

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Exviera 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt: en filmdragerad tablett innehåller 44,94 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Beige, ovala, filmdragerade tabletter med dimensioner 14, mm x 8,0 mm och präglade med 'AV2' på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Exviera är indicerat i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för genotyp-specifik aktivitet mot hepatit C-virus (HCV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Exviera ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

Dosering

Rekommenderad dos av dasabuvir är 250 mg (en tablett) två gånger dagligen (morgon och kväll).

Exviera får inte användas i monoterapi. Exviera ska användas i kombination med andra läkemedel vid behandling av HCV (se avsnitt 5.1). Se produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Exviera.

Rekommenderade läkemedel som ska administreras samtidigt med Exviera och behandlingslängd anges i Tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade läkemedel som ska administreras samtidigt med Exviera och behandlingslängd per patientgrupp

Patientgrupp	Behandling*	Behandlingslängd
Genotyp 1b, utan cirros eller med kompenserad cirros	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 veckor
Genotyp 1a, utan cirros	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 veckor
Genotyp 1a, med kompenserad cirros	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 veckor (se avsnitt 5.1)
*Observera: Följ dosrekommendationerna för genotyp 1a hos patienter med okänd genotyp 1-subtyp eller med blandad genotyp 1 infektion.		

Glömd dos:

Om en dos av Exviera glömts, kan föreskriven dos tas inom 6 timmar. Om mer än 6 timmar har passerat sedan Exviera vanligen ska intas, ska den glömda dosen INTE tas och patienten ska ta nästa dos enligt vanliga doseringsschemat. Patienterna bör instrueras att inte ta dubbeldos.

Särskilda populationer

Samtidig infektion med HIV-1

Följ dosrekommendationerna i Tabell 1. För dosrekommendationer med antivirala läkemedel mot HIV, se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5. Se avsnitt 4.8 och 5.1 för ytterligare information.

Levertransplanterade patienter

Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin rekommenderas i 24 veckor hos levertransplanterade patienter. Lägre ribavirindos i början kan vara lämpligt. I post-levertransplantstudien, var ribavirindoseringen individualiserad och de flesta patienterna fick 600 mg till 800 mg per dag (se avsnitt 5.1). För dosrekommendationer med kalcineurinhämmare se avsnitt 4.5.

Äldre

Inga dosjusteringar av Exviera krävs hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar av Exviera krävs hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (end-stage renal disease) som får dialys (se avsnitt 5.2). För patienter som behöver ribavirin, se produktresumén för ribavirin för information om användning hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Exviera krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Exviera rekommenderas inte hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) (se avsnitt 4.4 och 4.8). Exviera ska inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för dasabuvir för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Filmdragerade tabletter för oral användning. Patienter ska instrueras att svälja tabletterna hela (dvs. patienter ska inte tugga, dela eller lösa upp tabletten). För att maximera absorptionen ska Exviera tabletter tas med föda, oberoende av måltidens fett- eller kaloriinnehåll (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av etinylestradiol-innehållande läkemedel t.ex. de som finns i de flesta orala kombinationspreventivmedel eller antikonceptionella vaginalringar (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig användning av Exviera och läkemedel som är starka eller måttliga enzyminducerare förväntas minska plasmakoncentrationen av dasabuvir och minska dess terapeutiska effekt (se avsnitt 4.5).

Exempel på kontraindicerade inducerare anges nedan.

Enzyminducerare:

- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- johannesört (*Hypericum perforatum*)

Läkemedel som är starka CYP2C8-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av dasabuvir och får inte administreras tillsammans med Exviera (se avsnitt 4.5). Exempel på kontraindicerade CYP2C8-hämmare anges nedan.

CYP2C8-hämmare:

- gemfibrozil

Exviera administreras tillsammans med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. För kontraindikationer för ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se deras produktresumé.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Exviera rekommenderas inte att administreras som monoterapi utan måste användas i kombination med andra läkemedel för behandlingen av hepatit C-infektion (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Risk för leverdekompensation och leversvikt hos patienter med cirros

Leverdekompensation och leversvikt, inklusive levertransplantation eller dödlig utgång, har rapporterats efter att produkten släppts ut på marknaden hos patienter som behandlats med Exviera tillsammans med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin. De flesta patienter med dessa allvariga utfall hade anamnes på avancerad eller dekompenenserad cirros innan behandlingen påbörjades. Även om det är svårt att fastställa orsakssamband på grund av befintlig, långt framskriden leversjukdom, kan en möjlig risk inte uteslutas.

Exviera rekommenderas inte hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B). Exviera ska inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

För patienter med cirros:

- Övervaka för kliniska tecken och symtom på leverdekompensation (t.ex. ascites, leverencefalopati, variceal blödning).
- Levertester inklusive konjugerat bilirubin, ska utföras vid behandlingsstart, någon gång under de 4 första behandlingsveckorna och därefter när det är kliniskt befogat.
- Avsluta behandlingen hos patienter som utvecklar tecken på leverdekompensation.

ALAT-stegring

Under kliniska studier med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin uppvisade 1 % (35 av 3039) av patienterna övergående serum ALAT-stegringar som var större än 5 gånger den övre normalvärdegränsen. Stegringarna i ALAT var asymtomatiska och uppträdde generellt under de första 4 veckorna av behandlingen, utan samtidig bilirubinstegring och minskade inom 2 veckor efter dess debut under fortsatt behandling med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin.

Dessa ALAT-stegringar var signifikant mer frekvent förekommande i den subgrupp av patienter som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel såsom orala kombinationspreventivmedel eller antikonceptionella vaginalringar (6 av 25 patienter), (se avsnitt 4.3). Däremot var graden av ALAT-stegring hos patienter som använder andra typer av östrogener som ofta används i hormonersättningsbehandling (dvs. oral eller topikal estradiol eller konjugerade östrogener) jämförbar med den grad som observerats hos patienter som inte använde östrogen-innehållande läkemedel (ca 1 % i varje grupp).

Patienter som använder etinylestradiol-innehållande läkemedel (dvs. de flesta orala kombinationspreventivmedel eller antikonceptionella vaginalringar) måste byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. enbart progesteron-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan behandlingen med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Trots att ALAT-stegringen, associerad med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, har varit asymtomatisk, ska patienter instrueras att vara vaksam på tidiga varningstecken på leverinflammation såsom trötthet, svaghet, aptitlöshet, illamående och kräkningar, samt på sena tecken som gulsot och missfärgad avföring och att läkare ska kontaktas omgående om dessa symtom uppkommer. Rutinkontroll av leverenzym är inte nödvändig hos patienter som inte har cirros (vid levercirros, se ovan). Tidig utsättning kan leda till läkemedelsresistens men konsekvenserna för framtida behandling är inte kända.

Graviditet och samtidig användning med ribavirin

Se även avsnitt 4.6.

Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter när Exviera används i kombination med ribavirin, se avsnitt 4.6 och se produktresumén för ribavirin för ytterligare information.

Genotyp-specifik aktivitet

För rekommenderade behandlingsregimer vid olika HCV-genotyper, se avsnitt 4.2. För genotyp-specifik virologisk och klinisk aktivitet, se avsnitt 5.1.

Effekt för dasabuvir har inte fastställts hos patienter med andra HCV-genotyper än genotyp 1. Exviera ska inte användas för behandling av patienter infekterade med andra genotyper än 1.

Samtidig administrering med andra direktverkande virushämmare mot HCV

Säkerhet och effekt för Exviera har fastställts i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin. Samtidig administrering med Exviera och andra virushämmare har inte studerats och kan därför inte rekommenderas.

Återbehandling

Effekten för dasabuvir hos patienter som tidigare använt dasabuvir eller andra läkemedel där det kan finnas korsresistens har inte demonstrerats.

Användning med statiner

Rosuvastatin

Dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir förväntas öka exponeringen av rosuvastatin mer än 3 gånger. Om behandlingen med rosuvastatin krävs under behandlingsperioden, bör maximal daglig dos av rosuvastatin vara 5 mg (se avsnitt 4.5, Tabell 2).

Pitavastatin och fluvastatin

Interaktionen med pitavastatin och fluvastatin har inte undersökts. Teoretiskt förväntas dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir öka exponeringen av pitavastatin och fluvastatin. Ett tillfälligt avbrott av pitavastatin/fluvastatin rekommenderas under behandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Om behandling med statin krävs under behandlingsperioden, är ett byte till en minskad dos av pravastatin/rosuvastatin möjlig (se avsnitt 4.5, Tabell 2).

Behandling av patienter med samtidig HIV-infektion

Exviera rekommenderas i kombination med paritaprevir/ombitasvir/ritonavir och ritonavir är kan främja PI-resistens hos patienter med samtidig HIV-infektion utan pågående antiretroviral behandling. Patienter med samtidig HIV-infektion utan suppressiv antiretroviral behandling ska inte behandlas med dasabuvir. Läkemedelsinteraktioner ska noggrant tas i beaktande vid samtidig HIV-infektion (för mer information se avsnitt 4.5, Tabell 2)

Atazanavir kan användas i kombination med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir om det administreras vid samma tidpunkt. Det bör observeras att atazanavir bör tas utan ritonavir, eftersom ritonavir 100 mg en gång dagligen ingår i den fasta doskombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Kombinationen innebär en ökad risk för hyperbilirubinemi (inklusive okulär ikterus), särskilt när ribavirin är en del av hepatit C-regimen.

Darunavir, doserat 800 mg en gång dagligen, kan användas om det administreras vid samma tidpunkt i kombination med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir hos patienter utan omfattande PI-resistens (sänkt darunavirexponering). Det bör observeras att darunavir bör tas utan ritonavir, eftersom ritonavir 100 mg en gång dagligen ingår den fasta doskombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

För användning av HIV-proteashämmare utöver atazanavir och darunavir se produktresumén för ombitasvir/partiaprevir/ritonavir

Exponeringen av raltegravir ökas väsentligt (2-faldigt). Kombinationen var inte kopplat till några särskilda säkerhetsproblem i ett begränsat antal patienter som behandlades i 12-24 veckor.

Exponeringen av rilpivirin ökas väsentligt (3-faldigt) när rilpivirin ges i kombination med dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med en åtföljande risk för QT-förlängning. Om en HIV-proteashämmare sätts in (atazanavir, darunavir), kan exponeringen av rilpivirin öka ytterligare och rekommenderas därför inte. Rilpivirin bör användas med försiktighet, med upprepade EKG-övervakning.

NNRTI utöver rilpivirin (efavirenz, etravirin och nevirapin) är kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Reaktivering av hepatit B-virus

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dasabuvir för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Laktos

Exviera innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dasabuvir måste alltid administreras tillsammans ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vid samtidig administrering utövar de ömsesidig effekt på varandra (se avsnitt 5.2). Interaktionsprofilerna för substanserna måste därför betraktas tillsammans.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig administrering med enzyminducerare kan öka risken för biverkningar och ALAT-stegringar (se Tabell 2).

