

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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 44,94 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 Exviera trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a hepatitei cronice cu virus C.

Doze

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

Exviera nu trebuie administrat în monoterapie. Exviera 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 Exviera.

Medicamentul(ele) administrat(e) în asociere și durata tratamentului recomandate pentru tratamentul concomitent cu Exviera sunt prezentate în tabelul 1.

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

Grupă de pacienți	Tratament*	Durata tratamentului
Genotip 1b, fără ciroză sau cu ciroză compensată	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 săptămâni
Genotip 1a, fără ciroză	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirină	12 săptămâni
Genotip 1a, cu ciroză compensată	Exviera + 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.		

Doze omise

În cazul în care este omisă o doză de Exviera, 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 Exviera 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 de ficat

Administrarea asocierii de Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină este recomandată timp de 24 săptămâni la pacienții cu transplant de ficat. La inițierea tratamentului poate fi adecvată administrarea de doze mai mici de ribavirină. În studiul post-transplant de ficat, 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 Exviera pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Exviera în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu boală renală în stadiul terminal care efectuează ședințe 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 Exviera în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară

(Child-Pugh A). Nu este recomandată utilizarea Exviera la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) (vezi pct. 4.4 și 4.8). Exviera nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh 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 Exviera 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.

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 Exviera 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
- 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 Exviera (vezi punctul 4.5). Exemple de inhibitori CYP2C8 contraindicați sunt menționate în continuare.

Inhibitor CYP2C8:

- gemfibrozil

Exviera 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

Exviera 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 Exviera 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.

Exviera nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B). Exviera nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Pentru pacienții cu ciroză:

- Monitorizarea semnelor și simptomelor 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.
- Întreruperea tratamentului 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 Exviera cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, pacientele care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol (cum sunt majoritatea contraceptivele 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 Exviera 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.

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; Exviera 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 Exviera au fost stabilite atunci când se utilizează în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină. Administrarea în asociere a Exviera 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

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

Trebuie să fie atent luate 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.

Copii și adolescenți

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

Lactoză

Exviera conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp 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 celorlalte (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 Exviera 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 Exviera 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 Exviera 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).

Posibilitatea 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 Exviera 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 Exviera 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 Exviera 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 Exviera 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. Exviera este administrat în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Pentru interacțiuni ale ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.

Tabel 2. Interacțiuni între asocierea Exviera - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și alte medicamente

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C_{max}	ASC	C_{min}	Comentarii clinice
AMINOSALICILAȚI						
Sulfasalazină Mecanism: Inhibarea BCRP de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: \uparrow sulfasalazină				Este necesară prudență atunci când sulfasalazina se administrează concomitent cu Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARITMICE						
Digoxină 0,5 mg doză unică Mecanism: Inhibarea P-gp de către dasabuvir, paritaprevir, și ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	\leftrightarrow digoxină	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Deși pentru digoxină nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă monitorizarea corespunzătoare a concentrațiilor plasmatice de digoxină.
		\leftrightarrow dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		\leftrightarrow ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		\leftrightarrow paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTIBIOTICE (ADMINISTRARE SISTEMICĂ)						
Sulfametoxazol, trimetoprim 800/160 mg de două ori pe zi Mecanism: creștere a concentrației plasmatice a dasabuvir,	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	\uparrow Sulfametoxazol,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		\uparrow trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		\uparrow dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		\leftrightarrow ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		\downarrow paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
posibil prin inhibarea CYP2C8 de către trimetoprim						
MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE						
Enzalutamidă Mitotan Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către enzalutamidă și mitotan.	Exviera + 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.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ imatinib				Se recomandă monitorizare clinică și doze mai mici de imatinib.
ANTICOAGULANTE						
Warfarină și alți antagoniști ai vitaminei K 5 mg doză unică	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ R-warfarină ↔ S-warfarină ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,05 (0,95-1,17) 0,96 (0,85-1,08) 0,97 (0,89-1,06) 0,94 (0,89-1,00) 0,98 (0,82-1,18)	0,88 (0,81-0,95) 0,88 (0,81-0,96) 0,98 (0,91-1,06) 0,96 (0,93-1,00) 1,07 (0,89-1,27)	0,94 (0,84-1,05) 0,95 (0,88-1,02) 1,03 (0,94-1,13) 0,98 (0,95-1,02) 0,96 (0,85-1,09)	Deși nu se așteaptă nicio schimbare a farmacocineticii warfarinei, se recomandă monitorizarea atentă a INR pentru toți antagoniștii vitaminei K. Acest lucru se datorează modificărilor funcției hepatice din timpul tratamentului cu Exviera cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Dabigatran etexilat Mecanism: Inhibarea P-gp intestinal	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ dabigatran etexilat				Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pot crește concentrațiile plasmatice ale dabigatran etexilat. A

