemie (număr scăzut de celule roșii în sânge)
- Vărsături

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- Deshidratare

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Umflare la nivelul pielii, care poate afecta orice parte a corpului, inclusiv fața, limba sau gâtul și poate provoca dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Exviera

Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Exviera

- Fiecare comprimat filmat conține dasabuvir 250 mg (sub forma dasabuvir sodic monohidrat).
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460(i)), lactoză monohidrat, copovidonă, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b).

- Filmul comprimatului: poli(alcool vinilic) (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc (E553b), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Exviera și conținutul ambalajului

Comprimatele Exviera sunt comprimate filmate de culoare bej, ovale, cu dimensiuni de 14,0 mm x 8,0 mm, marcate cu „AV2”. Comprimatele Exviera sunt ambalate în blistere cu 2 comprimate. Fiecare cutie conține 56 comprimate (ambalaj multiplu care conține 4 cutii interioare a câte 14 comprimate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și Fabricantul

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

Franța

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>