Samtidig administrering med etinylestradiol kan öka risken för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3 och 4.4). Kontraindicerade enzyminducerare anges i avsnitt 4.3.

Farmakokinetiska interaktioner

Exvieras förmåga att påverka farmakokinetiken av andra läkemedel

Läkemedelsinteraktionsstudier *in vivo* utvärderade nettoeffekten av kombinationsbehandling, inklusive ritonavir. Följande avsnitt beskriver de specifika transportörer och metaboliserande enzymer som påverkas av dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Se Tabell 2 för vägledning om potentiella interaktioner med andra läkemedel och doseringsrekommendationer för Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Läkemedel metaboliserade av CYP3A4

Se produktresumén för ombitasvir/paritaprevir/ritonavir för mer information (se även Tabell 2).

Läkemedel transporterade av OATP-familjen

Se produktresumén för ombitasvir/paritaprevir/ritonavir för information om OATPB1-, OATP1B3- och OATP2B1-substrat (se även Tabell 2).

Läkemedel transporterade av BCRP

Dasabuvir är en hämmare av BCRP *in vivo*. Samtidig administrering av dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tillsammans med läkemedel som är BCRP-substrat kan öka plasmakoncentrationerna av dessa transportsubstanter och potentiellt kräva dosjustering/klinisk övervakning. Sådana läkemedel inkluderar sulfasalazin, imatinib och vissa statiner (se Tabell 2). Se även Tabell 2 för specifika råd om rosuvastatin som har utvärderats i läkemedelsinteraktionsstudier.

Läkemedel transporterade av P-gp i tarmen

Medan dasabuvir är hämmare av P-gp *in vitro*, observerades inga signifikanta förändringar vid exponering av P-gp-substratet digoxin när det administrerades med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Det kan inte uteslutas att dasabuvir ökar den systemiska exponeringen av dabigatranetexilat pga. hämning av P-gp i tarmen.

Läkemedel metaboliserade genom glukuronidering

Dasabuvir är hämmare av UGT1A1 *in vivo*. Samtidig administrering av dasabuvir med läkemedel som primärt metaboliseras av UGT1A1 resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Rutinmässig klinisk övervakning rekommenderas för läkemedel med smalt terapeutiskt index (t.ex. levotyroxin). Se även Tabell 2 för specifika råd om raltegravir och buprenorfin som har utvärderats i läkemedelsinteraktionsstudier. Dasabuvir har även setts hämma UGT1A4, 1A6 och intestinal UGT2B7 *in vitro* vid *in vivo* relevanta koncentrationer.

Läkemedel metaboliserade av CYP2C19

Samtidig administrering av dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan minska exponeringen av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 (t.ex. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytin) och kan kräva dosjustering/klinisk övervakning. CYP2C19-substrat som utvärderats i läkemedelsinteraktionsstudier inkluderar omeprazol och escitalopram (se Tabell 2).

Läkemedel metaboliserade av CYP2C9

Dasabuvir administrerat med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, påverkande inte exponeringen av CYP2C9-substratet warfarin. Andra CYP2C9 substrat (NSAID [t.ex. ibuprofen], antidiabetika [t.ex. glimepirid, glipizid]) förväntas inte kräva dosjustering.

Läkemedel metaboliserade av CYP2D6 eller CYP1A2

Dasabuvir administrerat med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir påverkade inte exponeringen av CYP2D6-/CYP1A2-substratet duloxetin. Exponeringen för cyklobensaprin, ett CYP1A2-substrat, minskade. Klinisk övervakning och dosjustering kan krävas för andra CYP1A2-substrat (t.ex. ciprofloxacin, cyklobensaprin, teofyllin och koffein). CYP2D6-substrat (t.ex. desipramin, metoprolol och dextrometorfan) förväntas inte kräva dosjustering.

Läkemedel som utsöndras renalt via transportproteiner

Dasabuvir hämmar inte organiska anjontransportörer (OAT1) *in vivo* vilket har visats då interaktion med tenofovir (OAT1-substrat) uteblivit. Studier *in vitro* visar att dasabuvir inte är hämmare av organiska katjontransportörer (OCT2), organiska anjontransportörer (OAT3), eller multiläkemedels- och toxinutdrivande proteiner (MATE1 och MATE2K) vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Dasabuvir förväntas därför inte påverka läkemedel som primärt utsöndras renalt via dessa transportörer (se avsnitt 5.2).

Andra läkemedels förmåga att påverka farmakokinetiken av dasabuvir

Läkemedel som hämmar CYP2C8

Samtidig administrering av dasabuvir och läkemedel som hämmar CYP2C8 (t.ex. teriflunomid, deferasirox) kan öka plasmakoncentrationerna av dasabuvir. Starka CYP2C8-hämmare är kontraindicerade med dasabuvir (se avsnitt 4.3 och Tabell 2).

Enzyminducerare

Samtidig administrering av dasabuvir och läkemedel som är måttliga eller starka enzyminducerare förväntas minska plasmakoncentrationerna för dasabuvir och reducera deras terapeutiska effekt. Kontraindicerade enzyminducerare anges i avsnitt 4.3 och Tabell 2.

Dasabuvir är substrat till P-gp och BCRP och dess största metabolit M1 är ett substrat till OCT1 *in vitro*. Hämning av P-gp och BCRP förväntas inte visa kliniskt relevanta öknings i exponeringen av dasabuvir (Tabell 2).

Dasabuvirs metabolit M1, kvantifierades i alla läkemedelsinteraktionsstudier. Ändring i exponering av metaboliten var generellt i linje med vad som observerats med dasabuvir förutom i studier med CYP2C8-hämmare, gemfibrozil, där metabolitexponeringen minskade med upp till 95 % och CYP3A-inducerare, karbamazepin, där metabolitexponeringen minskade med enbart upp till 39 %.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Exviera administrerat med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, rekommenderas en tät övervakning av international normalised ratio (INR).

Läkemedelsinteraktionsstudier

Rekommendationer för samtidig administrering av dasabuvir och ombitasvir/partiaprevir/ritonavir för ett antal läkemedel anges i Tabell 2.

Om en patient redan använder ett läkemedel eller börjar använda ett läkemedel under behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir där möjlig läkemedelsinteraktion förväntas, ska dosjustering av det samtidigt använda läkemedlet eller lämplig klinisk övervakning övervägas (Tabell 2).

Om dosjustering av samtidig medicinering görs på grund av behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ska doserna återjusteras efter att behandlingen med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir är avslutad.

Tabell 2 visar minsta-kvadratmedelvärden (90 % konfidensintervall) för effekt på koncentrationen av dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och läkemedel som ges samtidigt.

Riktningen av pilarna indikerar riktningen i förändring av exponering ($C_{\max}$ och AUC) hos paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir och det samtidigt administrerade läkemedlet ($\uparrow$ = ökning mer än 20 %, $\downarrow$ = minskning mer än 20 %, $\leftrightarrow$ = ingen förändring eller förändring mindre än 20 %).

Detta är inte en fullständig lista. Exviera administreras med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. För interaktioner med ombitasvir/ritonavir se deras produktresumé.

Tabell 2. Interaktioner mellan Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och andra läkemedel

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	$C_{\max}$	AUC	$C_{\text{dalvärde}}$	Klinisk kommentar
AMINOSALICYLAT						
Sulfasalazin Mekanism: BCRP- hämmning av paritaprevir, ritonavir och dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: $\uparrow$ sulfasalazin				Försiktighet ska beaktas när sulfasalazin administreras samtidigt med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
ANTIARYTMIKA						
Digoxin	Exviera +	$\leftrightarrow$ digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Trots att dosjustering för

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
0,5 mg enkeldos Mekanism: P-gp- hämning av dasabuvir, paritaprevir och ritonavir	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	digoxin inte är nödvändig, rekommenderas lämplig övervakning av digoxinserumnivåerna.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTIBIOTIKA (SYSTEMISK ADMINISTRERING)						
Sulfa- metoxazol, trimetoprim 800/160 mg två gånger dagligen Mekanism: Ökning av dasabuvir, möjligen på grund av CYP2C8- hämning av trimetoprim	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sulfa- metoxazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
ANTICANCER LÄKEMEDEL						
Enzalut- amid Mitotan Mekanism: CYP3A4- induktion av enzalutamid eller mitotan.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Imatinib Mekanism: BCRP- hämning av paritaprevir, ritonavir och dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↑ imatinib				Klinisk övervakning och dosminskning av imatinib rekommenderas.
ANTIKOAGULANTIA						
Warfarin	Exviera +	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Trots att inga förändringar i