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
de către paritaprevir și ritonavir.						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.	Exviera + 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.	Exviera + 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.	Exviera + 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 către ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ S- mefenitoină				Pentru S-mefenitoină este posibil să fie necesare monitorizare clinică și ajustarea dozelor.
ANTIDEPRESIVE						
Escitalopram 10 mg doză unică	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ escitalopram	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)	
		↔	1,12	0,98	0,71	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
		paritaprevir	(0,88-1,43)	(0,85-1,14)	(0,56-0,89)	
Duloxetină 60 mg doză unică	Exviera + 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)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ 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	Exviera + 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 determinată de inhibarea CYP2C8 iar creșterea expunerii la paritaprevir este posibil să fie determinată de inhibarea OATP1B1 de către gemfibrozil.	Exviera + 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	
ANTIMICOBACTERIENE						
Rifampicină	Exviera + paritaprevir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:				Utilizarea concomitentă este

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Mecanism: Inducerea CYP3A4/CYP2C8 de către rifampicină.	/ritonavir	↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTIHIPERGLICEMIANTE CU ADMINISTRARE ORALĂ DE TIP BIGUANIDE						
Metformin 500 mg doză unică	Exviera + 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 Exviera + 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	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipină	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	--	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)	
Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.						
CONTRACEPTIVE						
Etinilestradiol/ norgestimat 0,035/0,25 mg o dată pe zi	Exviera + 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				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromin	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)	Exviera + 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 Exviera +
		↔	1,01	0,96	0,95	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
0,35 mg o dată pe zi		dasabuvir	(0,90-1,14)	(0,85-1,09)	(0,80-1,13)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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.	Exviera + 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 Exviera + 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	Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
MEDICAMENTE DIN PLANTE						
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către sunătoare.	Exviera + 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	Exviera + 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
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
<p>dată pe zi (administrat în același timp)</p> <p>Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea OATP de către atazanavir.</p>						<p>cu Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir trebuie administrat în același timp cu Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Doza de ritonavir prezentă în combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir va acționa ca potențator farmacocinetic pentru atazanavir.</p> <p>Nu este necesară ajustarea dozelor pentru asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>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.</p>
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
<p>Atazanavir/ritonavir</p> <p>300/100 mg o dată pe zi (administrat seara)</p> <p>Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea</p>	Exviera + 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)	
		↑ 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
OATP1B1/B3 și CYP3A de către atazanavir și inhibarea CYP3A de către doza suplimentară de ritonavir.						
Darunavir 800 mg o dată pe zi (administrat în același timp) Mecanism: Necunoscut	Exviera + 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. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ 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	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
600/100 mg de două ori pe zi Mecanism: Necunoscut		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg o dată pe zi (administrat seara) Mecanism: Necunoscut	Exviera + 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.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	
		↔ 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 dimineața cu alimente	Exviera + 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 Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu rilpivirină o dată pe zi trebuie luată în considerare doar la pacienții fără
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔	1,11	1,09	1,05	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Mecanism: inhibarea CYP3A de către ritonavir.		ombitasvir ↑ paritaprevir	(1,02-1,20) 1,30 (0,94-1,81)	(1,04-1,14) 1,23 (0,93-1,64)	(1,01-1,08) 0,95 (0,84-1,07)	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 disoproxil 600/300/200 mg o dată pe zi Mecanism: este posibil să fie determinat de inducerea enzimatică de către efavirenz.	Exviera + 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	Exviera + 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	Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi Mecanism: inhibarea UGT1A1 de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIVIRALE HIV: INHIBITORII NUCLEOZIDICI						
Abacavir/ lamivudină 600/300 mg o dată pe zi	Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ lamivudine	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
Emtricitabină /tenofovir 200 mg o dată pe zi/	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ emtricitabină	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nu este necesară ajustarea dozelor pentru emtricitabină/tenofovir și Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔	0,85	0,85	0,85	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
300 mg o dată pe zi		dasabuvir	(0,74-0,98)	(0,75-0,96)	(0,73-0,98)	r/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
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.	Exviera + 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 Exviera + 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.	Exviera + 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 Exviera + 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 către paritaprevir	Exviera + 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 administrării de fluvastatină sau pitavastatină . În cazul în care este necesară	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
						<p>terapia cu statine în timpul perioadei de tratament asociat, este posibilă ajustarea dozelor, cu trecere la o doză mai mică de pravastatină sau rosuvastatină.</p> <p>Nu este necesară ajustarea dozelor pentru Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p>
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/BCRP /P-gp de către ciclosporină.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ciclosporină	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	<p>La inițierea administrării concomitente cu asocierea Exviera 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 plasmatice de ciclosporină și se va ajusta doza și/sau frecvența administrării dozei, în funcție de caz.</p> <p>Nu este necesară ajustarea dozelor pentru Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p>
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Tacrolimus 2 mg doză unică ⁴ Mecanism:	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	<p>La inițierea administrării concomitente cu asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se va administra doza de 0,5</p>
		↔ 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)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Efectul asupra tacrolimusului este determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	mg tacrolimus o dată pe săptămână. Se vor monitoriza concentrațiile plasmatice de tacrolimus și se va ajusta doza și/sau frecvența administrării dozei, în funcție de caz. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
CHELATORI DE FIER						
Deferasirox	Exviera + 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	Exviera + 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 ⁵	Exviera + 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 Exviera + 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 ⁵ Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir și inhibarea UGT de către paritaprevir,	Exviera + 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 Exviera + 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)				