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
5 mg enkeldos och andra vitamin K- antagonister	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	warfarins farmakokinetik förväntas, rekommenderas tät övervakning av INR för alla vitamin K-antagonister. Detta på grund av förändringar i leverfunktionen under behandling med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatran- etexilat Mekanism: hämning av P-gp i tarmen av paritaprevir och ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↑ dabigatranetexilat				Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av dabigatranetexilat. Använd med försiktighet.
ANTIEPILEPTIKA						
Karba- mazepin 200 mg engång daglingen följt av 200 mg två gångar dagligen Mekanism: CYP3A4- induktion av karbama- zepin.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ karba- mazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Samtidig användning är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
		↓ karba- mazepin 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	
Feno- barbital Mekanism: CYP3A4- induktion av fenobarbital	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Fenytoin	Exviera + ombitasvir/	Ej studerats. Förväntas:				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Mekanism: CYP3A4- induktion av fenytoin	paritaprevir/ ritonavir	↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				4.3).
S-mefeny- toin Mekanism: CYP2C19- induktion av ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↓ S-mefenytoin				Klinisk övervakning och dosjustering för s- mefenytoin behövs eventuellt.
ANTIDEPRESSIVA						
Escitalo- pram 10 mg enkeldos	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ es- citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Ingen dosjustering krävs för escitalopram.
		↑ S- Desmetyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetin 60 mg enkeldos	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Ingen dosjustering krävs för duloxetin.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIMYKOTIKA						
Ketokona- zol 400 mg en gång dagligen Mekanism: CYP3A4/P- gp-hämning av ketokonazol och paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ keto- konazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Samtidig användning är kontraindicerad (se produktresumén för 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	
LIPIDSÄNKANDE MEDEL						
Gemfibrozil 600 mg två gångar dagligen	Exviera + paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	Samtidig användning är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Mekanism: Ökning i exponering av dasabuvir på grund av CYP2C8- hämning. Ökning av paritaprevir beror möjligen på OATP1B1- hämning av gemfibrozil.						
ANTIMYKOBAKTERIELLA LÄKEMEDEL						
Rifampicin Mekanism: CYP3A4- /CYP2C8- induktion av rifampicin.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ORALA ANTIHYPERGLYKEMISKA BIGUANIDER						
Metformin 500 mg enkeldos	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ metformin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,77 (0,71-0,83) 0,83 (0,74-0,93) 0,92 (0,87-0,98) 0,63 (0,44-0,91)	0,90 (0,84-0,97) 0,86 (0,78-0,94) 1,01 (0,97-1,05) 0,80 (0,61-1,03)	NA 0,95 (0,84-1,07) 1,01 (0,98-1,04) 1,22 (1,13-1,31)	Ingen dosjustering krävs för metformin vid samtidig administrering av Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
KALCIUMKANALBLOCKERARE						
Amlodipin 5 mg enkeldos Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ amlodipin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	1,26 (1,11-1,44) 1,05 (0,97-1,14) 1,00 (0,95-1,06) 0,77 (0,64-0,94)	2,57 (2,31-2,86) 1,01 (0,96-1,06) 1,00 (0,97-1,04) 0,78 (0,68-0,88)	NA 0,95 (0,89-1,01) 1,00 (0,97-1,04) 0,88 (0,80-0,95)	Sänk dosen amlodipin med 50 % och kontrollera patienter för klinisk effekt.
PREVENTIVMEDEL						
Etinylestradiol/ norgestim 0,035/0,25 mg en gång dagligen Mekanism: Troligtvis UGT- hämning av paritaprevir, ombitasvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ etinylestradiol Norgestim metaboliter: ↑ norgestrel ↑ nor- elgestromin ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir	1,16 (0,90-1,50) 2,26 (1,91-2,67) 2,01 (1,77-2,29) 0,51 (0,22-1,18) 1,05 (0,81-1,35)	1,06 (0,96-1,17) 2,54 (2,09-3,09) 2,60 (2,30-2,95) 0,48 (0,23-1,02) 0,97 (0,81-1,15)	1,12 (0,94-1,33) 2,93 (2,39-3,57) 3,11 (2,51-3,85) 0,53 (0,30- 0,95) 1,00 (0,88- 1,12)	Etinylestradiol-innehållande oral preventivmedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
och dasabuvir.		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Noretisteron (minipiller)	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ noretisteron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Ingen dosjustering krävs för noretisteron eller Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
0,35 mg en gång dagligen		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
DIURETIKA						
Furosemid 20 mg enkeldos	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Kontrollera patienter för klinisk effekt. En sänkning av furosemiddosen upp till 50 % kan krävas.
Mekanism: Troligtvis UGT1A1 hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
HCV ANTIVIRALA MEDEL						
Sofosbuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Ingen dosjustering krävs för sofosbuvir vid administrering med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
400 mg en gång dagligen		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
Mekanism: BCRP- och P-gp- hämning av paritaprevir, ritonavir och dasabuvir.						
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL						
Johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas:				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Mekanism: CYP3A4- induktion av johannesört.		↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: PROTEASHÄMMARE						
För allmän kommentar på behandling inklusive diskussion angående olika antiretrovirala regimer som kan användas hos patienter med samtidig HIV-infektion, se avsnitt 4.4 (Behandling av patienter med samtidig HIV-infektion) samt						

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
produktresumén för ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Atazanavir 300 mg en gång dagligen (som ges vid samma tidpunkt) Mekanism: Ökning av paritaprevir-exponering kan bero på att atazanavir hämmar OATPer	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Rekommenderad dos av atazanavir är 300 mg, utan ritonavir i kombination Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir måste administreras vid samma tidpunkt som Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ritonavirdosen ingår i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kommer att öka farmakokinetiken av atazanavir. Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen (administrerat på kvällen) Mekanism: Ökning av paritaprevir-exponering kan bero på OATP1B1/ B3- och CYP3A-hämningen av atazanavir och CYP3A-hämning av ytterligare ritonavirdos.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Kombinationen av atazanavir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ökar bilirubinnivåerna, framför allt när ribavirin är del av hepatit C-regimen, se avsnitt 4.4 och 4.8.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunavir 800 mg en gång	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Den rekommenderade dosen av darunavir är 800 mg en gång dagligen,
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
dagligen (given vid samma tid- punkt) Mekanism: okänd	ritonavir	↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	utan ritonavir, när det ges vid samma tidpunkt som ombitasvir/paritaprevir/riton- avir + dasabuvir (ritonavirdosen i ombitasvir/paritaprevir/riton- avir kommer att ge en förhöjning av darunavirs farmakokinetik). Denna regim kan användas hos patienter med avsaknad av omfattande PI resistens (dvs. brist på darunavir associerad RAM), se även avsnitt 4.4.
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen Mekanism: okänd	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Darunavir kombinerad med ombitasvir/paritaprevir/riton- avir + dasabuvir rekommenderas inte hos patienter med omfattande PI resistens. Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen (administrer at på kvällen) Mekanism: okänd	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 två gånger dagligen ¹ Mekanism: Ökning av paritaprevir- exponering kan bero på hämning av CYP3A/ efflux transportöre r av lopinavir och högre dos av ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger eller 800/200 mg en gång dagligen är kontraindicerat med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir pga. ökning i paritaprevirexponering (se produktresumén för ombitasvir/paritaprevir/riton- avir).
		↔ 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)	

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: ICKENUKLEOSIDER, HÄMMARE AV OMVÄNT TRANSKRIPTAS						
Rilpivirin ² 25 mg en gång dagligen administrerat på morgonen med föda Mekanism: CYP3A4-hämning av ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Samtidig användning av Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med rilpivirin en gång dagligen ska endast övervägas hos patienter utan känd QT-förlängning eller utan samtidig andra QT-förlängande läkemedel. Om kombinationen används, bör upprepande EKG-övervakning göras, se avsnitt 4.4. Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir- disoproxil- fumarat 600/300/200 mg en gång dagligen Mekanism: möjlig enzym-inducering av efavirenz.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Samtidig användning av efavirenz (enzyminducerare) baserade behandlingsregimer med paritaprevir/ritonavir + dasabuvir resulterade i en ALAT-stegring och därför avbröts studien.				Samtidig användning med efavirenz-innehållande behandling är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Nevirapin Etravirin	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: INTEGRAS HÄMMARE						
Dolute- gravir 50 mg en gång dagligen Mekanism: Möjligen på grund av UGT1A1- hämning av paritaprevir, dasabuvir och ombitasvir samt CYP3A4- hämning av ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir ↔ dasabuvir	1,22 (1,15-1,29) 1,01 (0,92-1,11)	1,38 (1,30-1,47) 0,98 (0,92-1,05)	1,36 (1,19-1,55) 0,92 (0,85-0,99)	Ingen dosjustering krävs för dolutegravir vid administrering med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ 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 två gångar dagligen Mekanism: UGT1A1- hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		Inga kliniskt relevanta förändringar av dasabuvir, paritaprevir och ombitasvir exponering (baserat på jämförelse av historiska data) observerades vid samtidig användning.				
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: NUKLEOSIDHÄMMARE						
Abakavir/ lamivudin 600/300 mg en gång dagligen	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abakavir ↓ lamivudin ↔ dasabuvir	0,87 (0,78-0,98) 0,78 (0,72-0,84) 0,94 (0,86-1,03)	0,94 (0,90-0,99) 0,88 (0,82-0,93) 0,91 (0,86-0,96)	NA 1,29 (1,05-1,58) 0,95 (0,88-1,02)	Ingen dosjustering krävs för abakavir eller lamivudin vid administrering med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Em- tricitabin/ tenofovir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/	↔ em- tricitabin ↔ tenofovir	1,05 (1,00-1,12) 1,07 (0,93-1,24)	1,07 (1,00-1,14) 1,13 (1,07-1,20)	1,09 (1,01-1,17) 1,24 (1,13-1,36)	Ingen dosjustering krävs för emtricitabin/tenofovir och Exviera +

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
200 mg en gång dagligen/ 300 mg en gång om dagen	ritonavir	↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
HMG CoA REDUKTASHÄMMARE						
Rosuva- statin 5 mg en gång dagligen Mekanism: OATP1B hämning av paritaprevir och BCRP-hämning av dasabuvir, paritaprevir och ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maximal daglig dos av rosuvastatin bör vara 5 mg (se avsnitt 4.4).
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatin 10 mg en gång dagligen. Mekanism: OATP 1B1-hämning av paritaprevir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Sänk dosen av pravastatin med 50 %.
		↔ 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)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Fluvastatin Mekanism: OATP1B/B CRP hämning av paritaprevir Pitavastatin Mekanism: OATP1B- hämning av paritaprevir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Samtidig användning med fluvastatin och pitavastatin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Ett tillfälligt avbrott av fluvastatin och pitavastatin rekommenderas under behandlingen. Om statinbehandling krävs under behandlingsperioden, är ett byte till en minskad dos av pravastatin eller rosuvastatin möjlig. Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
IMMUNSUPPRESIVA MEDEL						
Ciklosporin 30 mg en gång dagligen, enkel dos ³ Mekanism: Påverkan på ciklosporin beror på CYP3A4- hämning av ritonavir och ökning av paritaprevir exponering kan bero på OATP/BCR P/P-gp- hämning av ciklosporin.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ciklosporin ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	1,01 (0,85-1,20) 0,66 (0,58-0,75) 0,99 (0,92-1,07) 1,44 (1,16-1,78)	5,82 (4,73-7,14) 0,70 (0,65-0,76) 1,08 (1,05-1,11) 1,72 (1,49-1,99)	15,8 (13,8-18,09) 0,76 (0,71-0,82) 1,15 (1,08-1,23) 1,85 (1,58-2,18)	När en kombinationsbehandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir startas, ge en femtedel av den totala dagliga dosen ciklosporin en gång dagligen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Övervaka ciklosporinnivåerna och justera dosen och/eller dosfrekvensen vid behov. Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Takrolimus 2 mg enkeldos ⁴ Mekanism: Påverkan på takrolimus beror på CYP3A4-	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ takrolimus ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	3,99 (3,21-4,97) 0,85 (0,73-0,98) 0,93 (0,88-0,99) 0,57 (0,42-0,78)	57,1 (45,5-71,7) 0,90 (0,80-1,02) 0,94 (0,89-0,98) 0,66 (0,54-0,81)	16,6 (13,0-21,2) 1,01 (0,91-1,11) 0,94 (0,91-0,96) 0,73 (0,66-0,80)	När en kombinationsbehandling med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir startas, ge 0,5 mg takrolimus en gång i veckan. Övervaka takrolimusnivåerna och justera dosen och/eller dosfrekvensen vid behov.

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
hämning av ritonavir.						Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
JÄRNKELATKOMPLEXBILDARE						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↑ dasabuvir				Deferasirox kan öka dasabuvirexponeringen och ska användas med försiktighet.
LÄKEMEDEL MOT MULTIPEL SKLEROS						
Terifluno- mid	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↑ dasabuvir				Teriflunomid kan öka dasabuvirexponeringen och ska användas med försiktighet.
OPIOIDER						
Metadon 20-120 mg en gång dagligen ⁵	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R- Metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Ingen dosjustering krävs för metadon och Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↔ S- Metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir och dasabuvir (baserat på korsvis jämförelse av studier)				
Buprenorfin / naloxon 4-24 mg/1-6 mg en gång dagligen ⁵ Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir och UGT- hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ bu- prenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Ingen dosjustering krävs för buprenorfin/naloxon och Exviera + ombitasvir/paritaprevir/riton avir.
		↑ norbu- prenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir och dasabuvir (baserat på korsvis jämförelse av studier)				
MUSKELRELAXANTIA						
Kariso- prodol 250 mg enkeldos Mekanism: CYP2C19- induktion av ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Ingen dosjustering krävs för karisoprodol. Öka dosen om det är kliniskt indicerat.
		↔ 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)	

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Cyklo- bensaprin 5 mg enkeldos Mekanism: Minskning möjligen på grund av CYP1A2- induktion av ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ cyklo- bensaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Ingen dosjustering krävs för cyklobensaprin. Öka dosen om det är kliniskt indicerat.
		↔ 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)	
NARKOTISKA ANALGETIKA						
Paracetamol (given som en fast kombina- tion hydrokodon/ paraceta- mol) 300 mg enkeldos	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Ingen dosjustering krävs för paracetamol vid administrering med 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)	
Hydro- kodon (given som en fast kombina- tion hydrokodon/ paraceta- mol) 5 mg enkeldos Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1.40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	En minskning av hydrokodondosen med 50 % och/eller klinisk övervakning bör övervägas vid administrering med Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		Förändringar av dasabuvir och ombitasvir, paritaprevir är desamma som anges för paracetamol ovan.				
PROTONPUMPSHÄMMARE						
Omeprazol 40 mg en gång dagligen Mekanism:	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Högre doser av omeprazol bör användas om det är kliniskt indicerat.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
CYP2C19- induktion av ritonavir.						ritonavir.
Esomepra- zol Lansoprazol Mekanism: CYP2C19- induktion av ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Högre doser av esomeprazol/lansoprazol bör användas om det är kliniskt indicerat.
SÖMNMEDEL OCH LUGNANDE MEDEL						
Zolpidem 5 mg enkeldos	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Ingen dosjustering krävs för zolpidem.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ 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 enkeldos Mekanism: CYP2C19- induktion av ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Ingen dosjustering krävs för diazepam. Öka dosen om det är kliniskt indicerat.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam 0,5 mg enkeldos Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Klinisk övervakning av patienter rekommenderas. En sänkning av dosen alprazolam kan övervägas baserat på kliniskt svar.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	Ingen dosjustering krävs för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
SKÖLDKÖRTELHORMONER						
Levotyroxin Mekanism: UGT1A1- hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ej studerats. Förväntas: ↑ levotyroxin				Klinisk övervakning och dosjustering av levotyroxin kan krävas.

Läkemedel/ möjlig interak- tions- mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen (administrerat på kvällen) var också administrerat med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Effekten på C_{max} och AUC på direktverkande antivirala och lopinavir liknande den som observerats vid lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen med dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. - Rilpivirin var också administrerat på kvällen med föda och på natten 4 timmar efter middag med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i studien. Effekten på rilpivirinoxponeringen liknande den som observerats då rilpivirin administrerats på morgonen med föda med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. - Ciklosporin 100 mg ensamt och 30 mg administrerat med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosnormaliserad ciklosporinratio visas för interaktion med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. - Takrolimus 2 mg ensamt och 2 mg administrerat med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dosnormaliserad takrolimusratio visas för interaktion med Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. - Dosnormaliserade parametrar rapporterad för metadon, buprenorfin och naloxon Observera: Doser som användes för Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, en gång dagligen och dasabuvir 400 mg två gånger dagligen eller 250 mg två gånger dagligen. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir administrerades i upprepade doser i alla läkemedelsinteraktionsstudier förutom läkemedelsinteraktionsstudier med karbamazepin, gemfibrozil, ketokonazol och sulfametoxazol/trimetoprim.						

Pediatrisk population

Läkemedelsinteraktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter när Exviera används med ribavirin. Signifikanta teratogena och/eller embryocidala effekter har visats hos alla djurarter som exponerats för ribavirin och därför är ribavirin kontraindicerat hos gravida kvinnor och hos manliga partners till gravida kvinnor. Se produktresumén för ribavirin för ytterligare information.

Kvinnliga patienter: Kvinnor i fertil ålder ska inte ta ribavirin utan att använda en effektiv preventivmetod under behandling med ribavirin och under 4 månader efter behandling.

Manliga patienter och deras kvinnliga partners: Manliga patienter eller deras kvinnliga partners i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med ribavirin och under 7 månader efter behandling.

Etinylestradiol är kontraindicerat i kombination med Exviera (se avsnitt 4.3). Se ytterligare information om specifika hormonella preventivmedel i avsnitt 4.3 och 4.4.

Graviditet

Det finns mycket begränsad data från användning av Exviera i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Exviera under graviditet.

Om ribavirin ges samtidigt med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, gäller kontraindikationer vid användning av ribavirin under graviditet (se även produktresumén för ribavirin).

Amning

Det är okänt om dasabuvir och metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgänglig farmakokinetisk djurdata har visat att dasabuvir och dess metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). Eftersom det finns en risk att läkemedlet orsakar biverkningar hos det ammande barnet, måste ett beslut fattas om att avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Exviera efter att hänsyn tagits gällande fördelen med behandling för modern. För patienter som samtidigt ges ribavirin, se produktresumén för ribavirin.

Fertilitet

Data för dasabuvirs effekt på fertilitet hos människa saknas. Inga effekter på fertiliteten observerades i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör informeras om att trötthet har rapporterats vid behandling med Exviera i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och ribavirin (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sammanfattningen av säkerhetsprofilen baseras på sammanslagna data från de kliniska fas 2 och 3 studierna med fler än 2600 patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (mer än 20 % av patienterna) hos personer som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin var trötthet och illamående. Andelen patienter som permanent avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 0,2 % (5/2044) och 4,8 % (99/2044) av patienterna fick sänkt ribavirindos på grund av biverkningar.

Hos patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir utan ribavirin, var biverkningar som vanligtvis förknippas med ribavirin (t.ex. illamående, sömnlöshet, anemi) mindre frekventa. Inga patienter (0/588) avbröt behandlingen permanent på grund av biverkningar.

Säkerhetsprofilen för Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir hos patienter med kompenserad cirros var jämförbar med den för patienter utan cirros, med undantag av förhöjda nivåer av övergående hyperbilirubinemi när ribavirin var en del av behandlingen.

Biverkningar i tabellform

Tabell 3 anger biverkningar där sambandet mellan dasabuvir, i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin och biverkan åtminstone är en rimlig möjlighet. Merparten av biverkningarna som anges i Tabell 3 hade svårhetsgrad 1 vid behandlingen med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 3. Biverkningar identifierade med Exviera i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med och utan ribavirin

Frekvens	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2044	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Vanliga	Anemi	
<i>Psykiska störningar</i>		
Mycket vanliga	Insomnia	
<i>Magtarmkanalen</i>		
Mycket vanliga	Illamående	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
Mycket vanliga	Pruritus	
Vanliga		Pruritus
Sällsynta	angioödem	angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
Mycket vanliga	Asteni	
	Trötthet	

* Datauppsättningen inkluderar alla genotyp 1-infekterade patienter i fas 2 och 3 studier, inklusive patienter med cirros.

Observera: för avvikande laboratorievärden, se Tabell 4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Avvikande laboratorievärden

Förändringar i utvalda laboratorievärden beskrivs i Tabell 4. En tabulering (sida vid sida) visas för att förenkla presentationen. Direkt jämförelse mellan studier bör inte göras på grund av de har olika design.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade laboratorievärden

Laboratorievärden	SAPPHIRE I och II	PEARL II, III, och IV	TURQUOISE II (patienter med cirrhosis)
	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + ribavirin 12 veckor N = 770 n (%)	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir 12 veckor N = 509 n (%)	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + ribavirin 12 eller 24 veckor N = 380 n (%)
ALAT			
>5-20 × ULN* (grad 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × ULN (grad 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobin			
<100-80 g/l (grad 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
<80-65 g/l (grad 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
<65 g/l (grad 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Total bilirubin			
>3-10 × ULN (grad 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
>10 × ULN (grad 4)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ULN: (Upper Limit of Normal) Övre gräns för normalvärdet enligt riktlinjer.			

ALAT-stegring i serum

I sammanslagna analyser av kliniska studier med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med och utan ribavirin uppvisade 1 % av patienterna övergående serum ALAT-stegringar efter påbörjad behandling som var större än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Eftersom incidensen av denna stegring skedde hos 26 % av kvinnor som samtidigt använde ett etinylestradiol-innehållande läkemedel är sådana läkemedel kontraindicerade med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ingen ökning i incidensen av ALAT-stegring observerades med andra typer av systemiska östrogener som ofta används vid hormonersättningsbehandling (t.ex. estradiol eller konjugerade östrogener). Stegringarna i ALAT var vanligen asymtomatiska och uppträdde i regel under de första 4 veckorna av behandlingen (medeltid 20 dagar, intervall 8-57 dagar) och var övergående under pågående behandling. Två patienter avslutade behandlingen på grund av stegring i ALAT, inklusive en som använde etinylestradiol. Tre patienter avbröt behandlingen med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i en till sju dagar, inklusive en patient som använde etinylestradiol. Merparten ALAT-stegringar var övergående och bedömdes vara relaterat till Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Stegning i ALAT förknippades i allmänhet inte med förhöjning i bilirubin. Cirros är inte en riskfaktor för förhöjt ALAT (se avsnitt 4.4).

Förhöjning av serumbilirubin

Övergående förhöjningar av serumbilirubin (främst okonjugerat) observerades hos patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin, pga. hämning av bilirubintransportörer OATP1B1/1B3 av paritaprevir och ribavirin-inducerad hemolys. Förhöjning av bilirubin uppkom efter påbörjad behandling, med sin topp i studievecka 1, och var i allmänhet övergående under pågående behandling. Förhöjt bilirubin förknippades inte med förhöjning av aminotransferas. Frekvensen av förhöjningar av okonjugerat bilirubin var lägre bland patienter som inte fick ribavirin.