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
ombitasvir și dasabuvir.						
RELAXANTE MUSCULARE						
Carisoprodol 250 mg doză unică Mecanism: inducerea CYP2C19 de către ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ Carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de carisoprodol; se crește doza dacă este indicat din punct de vedere clinic
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Ciclobenzaprină 5 mg doză unică Mecanism: posibil scădere a concentrației plasmatice de ciclobenzaprină din cauza inducerii CYP1A2 de către ritonavir	Exviera + 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	Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hidrocodonă (administrat sub formă de combinație fixă hidrocodonă/ paracetamol) 5 mg doză unică Mecanism: inhibarea	Exviera + 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 Exviera + 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
CYP3A4 de către ritonavir						
INHIBITORI DE POMPĂ DE PROTONI						
Omeprazol 40 mg o dată pe zi Mecanism: Inhibarea CYP2C19 de către ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Dacă este indicat din punct de vedere clinic, se vor utiliza doze mai mari de omeprazol. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol Lansoprazol Mecanism: Inducerea CYP2C19 de către ritonavir.	Exviera + 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	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de zolpidem. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam 2 mg doză unică Mecanism: inducerea CYP2C19 de către ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de diazepam; se crește doza dacă este indicat din punct de vedere clinic
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
Alprazolam 0,5 mg doză unică Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)		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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

HORMONI TIROIDIENI

Levotiroxină Mecanism: Inhibarea UGT1A1 de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ levotiroxină				Pot fi necesare monitorizare clinică și ajustarea dozei de levotiroxină.
---	---	---	--	--	--	--

- 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.
- În studiul clinic, rilpivirina a fost administrată și în prezența alimentelor, seara și la 4 ore după masă împreună cu asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Efectul asupra expunerii la rilpivirină a fost similar cu cel observat atunci când rilpivirina a fost administrată cu asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dimineața, cu alimente.
- Doza de 100 mg ciclosporină a fost administrată singură și doza de ciclosporină 30 mg a fost administrată concomitent cu asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Raporturile dozei normalizate de ciclosporină sunt prezentate pentru interacțiunea cu asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Doza de 2 mg tacrolimus a fost administrată singură și doza de tacrolimus 2 mg a fost administrată concomitent cu asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Raporturile dozei normalizate de tacrolimus sunt prezentate pentru interacțiunea cu asocierea Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Parametri normalizați în funcție de doză raportați pentru metadonă, buprenorfină și naloxonă.

Notă: dozele utilizate pentru asocierea Exviera + 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 Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a fost administrată în doze repetate în toate studiile de interacțiune medicamentoasă, cu excepția studiilor de interacțiune medicamentoasă cu carbamazepină, gemfibrozil,

Medicament / Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CONCOMITENT CU	EFECT	C _{max}	ASC	C _{min}	Comentarii clinice
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 Exviera 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 vârsta 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 vârsta 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 Exviera (vezi pct. 4.3). A se vedea informațiile suplimentare privind contraceptivele hormonale specifice la punctele 4.3 și 4.4.

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea Exviera 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 Exviera în timpul sarcinii.

Dacă ribavirina este administrată concomitent cu asocierea Exviera 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 Exviera, 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

Pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu asocierea Exviera cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și concomitent cu ribavirină s-a raportat oboseală (vezi punctul 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Rezumatul privind siguranța se bazează pe datele obținute din studiile clinice de fază 2 și 3, la mai mult de 2600 subiecți care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină.

La subiecții care au utilizat asocierea Exviera 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.

La subiecții care au utilizat Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără ribavirină, reacțiile adverse asociate de obicei cu ribavirina (de exemplu greață, insomnie, anemie) au fost mai puțin frecvente și niciun pacient (0/588) nu a întrerupt definitiv tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Profilul de siguranță al administrării asocierii Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a fost similar la pacienții fără ciroză și pacienții cu ciroză compensată, cu excepția creșterii incidenței hiperbilirubinemiei tranzitorii atunci când ribavirina a fost parte componentă a tratamentului.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 3 sunt enumerate reacțiile adverse pentru care există o relație de cauzalitate cu posibilitate cel puțin rezonabilă între utilizarea asocierii dasabuvir și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină și reacția adversă. În schemele de tratament care includ asocierea Exviera 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 Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără administrare concomitentă de ribavirină sau asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și administrare concomitentă de ribavirină.

Frecvență	Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ribavirină* N = 2044	Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		
Frecvente	Anemie	
<i>Tulburări psihice</i>		
Foarte frecvente	Insomnie	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>		
Foarte frecvente	Greață	
<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

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 selectați cauzate de tratament

Parametrii de laborator	SAPPHIRE I și II	PEARL II, III și IV	TURQUOISE II (subiecții cu ciroză)
	Exviera și ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirină 12 săptămâni N = 770 n (%)	Exviera și ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 săptămâni N = 509 n (%)	Exviera 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 Exviera 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 Exviera 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 Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir din cauza valorilor serice crescute ale TGP, incluzând o pacientă tratată concomitent cu etinilestradiol. Trei pacienți au întrerupt tratamentul cu Exviera 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 Exviera 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 plasmatică a bilirubinei (predominant pentru bilirubina indirectă) la subiecții care au utilizat asocierea Exviera 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 plasmatică ale bilirubinei indirecte a fost mai mică la subiecții care nu au utilizat ribavirină.

Pacienți cu transplant de ficat

Profilul general de siguranță la pacienții cu transplant hepatic, infectați cu VHC, cărora li s-a administrat Exviera 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 Exviera 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 $>3 \times$ 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.

Reacții adverse după punerea pe piață

Tulburări hepatobiliare: s-au observat decompensare hepatică, insuficiență hepatică în timpul tratamentului cu Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără ribavirină (vezi pct 4.4). Nu se cunoaște frecvența cu care apar aceste evenimente.