Levertransplanterade patienter

Den övergripande säkerhetsprofilen för HCV-infekterade transplanterade patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och ribavirin (i tillägg till deras immunosuppressiva läkemedel) liknade den för patienter som behandlats med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och ribavirin i fas 3 kliniska studier, även om vissa biverkningar förekom i högre frekvens. 10 patienter (29,4 %) hade minst ett laboratorievärde under pågående behandling för hemoglobin som var lägre än 10 g/dl. 10 av 34 patienter (29,4 %) fick dosen av ribavirin justerad pga. hemoglobinminskning och 2,9 % (1/34) gjorde ett uppehåll med ribavirin. Ändringarna i ribavirindosen påverkade inte SVR resultaten. 5 patienter behövde erytropoietin, alla av dessa hade en startdos av ribavirin på 1000 till 1200 mg dagligen. Ingen patient behövde blodtransfusion.

Samtidig infektion med HIV/HCV

Den övergripande säkerhetsprofilen hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion liknar den som observerats hos HCV-monoinfekterade patienter. Övergående förhöjning i total bilirubin > 3 x ULN (främst okonjugerat) uppträdde hos 17 (27,0 %) patienter; 15 av dessa patienter fick atazanavir. Ingen patient med hyperbilirubinemi hade samtidig förhöjning i aminotransferas.

Biverkningar som rapporterats efter att produkten släppts ut på marknaden

Lever och gallvägar: Leverdekompensation, leversvikt har observerats vid behandling med Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller utan ribavirin (se avsnitt 4.4). Frekvensen för dessa biverkningar är okänd.

Pediatrisk population

Säkerhet för Exviera för barn och ungdomar < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

4.9 Överdoser

Den högsta dokumenterade engångsdosen till friska frivilliga försökspersoner var 2 g dasabuvir. Inga studie relaterade biverkningar eller kliniskt signifikanta avvikande laboratorievärden observerades. Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar eller effekter och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel, direktverkande, ATC-kod: J05AX16

Verkningsmekanism

Dasabuvir är en icke-nukleosid hämmare av HCV RNA-beroende RNA-polymeras som kodas av NS5B-genen, som är väsentlig för replikation av det virala genomet.

Samtidig administrering av dasabuvir och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinerar tre direktverkande antivirala läkemedel med olika verkningsmekanismer och icke-överlappande

resistensprofil för att angripa HCV vid flera steg i virus livscykeln. I produktresumén för ombitasvir/paritaprevir/ritonavir finns mer information om deras farmakologiska egenskaper.

Aktivitet i cellkultur och/eller biokemiska studier

EC₅₀ för dasabuvir mot genotyp 1a-H77 och 1b-Con1 stammar i HCV replikoncellsanalysen var 7,7 pM respektive 1,8 nM. Replikonaktiviteten för dasabuvir minskade 12- till 13-faldigt i närvaro av 40 % humanplasma. Medelvärde EC₅₀ för dasabuvir mot replikoner innehållande NS5B från en panel av behandlingsnaiva genotyp 1a- och 1b-isolat i HCV replikoncellanalyser var 0,77 pM (intervall 0,4-2,1 nM, n = 11) respektive 0,46 nM (intervall 0,2-2 nM, n = 10). I biokemisk analys, hämmade dasabuvir en panel av genotyp 1a- och 1b-polymeraser med ett IC₅₀-medelvärde på 4,2 nM (intervall 2,2-10,7 nM, n = 7).

Dasabuvirs metabolit M1 hade EC₅₀-värden på 39 respektive 8 nM mot genotyp 1a-H77 och 1b-CON1 stammar i HCV replikoncellsanalysen. Aktiviteten av M1 metaboliten försvagades 3-4 gånger i närvaro av 40 % humanplasma. I biokemisk analys hade dasabuvir hade en reducerad aktivitet mot NS5B polymeraser från HCV-genotyper 2a, 2b, 3a och 4a (IC₅₀-värden sträckte sig från 900 nM till >20 µM).

Resistens

I cellkultur

Resistens mot dasabuvir för varianter av NS5B, som valts ut i cellkultur eller som identifierats i kliniska fas 2b och 3 studier bestämdes fenotypiskt av lämpliga genotyp 1a och 1b replikoner.

I genotyp 1a minskade substitutioner C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, och Y561H i HCV NS5B känsligheten för dasabuvir. I genotyp 1a replikon minskade aktiviteten av dasabuvir 21- till 32-faldigt av substitutioner M414T, S556G eller Y561H; 152- till 261-faldigt av substitutioner A553T, G554S eller S556R; och 1472- och 975-faldigt av substitutioner C316Y och Y448H. G558R och D559G/N sågs som nyuppkomna substitutioner i samband med behandling, men aktiviteten av dasabuvir hos dessa varianter kunde inte utvärderas på grund av dålig replikationskapacitet. I genotyp 1b minskade substitutioner C316N, C316Y, M414T, Y448H och S556G i HCV NS5B känsligheten för dasabuvir. Aktiviteten av dasabuvir minskade 5- och 11-faldigt av C316N och S556G; 46-faldigt av M414T eller Y448H; och 1569-faldigt av C316Y substitutioner i genotyp 1b replikon. Dasabuvir bibehöll full aktivitet mot replikoner med substitutioner S282T i nukleosidens bindningsställe, M423T i nedre tummen, och P495A/S, P496S eller V499A i övre tummen.

Effekt på behandlingssvaret av HCV-polymorfismer/substitutioner vid baslinjen

En sammanslagen analys av patienter med genotyp 1 HCV-infektion, som behandlades med dasabuvir, ombitasvir, och paritaprevir med eller utan ribavirin i kliniska fas 2b och 3 studier behandlade med dasabuvir, ombitasvir och paritaprevir med eller utan ribavirin genomfördes för att undersöka sambandet mellan NS3/4A, NS5A eller NS5B substitutioner/polymorfism vid baslinjen och behandlingssvar vid rekommenderade behandlingsregimer.

Fler än 500 genotyp 1a baslinjeprover har analyserats och de mest frekvent observerade resistensassocierade varianterna var M28V (7,4 %) i NS5A och S556G (2,9 %) i NS5B. Q80K ger minimal resistens mot paritaprevir trots hög prevalens av polymorfism i NS3 (41,2 % av proverna). Resistensassocierade varianter vid aminosyrapositioner R155 och D168 i NS3 observerades sällan (mindre än 1 %) vid baslinjen. Fler än 200 genotyp 1b baslinjeprover har analyserats och de mest frekvent observerade resistensassocierade varianterna var Y93H (7,5 %) i NS5A och C316N (17,0 %) och S556G (15 %) i NS5B. Med tanke på den låga frekvensen av virologisk svikt som observerats med rekommenderade behandlingsregimer för HCV genotyp 1a-och 1b-infekterade patienter, verkar förekomsten av baslinjevarianter att ha liten inverkan på sannolikheten att uppnå SVR.

Kliniska studier

Av de 2510 HCV genotyp 1-infekterade patienter som behandlades med regimer innehållande dasabuvir, ombitasvir och paritaprevir med eller utan ribavirin (i 8, 12 eller 24 veckor) i kliniska fas 2b och 3 studier, upplevde totalt 74 patienter (3 %) virologisk svikt (främst recidiv efter behandling). Nyuppkomna varianter i samband med behandling och deras prevalens i dessa populationer med virologisk svikt visas i Tabell 5. Av de 67 genotyp 1a-infekterade patienterna, observerades NS3 varianter hos 50 patienter, NS5A varianter hos 46 patienter, NS5B varianter hos 37 patienter, och nyuppkomna varianter i samband med behandling mot alla 3 läkemedelsklasser förekom hos 30 patienter. Av 7 genotyp 1b-infekterade patienterna observerades nyuppkomna varianter i samband med behandling i NS3 hos 4 patienter, i NS5A hos 2 patienter, och i både NS3 och NS5A hos 1 patient. Ingen genotyp 1b-infekterad patient hade nyuppkomna varianter i samband med behandling mot alla 3 läkemedelsklasserna.

Tabell 5. Nyuppkomna aminosyrasubstitutioner i samband med behandling från sammanslagna analyser av Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin regimer i kliniska fas 2b- och fas 3-studier (N=2510)

Target	Nyuppkomna aminosyrasubstitutioner ^a	Genotyp 1a N=67 ^b % (n)	Genotyp 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	Mindre än 5 %	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	--

a. Observerades hos minst 2 patienter av samma subgenotyp

b. N=66 för målparametern NS5B.

c. Substitutioner observerades i kombination med andra nyuppkomna substitutioner vid NS3 position R155 eller D168

d. Observerades i kombination hos genotyp 1b-infekterade patienter.

e. Observerades i kombination hos 6 % (4/67) av patienterna.

Observera: Följande varianter valdes ut i cellkultur men var inte nyuppkomna i samband med behandling: NS3 varianter A156T hos genotyp 1a och R155Q och D168H hos genotyp 1b; NS5A varianter Y93C/H hos genotyp 1a och L31F/V eller Y93H i kombination med L28M, L31F/V eller P58S hos genotyp 1b; och NS5B varianter Y448H hos genotyp 1a och M414T och Y448H hos genotyp 1b.

Persistens för resistensassocierade substitutioner

Persistensen för dasabuvir, ombitasvir och paritaprevir resistensassocierade aminosyrasubstitutioner i NS5B, NS5A och NS3, utvärderades hos genotyp 1a-infekterade patienter i fas 2b-studier.

Nyuppkomna dasabuvir-varianter i samband med behandling var M414T, G554S, S556G, G558R eller D559G/N i NS5B hos 34 patienter. Nyuppkomna ombitasvir-varianter i samband med behandling

M28T, M28V eller Q30R observerades i NS5A i 32 patienter. Nyuppkomna paritaprevir-varianter i samband med behandling V36A/M, R155K eller D168V observerades i NS3 hos 47 patienter.

NS3 varianterna V36A/M och R155K och NS5B varianterna M414T och S556G förblev detekterbara 48 veckor efter avslutad behandling, medan NS3 variant D168V och alla andra NS5B varianter inte observerades 48 veckor efter avslutad behandling. Samtliga nyuppkomna NS5A-varianter i samband med behandling förblev detekterbara 48 veckor efter avslutad behandling. På grund av höga SVR-frekvenser hos genotyp 1b, kunde inte trender i persistens för nyuppkomna varianter i samband med behandling i denna genotyp fastställas.

Att virus med resistantassocierade substitutioner inte kunde detekteras innebär inte att det resistent viruset inte längre är närvarande i kliniskt signifikanta nivåer. Den långsiktiga kliniska betydelsen av nyuppkomst eller persistens av virus som innehåller Exviera- och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-resistensassocierade substitutioner för framtida behandling är okänd.