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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, așa 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: J05AX16

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 asocieră cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combină trei substanțe 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 $>20 \mu M$).

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 Exviera 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 ^e	9 (6)	
	Q30R ^e	40,3 (27)	
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	
NS5B	A553T	6,1 (4)	
	S556G	33,3 (22)	
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	

- Observată la cel puțin 2 subiecți din același subtip.
- N=66 pentru ținta NS5B.
- Substituțiile au fost observate în combinație cu substituțiile emergente la NS3, pozițiile R155 sau D168.
- Observate în combinație la subiecții infectați cu genotip 1.
- 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 subiecții 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 Exviera 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 Exviera în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără tratament concomitent cu ribavirină în șapte 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 Exviera 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: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Brațul A: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Brațul A: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Subiecți cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină, fără ciroză			
SAPPHIRE II	394	GT1	Brațul A: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: Placebo
PEARL II (deschis)	179	GT1b	Brațul A: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Brațul B: Exviera 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: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 săptămâni) Brațul B: Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 săptămâni)
TURQUOISE III (deschis)	60	GT1b	Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 săptămâni)

În toate cele șapte studii, doza de Exviera 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. Analiza a avut o limită mai mică de cuantificare (LLOQ), de 25 UI pe ml.

Studii clinice la adulții fără tratament anterior

SAPPHIRE-I – genotip 1, fără tratament anterior

SAPPHIRE-I a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu orb, controlat placebo realizat la 631 adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitei C cu genotip 1, fără ciroză, fără tratament anterior. A fost administrat tratament cu asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir timp de 12 săptămâni, cu administrare concomitentă cu ribavirină. Subiecților randomizați în brațul placebo li s-a administrat placebo timp de 12 săptămâni, după care li s-a administrat în regim deschis asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină timp de 12 săptămâni.

Vârsta medie 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; 16,2% au avut un indice al masei corporale de cel puțin 30 kg/m²; 15,2% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 69,3% au avut genotipul IL28B non-CC; 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.

Tabelul 7 prezintă valorile procentuale ale RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1, fără tratament anterior care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină timp de 12 săptămâni în studiul SAPPHIRE-I.

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

Rezultatul tratamentului	Exviera 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 $1 \log_{10}$ IUI/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 1 a avut recădere.

PEARL-III – genotip 1b, fără tratament anterior

PEARL-III a fost un studiu randomizat, multicentric, global, dublu orb, controlat, realizat la 419 adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitei C genotip 1b, fără ciroză, fără tratament anterior. Subiecții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a utiliza asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină, timp de 12 săptămâni.

Vârsta medie 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; 16,5% au avut un indice al masei corporale de cel puțin 30 kg/m²; 9,3% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 79,0% au avut genotipul IL28B non-CC; 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 punte (F3).

Tabelul 8 prezintă procentul RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1b, fără tratament anterior care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină timp de 12 săptămâni în studiul PEARL III. În acest studiu, pacienții care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără administrare concomitentă de ribavirină au avut procente ale RVS12 similare (100%) comparativ cu pacienții care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină (99,5%).

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

Rezultatul tratamentului	Exviera 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

PEARL-IV fost un studiu randomizat, multicentric, global, dublu orb, controlat, realizat la 305 adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitei C genotip 1a, fără ciroză, fără tratament anterior. Subiecții au fost randomizați într-un raport de 1:2 pentru a utiliza asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină timp de 12 săptămâni.

Vârsta medie 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; 19,7% au avut un indice al masei corporale de cel puțin 30 kg/m²; 20,7% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 69,2% au avut genotipul IL28B non-CC; 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 punte (F3).

Tabelul 9 prezintă procentul RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1a, fără tratament anterior, care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină timp de 12 săptămâni în studiul PEARL IV. Administrarea asocierii Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără administrare concomitentă de ribavirină nu a demonstrat non-inferioritate comparativ cu utilizarea asocierii Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină.