Korsresistens

Korsresistens förväntas bland NS5A-hämmare, NS3/4A-proteashämmare och icke-nukleosid NS5B-hämmare inom respektive läkemedelsklass. Hur behandlingen med ombitasvir, paritaprevir eller dasabuvir påverkar effekten av andra NS5A-hämmare, NS3/4A-proteashämmare eller NS5B-hämmare har inte studerats.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Exviera i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin utvärderades i sju kliniska fas 3-studier, däribland två studier enbart hos patienter med kompenserad cirros (Child-Pugh A), på över 2360 patienter med kronisk HCV-infektion genotyp 1 som sammanfattas i Tabell 6.

Tabell 6. Fas 3 globala multicenter studier med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin (RBV).

Studie	Antal behandlade patienter	HCV genotyp (GT)	Sammanfattning av studiedesign
Behandlingsnaiva, utan cirros			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Peginterferon + ribavirin Behandlingserfarna, utan cirros			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (öppen)	179	GT1b	Arm A: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Behandlingsnaiva och peginterferon + ribavirin behandlingserfarna, med kompenserad cirros			
TURQUOISE II (öppen)	380	GT1	Arm A: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 veckor) Arm B: Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 veckor)
TURQUOISE III (öppen)	60	GT1b	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 veckor)

I alla sju fas 3-studierna var dosen för Exviera 250 mg två gånger dagligen och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg en gång dagligen. För patienter som fick ribavirin var dosen 1000 mg ribavirin per dag för patienter som vägde mindre än 75 kg eller 1200 mg per dag för patienter som vägde 75 kg eller mer.

Kvarstående virologiskt svar (Sustained Viral Response, [SVR]) var det primära effektmåttet för att bestämma utläkningsfrekvens för HCV i fas 3-studierna och definierades som okvantifierbart eller odetekterbart HCV-RNA 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Behandlingslängden var fastställd i varje studie och inte styrd av patienternas HCV RNA-nivåer (dvs. ej responsstyrd terapi). Plasmavärden för HCV-RNA uppmättes under de kliniska studierna med COBAS TaqMan HCV-testet (version 2.0), för användning med High Pure System. Analysen hade en nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) på 25 IE per ml.

Kliniska studier på behandlingsnaiva vuxna

SAPPHIRE I – genotyp 1, behandlingsnaiva

SAPPHIRE I var en randomiserad, global multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie gjord på 631 behandlingsnaiva vuxna med kronisk HCV-infektion genotyp 1 utan cirros. Behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir gavs i 12 veckor i kombination med ribavirin. Patienter som randomiserats till placeboarmen fick placebo i 12 veckor, därefter fick de öppen behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 veckor.

Behandlade patienter (N = 631) hade en medianålder på 52 år (intervall: 18 -70); 54,5 % var män; 5,4 % var svarta; 16,2 % hade ett BMI på minst 30 kg/m²; 15,2 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 69,3 % hade IL28B icke-CC genotyp; 79,1 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 15,4 % hade portal fibros (F2) och 8,7 % hade septal fibros (F3); 67,7 % hade HCV-infektion genotyp 1a; 32,3 % hade HCV-infektion genotyp 1b.

Tabell 7 visar SVR12-resultat för genotyp 1-infekterade behandlingsnaiva patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 veckor i SAPPHIRE I.

Tabell 7. SVR12 för genotyp 1-infekterade behandlingsnaiva patienter i SAPPHIRE I

Behandlingsresultat	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV i 12 veckor		
	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12			
VS ^a under behandling	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Övriga ^b	9/473	1,9	

a. Bekräftat HCV ≥ 25 IE/ml efter HCV RNA < 25 IE/ml under behandling, bekräftad ökning 1 log₁₀ IE/ml av HCV RNA från nadir, eller HCV RNA konsekvent ≥ 25 IE/ml med minst 6 veckors behandling.

b. Övriga inkluderar tidigt utsättande av läkemedel som inte beror på virologisk svikt och avsaknad av HCV RNA värden i SVR12 fönstret.

Inga patienter med HCV-infektion genotyp 1b upplevde virologisk svikt under behandling och en patient med HCV-infektion genotyp 1b fick recidiv.

PEARL III – genotyp 1b, behandlingsnaiva

PEARL III var en randomiserad, global multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie gjord på 419 behandlingsnaiva vuxna med kronisk HCV-infektion genotyp 1b utan cirros. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 för att få behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin i 12 veckor.

Behandlade patienter (N = 419) hade en medianålder på 50 år (intervall: 19-70), 45,8 % var män; 4,8 % var svarta; 16,5 % hade ett BMI på minst 30 kg/m²; 9,3 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 79,0 % hade IL28B icke-CC genotyp; 73,3 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA på minst 800000 IE/ml; 20,3 % hade portal fibros (F2) och 10,0 % hade septal fibros (F3).

Tabell 8 visar SVR12-resultat för genotyp 1b-infekterade behandlingsnaiva patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin i 12 veckor i PEARL III. I denna studie

hade Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir utan ribavirin liknande SVR12-resultat (100 %) jämfört med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (99,5 %).

Tabell 8. SVR12 för genotyp 1b-infekterade behandlingsnaiva patienter i PEARL III

Behandlingsresultat	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 veckor					
	Med RBV			Utan RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiv	0/210	0		0/209	0	
Övriga	0/210	0		0/209	0	

PEARL IV – genotyp 1a, behandlingsnaiva

PEARL IV var en randomiserad, global multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie gjord på 305 behandlingsnaiva vuxna med kronisk HCV-infektion genotyp 1a utan cirros. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:2 för att få behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin i 12 veckor.

Behandlade patienter (N = 305) hade en medianålder på 54 år (intervall: 19-70); 65,2 % var män; 11,8 % var svarta; 19,7 % hade ett BMI på minst 30 kg/m²; 20,7 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 69,2 % hade IL28B icke-CC genotyp; 86,6 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 18,4 % hade portal fibros (F2) och 17,7 % hade septal fibros (F3).

Tabell 9 visar SVR12-resultat för genotyp 1a-infekterade, behandlingsnaiva patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin i 12 veckor i PEARL IV. Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir utan ribavirin var inte statistiskt sämre (non-inferior) än ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och Exviera med ribavirin.

Tabell 9. SVR12 för genotyp 1a-infekterade behandlingsnaiva patienter i PEARL IV

Behandlingsresultat	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 veckor					
	Med RBV			Utan RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiv	1/98	1,0		10/194	5,2	
Övriga	1/100	1,0		4/205	2,0	

Kliniska studier på peginterferon + ribavirin behandlingserfarna vuxna

SAPPHIRE II – genotyp 1, peginterferon + ribavirin erfarna

SAPPHIRE II var en randomiserad, global multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie gjord på 394 patienter med kronisk HCV-infektion genotyp 1 utan cirros som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med pegIFN/RBV. Behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin gavs i 12 veckor. Patienter som randomiserats till placeboarmen fick

placebo i 12 veckor, därefter fick de Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 veckor.

Behandlade patienter (N = 394) hade en medianålder på 54 år (intervall: 19-71); 49,0 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV; 21,8 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, och 29,2 % hade tidigare recidiv med pegIFN/RBV; 57,6 % var män; 8,1 % var svarta; 19,8 % hade ett BMI på minst 30 kg/m²; 20,6 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 89,6 % hade IL28B icke CC genotyp; 87,1 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE per ml; 17,8 % hade portal fibros (F2) och 14,5 % hade septal fibros (F3); 58,4 % hade HCV-infektion genotyp 1a; 41,4 % hade HCV-infektion genotyp 1b.

Tabell 10 visar SVR12-resultat för behandlingserfarna patienter med genotyp 1-infektion som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin i 12 veckor i SAPPHERE II.

Tabell 10. SVR12 för genotyp 1-infekterade peginterferon + ribavirin erfarna patienter i SAPPHERE II

Behandlingsresultat	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV i 12 veckor		
	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV genotyp 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV genotyp 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12			
VS under behandling	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Övriga	4/297	1,3	

Inga patienter med HCV-infektion genotyp 1b upplevde virologisk svikt under behandling men 2 patienter med HCV-infektion genotyp 1b fick återfall.

PEARL II – genotyp 1b, peginterferon+ribavirin erfarna

PEARL-II var en randomiserad, global multicenter, öppen studie gjord på 179 vuxna med kronisk hepatit C-virusinfektion genotyp 1b utan cirros som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med pegIFN/RBV. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 för att få behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin i 12 veckor.

Behandlade patienter (N = 179) hade en medianålder på 57 år (intervall: 26-70); 35,2 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV; 28,5 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, och 36,3 % hade tidigare recidiv med pegIFN/RBV; 54,2 % var män; 3,9 % var svarta; 21,8 % hade ett BMI på minst 30 kg/m²; 12,8 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 90,5 % hade IL28B icke-CC genotyp; 87,7 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 17,9 % hade portal fibros (F2) och 14,0 % hade septal fibros (F3).

Tabell 11 visar SVR12-resultat för genotyp 1b-infekterade, behandlingserfarna patienter som fick Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan ribavirin i 12 veckor i PEARL II. I denna studie hade Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir utan ribavirin liknande SVR12-resultat (100 %) jämfört med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin (97,7 %).

Tabell 11. SVR12 för genotyp 1b-infekterade peginterferon+ribavirin erfarna patienter i PEARL II

Behandlingsresultat	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i 12 veckor					
	Med RBV			Utan RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	85/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Tidigare relaps med pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	0/88	0		0/91	0	
Recidiv	0/88	0		0/91	0	
Övriga	2/88	2,3		0/91	0	

Kliniska studier på patienter med kompenserad cirros

TURQUOISE II – genotyp 1, behandlingsnaiva eller peginterferon+ribavirin erfarna patienter med kompenserad cirros

TURQUOISE II var en randomiserad, global multicenter, öppen studie uteslutande gjord på 380 genotyp 1-infekterade patienter med kompenserad cirros (Child-Pugh A) som var antingen behandlingsnaiva eller som inte uppnådde SVR med tidigare behandling med pegIFN/RBV. Behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i kombination med ribavirin administrerades i antingen 12 eller 24 veckor.

Behandlade patienter (N = 380) hade en medianålder på 58 år (intervall: 21-71); 42,1 % var behandlingsnaiva, 36,1 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV; 8,2 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, 13,7 % hade tidigare recidiv pegIFN/RBV; 70,3 % var män; 3,2 % var svarta; 28,4 % hade ett BMI på minst 30 kg/m²; 14,7 % hade trombocytantal under 90 x 10⁹/l; 49,7 % hade ett albuminvärde under 40 g/l; 86,1 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 81,8 % hade IL28B icke-CC genotyp; 24,7 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 68,7 % hade HCV genotyp 1a, 31,3 % hade HCV genotyp 1b.