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

Rezultatul tratamentului	Exviera 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	

SAPPHIRE-II – genotip 1, cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină

SAPPHIRE-II a fost un studiu randomizat, multicentric global, dublu-orb, controlat placebo, realizat la 394 subiecți cu infecție cronică cu virusul hepatitei C genotip 1, fără ciroză, care nu au obținut RVS cu tratamentul anterior cu pegIFN/RBV. Tratamentul cu asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină a fost utilizat timp de 12 săptămâni. Subiecților randomizați în brațul placebo li s-a administrat placebo timp de 12 săptămâni, după care li s-a administrat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir concomitent cu ribavirină timp de 12 săptămâni.

Vârsta medie 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; 19,8% au avut un indice al masei corporale de cel puțin 30 kg/m²; 20,6% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 89,6% au avut genotipul IL28B non-CC; 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 punte (F3); 58,4% au avut infecție cu VHC cu genotip 1a; 41,4% au avut infecție cu VHC cu genotip 1b.

Tabelul 10 prezintă procentele RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1, cu tratament anterior, care au utilizat tratament cu asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină pentru 12 săptămâni în studiul SAPPHIRE-II.

Tabel 10. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1 cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină în studiul SAPPHIRE-II

Rezultatul tratamentului	Exviera 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 peginterferon+ribavirină

PEARL-II a fost un studiu randomizat, multicentric global, dublu-orb, controlat placebo realizat la 179 adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitei C genotip 1b, fără ciroză, care nu au obținut RVS cu tratamentul anterior cu pegIFN/RBV. Subiecții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a

utiliza asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină timp de 12 săptămâni.

Vârsta medie 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; 21,8% au avut un indice al masei corporale de cel puțin 30 kg/m²; 12,8% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 90,5% au avut genotipul IL28B non-CC; 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 punte (F3).

Tabelul 11 prezintă procentul RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1b cu tratament anterior, care au utilizat tratament cu asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină pentru 12 săptămâni în studiul PEARL II. În acest studiu, pacienții care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fără administrare concomitentă de ribavirină au avut procente ale RVS12 similare (100%) comparativ cu pacienții care au utilizat asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină (97,7%).

Tabel 11. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1b, cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină în studiul PEARL II

Rezultatul tratamentului	Exviera 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 cu genotip 1, cu ciroză compensată, fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină

TURQUOISE-II– a fost un studiu randomizat, multicentric global, deschis, realizat exclusiv la 380 subiecți infectați cu genotip 1, cu ciroză compensată (Child-Pugh A), care fie nu au fost tratați anterior fie nu au obținut RVS cu tratament anterior cu pegIFN/RBV. Tratamentul cu asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir administrare concomitentă de ribavirină a fost utilizat timp de 12 sau 24 săptămâni.

Vârsta medie 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; 28,4% au avut un indice al masei corporale de cel puțin 30 kg/m²; 14,7% au avut numărul de trombocite mai mic de 90 x 10⁹/l; 49,7% au avut valoarea albuminemică sub 40 g/l; 86,1% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 IU/ml; 81,8% au avut genotipul

IL28B non-CC; 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.

Tabelul 12 prezintă procentele RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1 cu ciroză compensată care nu au fost tratați anterior sau au fost tratați anterior cu pegIFN/RBV.

Tabel 12. 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	Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV					
	12 săptămâni			24 săptămâni		
	n/N	%	Î ^a	n/N	%	Î ^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 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 13.

Tabelul 13. 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

	Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV Brațul 12 săptămâni	Exviera 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: Studiu clinic fără RBV efectuat la pacienți infectați cu VHC GT1b cu ciroză

TURQUOISE-III este un studiu de fază 3, deschis, cu un braț, multicentric care a evaluat eficacitatea și siguranța asocierii Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (fără ribavirină), administrate timp de 12 săptămâni, la pacienți adulți cu ciroză compensată infectați cu VHC GT1, pacienți fără tratament anterior și pacienți cu tratament anterior cu pegIFN/RBV.

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

Tabel 14. Principalele caracteristici demografice în studiul TURQUOISE-III

Caracteristici	N = 60
Vârsta în ani, medie (interval)	60,5 (26-78)
Sex masculin, n (%)	37 (61)
IL28B genotip Non-CC, n (%)	50 (83)
Istoricul tratamentului HVC:	
Fără tratament anterior, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Albuminemie la momentul inițial, valoare medie g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Număr trombocite la momentul inițial, valoare medie ($\times 10^9/l$)	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 15 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 (creștere de peste 1 log₁₀ UI/ml a ARN VHC față de limita inferioară în timpul tratamentului) și 1,2% au avut recădere după tratament.

Tabel 15. Procentele RVS12 pentru tratamentele recomandate în funcție de populația de pacienți

Durata tratamentului	VHC genotip 1b Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		VHC genotip 1a Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu RBV	
	Fără ciroză	Cu ciroză compensată	Fără ciroză	Cu ciroză compensată
	12 săptămâni	12 săptămâni	12 săptămâni	24 săptămâni
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 de peste 1 log₁₀ UI/ml a ARN VHC față de limita inferioară în timpul tratamentului 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.

Studii clinice la subiecți cu infecție concomitentă VHC genotip 1/HIV-1

Într-un studiu clinic deschis (TURQUOISE-I) siguranța și eficacitatea tratamentului cu asocierea Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și administrare concomitentă de ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni a fost evaluată la 63 subiecți cu hepatita C cronică, genotip 1 și infecție concomitentă cu HIV-1. 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 administrat concomitent cu tenofovir împreună cu emtricitabină sau lamivudină.

Vârsta medie a subiecților tratați (N = 63) a fost de 51 ani (interval: de la 31 la 69); 24% dintre subiecți aparțineau rasei negre; 81% dintre subiecți au avut genotipul IL28B non-CC; 19% dintre subiecți au avut ciroză compensată; 67% dintre subiecți nu au urmat tratament anterior pentru infecția

cu VHC; 33% dintre subiecți au prezentat eșec la tratamentul anterior cu pegIFN/RBV; 89% dintre subiecți au fost infectați cu VHC genotip 1a.

Tabelul 16 prezintă valorile procentuale ale RVS12 pentru subiecții infectați cu VHC genotip 1 și infecție concomitentă cu HIV-1 în studiul TURQUOISE-I

Tabelul 16. RVS12 pentru subiecții infectați concomitent cu HIV-1 în studiul TURQUOISE-I

Criteriul principal de evaluare	Brațul A 12 săptămâni N = 31	Brațul B 24 săptămâni N = 32
RVS12, n/N (%) [ÎI 95%]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Rezultat pentru pacienți ce nu au obținut RVS12		
Eșec virologic în timpul tratamentului	0	1
Recădere după tratament	1	2 ^a
Altele	1	0

a. Aceste eșecuri virologice par că au rezultat din reinfectare, bazându-se pe analiza probelor de la momentul inițial și de la eșecul virologic

În studiul TURQUOISE-I, procentele RVS12 la pacienții cu infecție concomitentă cu HCV/HIV-1 au fost în concordanță cu procentele RVS12 din studiile clinice de Fază 3 efectuate la subiecți infectați doar cu VHC. 7 din 7 subiecți infectați cu genotipul 1b și 51 din 56 subiecți infectați cu genotipul 1a au obținut RVS12. 5 din 6 subiecți cu ciroză compensată din fiecare braț au obținut RVS12.

Studii clinice la subiecți cu transplant de ficat

În studiul CORAL-1 siguranța și eficacitatea asocierii Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină timp de 24 săptămâni au fost studiate la 34 subiecți cu transplant de ficat, infectați cu VHC genotip 1, care aveau în momentul înrolării în studiu, cel puțin 12 luni de la transplant. Doza de ribavirină a fost individualizată, la aprecierea investigatorului, majoritatea pacienților utilizând ca doză inițială doze de la 600 mg la 800 mg și majoritatea pacienților utilizând doze de la 600 mg la 800 mg pe zi la sfârșitul tratamentului.