Tabell 12 visar SVR12-resultaten för genotyp 1-infekterade patienter med kompenserad cirros som var behandlingsnaiva eller som tidigare behandlats med pegIFN/RBV.

Tabell 12. SVR12 för genotyp 1-infekterade patienter med kompenserad cirros som var behandlingsnaiva eller som tidigare behandlats med pegIFN/RBV

Behandlingsresultat	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV					
	12 veckor			24 veckor		
	n/N	%	KI ^a	n/N	%	KI ^a
Totalt SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV genotyp 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Behandlingsnaiva	59/64	92,2		53/56	94,6	
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotyp 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Behandlingsnaiva	22/22	100		18/18	100	
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Övriga	4/208	1,9		2/172	1,2	

a. 97,5 % konfidensintervall används för de primära effektmåten (total SVR12-frekvens); 95 % konfidensintervall används för sekundära effektmått (SVR12-frekvenser för patienter med HCV-infektion genotyp 1a och 1b).

Recidivfrekvensen hos GT1a cirrotiska patienter utifrån laboratorievärden innan behandlingsstart presenteras i Tabell 13.

Tabell 13. TURQUOISE II: Recidivfrekvensen utifrån laboratorievärden innan behandlingsstart efter 12 och 24 veckor vid behandling av patienter med genotyp 1a-infektion och kompenserad cirros

	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV 12-veckor arm	Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV 24-veckor arm
Antalet med virologiskt svar vid behandlingsslut	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocyter $\geq 90 \times 10^9/l$, OCH albumin ≥ 35 g/l innan behandling		
Ja (för alla tre parametrar som anges ovan)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nej (för någon av parametrarna som anges ovan)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= serum alfa-fetoprotein		

Hos patienter med alla tre fördelaktiga laboratorievärden (AFP <20 ng/ml, trombocyter $\geq 90 \times 10^9/l$, och albumin ≥ 35 g/l) innan behandlingsstart, vars recidivfrekvens var liknande hos patienter som behandlades i 12 eller 24 veckor.

TURQUOISE III: Klinisk studie med GT1b-infekterade patienter med cirros utan ribavirin.

TURQUOISE III var en fas 3b, öppen, multicenterstudie med en behandlingsarm, som utvärderade effekten och säkerheten av Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (utan ribavirin), administrerat i 12 veckor hos HCV GT1b-infekterade, behandlingsnaiva och pegIFN/RBV-behandlade vuxna med kompenserad cirros.

60 patienter randomiserades och behandlades och 60/60 (100 %) uppnådde SVR12. Övergripande demografisk data visas nedan.

Tabell 14. Övergripande demografisk data i TURQUOISE III

Demografisk data	N = 60
Medianålder (intervall)	60,5 (26-78)
Manligt kön, n (%)	37 (61)
IL28B icke-CC genotyp, n (%)	50 (83)
Tidigare HCV behandling:	
naiva, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Baslinje albumin, median g/l	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Baslinje trombocytantal, median ($\times 10^9/l$)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Sammanlagda analyser av kliniska studier

Hållbarheten av det virologiska svaret

Sammanlagt 660 patienter i de kliniska fas 2 och 3 studierna hade HCV RNA resultat för både SVR12 och SVR24 tidpunkterna. Bland dessa patienter var det positiva prediktiva värdet 99,8 % för SVR12 på SVR24.

Samlad effektanalys

I kliniska fas 3-studier fick 1075 patienter (inklusive 181 med kompenserad cirros) den rekommenderade dosen. Tabell 15 visar SVR-resultaten för dessa patienter.

Hos patienter som fått den rekommenderade behandlingsregimen uppnådde totalt 97 % SVR (varav 181 patienter med kompenserad cirros där 97 % uppnådde SVR), medan 0,5 % visade virologiskt svikt och 1,2 % fick recidiv efter avslutad behandling.

Tabell 15. SVR12-frekvenser för rekommenderade behandlingsregimer per patientgrupp

Behandlingslängd	HCV Genotyp 1b Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV Genotyp 1a Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med RBV	
	Utan cirros	Med kompenserad cirros	Utan cirros	Med kompenserad cirros
	12 veckor	12 veckor	12 veckor	24 veckor
Behandlingsnaiva	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Behandlingserfarna	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Tidigare recidiv	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Tidigare partiell respons	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Tidigare utebliven respons	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Andra patienter med misslyckad pegIFN/RBV- behandling	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100% (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+ Andra patienter med misslyckad pegIFN/RBV-behandling inkluderar mindre väldokumenterade fall med uteblivet behandlingssvar, återfall/genombrott eller misslyckad pegINF-behandling.

Effekter på sannolikheten för SVR vid dosjustering av ribavirin

I kliniska fas 3-studier, krävdes ingen dosjusteringar av ribavirin under behandlingen för 91,5 % av patienterna. Hos de 8,5 % av patienterna som fick dosjusteringar av ribavirin under behandlingen var SVR-resultatet (98,5 %), vilket är jämförbart med patienter som bibehöll sin startdos med ribavirin under hela behandlingen.

Kliniska studier på patienter med samtidig HCV genotyp 1-infektion och HIV-1-infektion

I en öppen klinisk studie (TURQUOISE I) utvärderades säkerheten och effekten vid 12 eller 24 veckors behandling med Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och ribavirin hos 63 patienter med kronisk hepatit C genotyp 1 och en samtidig HIV-1-infektion. Se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer för patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion. Patienterna hade en stabil HIV-1 antiretroviral behandlingsregim som inkluderade ritonavir-höjande atazanavir eller raltegravir och samtidig tilläggsadministrering med emtricitabin eller lamivudin.

Behandlade patienter (N = 63) hade en medianålder på 51 år (intervall 31-69); 24 % av patienterna var svarta; 81 % av patienterna hade IL28B icke-CC genotyp; 19 % av patienterna hade kompenserad cirros; 67 % av patienterna var HCV-behandlingsnaiva; 33 % av patienterna hade misslyckats med tidigare behandling med pegIFN/RBV; 89 % av patienterna hade en HCV genotyp 1a-infektion.

Tabell 16 visar SVR12-resultat för patienter med samtidig HCV genotyp 1-infektion och HIV-1 infektion i TURQUOISE I.

Tabell 16 SVR12 för patienter med samtidig HIV-1 infektion i TURQUOISE 1

Effektmått	Arm A 12 veckor N = 31	Arm B 24 veckor N = 32
SVR12, n/N (%) [95 % KI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Utfall för patienter som ej uppnått SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0	1
Recidiv efter behandling	1	2 ^a
Övrigt	1	0

a. Baserat på provanalyser vid baslinjen och virologisk svikt antas dessa bero på återinfektion

I TURQUOISE I överensstämde SVR12-resultatet hos HCV/HIV-1 patienterna med SVR12-resultatet hos monoinfekterade patienter i fas 3-studierna. 7 av 7 patienter med genotyp 1b-infektion och 51 av 56 patienter med genotyp 1a-infektion uppnådde SVR12. 5 av 6 patienter med kompenserad cirros i varje arm uppnådde SVR12.

Kliniska studier hos levertransplanterade med HCV genotyp 1-infektion

I studien CORAL I, studerades säkerheten och effekten för Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin hos 34 HCV genotyp 1-infekterade levertransplanterade patienter där minst 12 månader hade förflutit sedan transplantation vid studiestart. Ribavirindosen bestämdes av ansvarig prövare, där de flesta patienter fick 600 till 800 mg per dag som startdos, och de flesta patienter fick också 600 till 800 mg per dag vid slutet av behandlingen.

De 34 patienter (29 med HCV genotyp 1a-infektion och 5 med HCV genotyp 1b-infektion) som ingick hade inte behandlats mot sin HCV-infektion efter transplantation och endast patienter med METAVIR fibrosvärden på F2 eller lägre inkluderades i studien. 33 av 34 patienter (97,1 %) uppnådde SVR12 (96,6 % av patienterna med genotyp 1a-infektion och 100 % hos patienter med genotyp 1b-infektion). En patient med HCV genotyp 1a-infektion fick recidiv efter behandling.

Kliniska studier hos patienter som får ersättningsbehandling med opioider

I en fas 2, multicenter, öppen, enkelarm studie, erhöll 38 behandlingsnaiva eller pegIFN/RBV behandlingserfarna, icke-cirrotiska patienter med genotyp 1-infektion som var stabila på doser av metadon (N=19) eller buprenorfin med eller utan naloxon (N=19) 12 veckors behandling av Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med ribavirin. Behandlade patienter hade en medianålder på 51 år (intervall: 26-64); 65,8 % var män och 5,3 % var svarta. Merparten (86,8 %) hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml och merparten (84,2 %) hade genotyp 1a-infektion; 68,4 % hade IL28B icke CC genotyp; 15,8 % hade portal fibros (F2) och 5,3 % hade septal fibros (F3); och 94,7 % var naiva till tidigare HCV behandling.

Sammanlagt, 37 av 38 (97,4 %) patienter uppnådde SVR12. Ingen patient uppvisade virologisk svikt under behandling eller fick recidiv.

Pediatrisk population:

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för kombinationen av Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir har utvärderats på friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk hepatit C. Tabell 17 visar genomsnittligt $C_{\max}$ och AUC för Exviera 250 mg två gånger dagligen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg en gång dagligen med efter upprepade doser tillsammans med föda hos friska frivilliga.

Tabell 17. Geometrisk medelvärde $C_{\max}$, AUC vid upprepade doser av Exviera 250 mg två gånger dagligen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg en gång dagligen tillsammans med föda hos friska frivilliga

	$C_{\max}$ (ng/ml) (KI %)	AUC (ng*timme/ml) (KI %)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

Absorption

Dasabuvir absorberades efter oral administrering med medel $T_{\max}$ på cirka 4 till 5 timmar. Dasabuvirexponeringen ökade dosproportionellt och ackumuleringen är minimal. Farmakokinetisk steady state för dasabuvir i kombination med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uppnås efter cirka 12 dagars dosering.

Effekt av föda

Dasabuvir bör ges med föda. I alla kliniska studier med dasabuvir har administrering skett med föda.

Föda ökade exponeringen (AUC) för dasabuvir med upp till 30 % jämfört med fasta. Den ökade exponeringen var likartad oberoende av typ av måltid (t.ex. hög fetthalt kontra måttlig fetthalt) eller kaloriinnehåll (ca 600 kcal kontra ca 1000 kcal). För att maximera absorptionen bör Exviera tas tillsammans med föda oberoende av fett-eller kaloriinnehåll.