Au fost înrolați 34 subiecți (29 cu infecție VHC genotip 1a și 5 cu infecție VHC genotip 1b) care nu au utilizat tratament pentru infecția cu VHC după transplant și care au avut scor METAVIR pentru fibroză F2 sau mai puțin. 33 din 34 subiecți (97,1%) au obținut RVS12 (96,6% dintre subiecții cu infecție cu genotipul 1a și 100% dintre subiecții cu infecție cu genotipul 1b). Un subiect cu infecție cu VHC genotipul 1a a avut recădere după tratament.

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 Exviera și ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu administrare concomitentă de ribavirină. Vârsta medie 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; 68,4% au avut genotipul IL28B non-CC; 15,8% au avut fibroză portală (F2) și 5,3% au avut fibroză în punte (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.

Copii și adolescenți:

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu asocierea Exviera 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 Exviera în asociere cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la subiecți cu hepatită cronică C. Tabelul 17 prezintă media C_{max} și ASC determinate de administrarea Exviera 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 17. Media geometrică C_{max} , ASC pentru administrarea asocierii Exviera 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 alimentelor.

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, Exviera trebuie administrat cu alimente, indiferent de conținutul de grăsimi sau de calorii.

Distribuție

Dasabuvir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche. Legarea de proteinele plasmatiche 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 plasmatiche umane în proporție mai mare de 99,5%, și metabolitul principal M1 al dasabuvirului, în proporție de 94,5%, la un interval de concentrații plasmatiche de 0,05 până la 5 μ g/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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 glucuronoconjugării 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 clinic; prin urmare, Exviera 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 medie 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 medie 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 Exviera 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 asocierie 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 renală normală.

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, valorile ASC pentru dasabuvir au fost mai mari cu 17%, 16% și respectiv 325%. 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 său, 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 Exviera 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 feteșilor. 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 placentă 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

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Polietilenglicol 3350
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (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

Comprimatele filmate Exviera sunt furnizate în blistere din PVC-PE-PCTFE/fole 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Marea Britanie

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

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 (ȚII) RESPONSABIL(I) CU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA FURNIZARE ȘI UTILIZARE**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ÎN CEEA CE PRIVEȘTE SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA FURNIZARE ȘI UTILIZARE

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**

Deținătorul autorizației de punere pe piață va prezenta primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață va prezenta rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament, conform cerințelor prevăzute în lista datelor de referință a Uniunii (lista EURD) prevăzută de articolul 107c(7) a Directivei 2001/83/EC și publicată pe portalul web al Agenției Europene a Medicamentului.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ÎN CEEA CE PRIVEȘTE SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

DAPP trebuie să efectueze activitățile de farmacovigilență și intervențiile necesare, detaliate în PMR convenit prezentat în Modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR convenite.

PMR actualizat trebuie să fie prezentat:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- Ori de câte ori sistemul de management al riscului este modificat, mai ales ca urmare a unor informații noi primite care ar putea duce la o schimbare semnificativă a profilului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

În cazul în care datele la care se face prezentarea unui RPAS și actualizarea unui PMR coincid, acestea trebuie să fie prezentate în același timp.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociat cu Exviera, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța utilizând date provenite de la o cohortă alcătuită dintr-un grup de pacienți bine definit, pe baza unui protocol convenit. Raportul final al studiului va fi depus până la:	Q2 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/983/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

exviera

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 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/983/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

**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 PIAȚĂ

AbbVie Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Exviera 250 mg comprimate filmate dasabuvir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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 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 conține substanța activă dasabuvir.

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 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
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.

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.

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 contracepție 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, 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 contraceptive 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.
- Nu mestecați, sfărâmați sau spargeți comprimatele deoarece pot să aibă gust amar.

Cât timp trebuie să luați Exviera

Veți lua Exviera timp de 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.

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).

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 de persoane

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

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 nemenționate 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 vederea 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: alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), polietilenglicol 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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Marea Britanie

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

Franța

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

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>.