Distribution

Dasabuvir är i hög grad bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen ändras inte i relevant utsträckning hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Förhållandet blod/plasma i människa varierade från 0,5 till 0,7 vilket indikerar att dasabuvir företrädesvis distribuerades i plasmakompartiment i helblod. Dasabuvir var mer än 99,5 %, och största metaboliten till dasabuvir M1 var 94,5 % bundet till humana plasmaproteiner över ett koncentrationsområde av 0,05 till 5 µg/ml. Vid steady-state var exponeringsratio M1 till dasabuvir ca 0,6. Med hänsyn taget till M1s proteinbindning och *in vitro* aktivitet mot HCV genotyp 1, dess bidrag till effekten förväntas vara liknande den för dasabuvir. Dessutom, M1 är ett substrat till leverupptagstransportörerna i OATP-familjen och OCT1 och därmed kan den hepatocytiska koncentrationen och därmed den bidragande effekten vara högre än dasabuvir..

Biotransformation

Dasabuvir metaboliseras huvudsakligen av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A. Efter en dos 400 mg ^{14}C -märkt dasabuvir till människa, var oförändrad dasabuvir huvuddelen (ca 60 %) av läkemedelsrelaterad radioaktivitet i plasma. Sju metaboliter identifierades i plasma. Efter en enkeldos var den mest förekommande plasmametaboliten M1, vilken representerade 21 % av läkemedelsrelaterad radioaktivitet (AUC) i cirkulationen; den bildas genom oxidativ metabolism av främst CYP2C8.

Elimination

Efter dosering av dasabuvir med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, var medelvärde för halveringstiden i plasma för dasabuvir cirka 6 timmar. Efter en dos med 400 mg ^{14}C -märkt dasabuvir, återfanns cirka 94 % av radioaktiviteten i feces med begränsad radioaktivitet i urinen (cirka 2 %). Oförändrat dasabuvir stod för 26,2 % och M1 31,5 % av totala dosen i feces. M1 elimineras främst genom biliär utsöndring, med hjälp av UGT-medierad glukuronidering och i mindre utsträckning genom oxidativ metabolism.

Dasabuvir hämmar inte organiska anjontransportören (OAT1) *in vivo* och förväntas inte hämma organiska katjontransportören (OCT2), organiska anjontransportören (OAT3), eller multisubstans- och toxinutdrivande-transportörer (MATE1 och MATE2K) vid kliniskt relevanta koncentrationer. Exviera påverkar därför inte läkemedel som transporteras av dessa proteiner.

Särskilda populationer

Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetiska dataanalyser från fas 3 kliniska studier, skulle en 10 årig ökning eller sänkning i ålder från 54 år (median ålder i fas 3 studierna) resultera i en < 10 % ändring i exponeringen av dasabuvir. Det finns ingen farmakokinetisk information hos patienter > 75 år.

Kön eller kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetiska dataanalyser från fas 3 kliniska studier, skulle kvinnliga patienter ha ca 14 till 30 % högre exponering av dasabuvir än manliga patienter. En 10 kg ändring i kroppsvikt från 76 kg (median vikten i fas 3 studier) skulle resultera i en < 10 % ändring i exponeringen av dasabuvir.

Ras eller etnicitet

Baserat på populationsfarmakokinetiska dataanalyser från fas 3 kliniska studier, hade asiatiska patienter 29 % till 39 % högre exponering av dasabuvir jämfört med icke-asiatiska patienter.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetik för kombinationen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg och ritonavir 100 mg, med dasabuvir 400 mg utvärderades hos patienter med lätt (kreatininutsöndring: 60-89 ml/min), måttligt (kreatininutsöndring: 30-59 ml/min) och gravt (kreatininutsöndring: 15 till 29 ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Hos patienter med lätt, måttlig och gravt nedsatt njurfunktion var medelvärdet för AUC värden 21 % högre, 37 % högre respektive 50 % högre. Dasabuvir M1 AUC var 6 % lägre, 10 % lägre respektive 13 % lägre.

Förändringarna i dasabuvirexponering hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion anses inte vara kliniskt signifikant. Även hos patienter med kronisk njursjukdom (end-stage renal disease) visar begränsad data på att förändringar i exponering inte är kliniskt signifikanta. Inga dosjusteringar av Exviera krävs hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (end-stage renal disease) som får dialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för kombinationen dasabuvir 400 mg med ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg och ritonavir 100 mg utvärderades hos patienter med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion var AUC för dasabuvir 17 % högre, 16 % lägre respektive 325 % högre. AUC för dasabuvirs metabolit M1 var oförändrad, 57 % lägre respektive 77 % högre. Plasmaproteinbindningen av dasabuvir och dess metabolit M1 var inte av betydande skillnad hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontrollpatienter (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för Exviera med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i pediatrika patienter har inte undersökts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dasabuvir visade ingen genotoxicitet i en serie *in vitro*-och *in vivo*-analyser, inklusive bakteriell mutagenicitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och mikrokärns-tester i råtta *in vivo*.

Dasabuvir visade ingen carcinogenicitet i en 6-månaders studie på transgena möss upp till den högsta dos som testades (2 g/kg/dag), vilket ger exponering av dasabuvir AUC cirka 19 gånger högre än de hos människa vid den rekommenderade dosen på 500 mg (250 mg två gånger dagligen).

Likaså var dasabuvir inte carcinogent i en 2-års studie på råtta upp till den högsta dos som testades (800 mg/kg/dag), vilket ger exponering av dasabuvir ca 19 gånger högre än de hos människa vid den rekommenderade dosen på 500 mg.

Dasabuvir hade inga effekter på embryofetal utveckling eller på fertilitet hos gnagare och var inte teratogent hos två arter. Inga negativa effekter på beteendet, reproduktion eller utveckning av avkomman rapporterades. Den högsta dasabuvir dos som testades gav en exponering som motsvarade 16-24 gånger (råtta) eller 6 gånger (kanin) högre exponering än hos människa vid den högsta rekommenderade dosen.

Dasabuvir var den dominerande komponenten som observerades i mjölken hos lakterande råttor utan effekt på diande ungar. Elimineringshalveringstiden i råttmjölk var en aning kortare än i plasma. AUC var ca 2 gånger än den i plasma. Eftersom dasabuvir är ett BCRP-substrat, kan distributionen till mjölk förändras om denna transportör hämmas eller induceras vid samtidig administrering med andra läkemedel. Dasabuvir och dess metaboliter passerade minimalt placentan hos dräktiga råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Polyetylenglykol 3350

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Exviera filmdragerade tabletter tillhandahålls i PVC/PE/PCTFE aluminiumfolie blister.
56 (multipack kartong innehållande 4 innerkartonger med vardera 14 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/983/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 januari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom förknippat med Exviera, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en prospektiv säkerhetsstudie med data från en väldefinierad patientgrupp, i enlighet med ett överenskommet protokoll. Den slutliga studierapporten ska lämnas in senast:	sista juni 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong för multipack innehållande 56 filmdragerade tabletter (4 förpackningar à 14 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Exviera 250 mg filmdragerade tabletter
dasabuvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack: 56 (4 förpackningar à 14) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.
Ta **en** tablett på morgonen.
Ta **en** tablett på kvällen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/983/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

exviera

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerförpackning 14 filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Exviera 250 mg filmdragerade tabletter
dasabuvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av ett multipack; kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.
Ta **en** tablett på morgonen.
Ta **en** tablett på kvällen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/14/983/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

exviera

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Exviera 250 mg tabletter
dasabuvir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Exviera 250 mg filmdragerade tabletter dasabuvir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Exviera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Exviera
3. Hur du tar Exviera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Exviera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Exviera är och vad det används för

Exviera är ett virushämmande läkemedel som används för att behandla vuxna med kronisk (långvarig) hepatit C (en infektionssjukdom som drabbar levern, orsakat av hepatit C-virus). Det innehåller den aktiva substansen dasabuvir.

Exviera fungerar genom att stoppa hepatit C-virus från att föröka sig och infektera nya celler, vilket så småningom avlägsnar virus ur blodet.

Exviera tabletter fungerar inte ensamt. De tas alltid tillsammans med andra virushämmande läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vissa patienter kan också behöva ta ett virushämmande läkemedel som kallas ribavirin. Din läkare kommer att berätta för dig vilka av dessa läkemedel du ska ta tillsammans med Exviera.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra virushämmande läkemedel som du tar med Exviera. Om du har några frågor om läkemedlet, fråga läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du tar Exviera

Ta inte Exviera:

- Om du är allergisk mot dasabuvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har svår leversjukdom utöver hepatit C.
- Om du tar något av de läkemedel som anges i följande tabell. Detta då allvarliga eller livshotande biverkningar kan uppkomma när Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tas med dessa läkemedel. Dessa läkemedel kan påverka hur Exviera och

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fungerar och Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kan påverka hur dessa läkemedel fungerar.

Läkemedel du inte får ta med Exviera	
Läkemedel eller aktiv substans	Syfte med läkemedlet
karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	mot epilepsi
efavirenz, etravirin, nevirapin	mot HIV-infektion
enzalutamid	mot prostatacancer
etinylestradiol-innehållande läkemedel såsom de som finns i de flesta p-piller eller vaginalringar som används som preventivmedel	preventivmedel
gemfibrozil	används för att sänka kolesterol och andra fetter i blodet
mitotan	mot vissa tumörer i binjurarna
rifampicin	mot bakteriella infektioner
johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)	ett växtbaserat läkemedel mot oro och lätt depression. Detta läkemedel finns tillgängligt receptfritt.

Ta inte Exviera om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Exviera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Exviera om du:

- har en leversjukdom utöver hepatit C;
- har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant.

När du tar Exviera och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, berätta för läkare om du får följande symtom eftersom det kan vara tecken på försämring av leverproblem:

- illamående, kräkningar eller tappat din aptit.
- får gulfärgad hud eller gulfärgade ögon.
- din urin är mörkare än vanligt.
- förvirring.
- märker av svullnad av magområdet.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Exviera.

Blodprover

Din läkare kommer att ta blodprov före, under och efter din behandling med Exviera. Detta för att din läkare ska kunna:

- Besluta vilka andra läkemedel du ska ta tillsammans med Exviera och hur länge.
- Bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.
- Upptäcka biverkningar av Exviera eller andra virushämmande läkemedel (såsom "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" och "ribavirin") som din läkare har ordinerat att du ska använda tillsammans med Exviera.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Exviera hos barn och ungdomar har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Exviera

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som du **inte får ta** med Exviera – se föregående tabell ”Läkemedel du inte får ta med Exviera”.

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan användning av Exviera, om du tar något av följande läkemedel i tabellen nedan. Din läkare kan behöva ändra dosen av dessa läkemedel. Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar Exviera om du också använder hormonella preventivmedel. Se avsnittet om preventivmedel nedan.

Läkemedel som du måste berätta för din läkare om innan du tar Exviera	
Läkemedel eller aktiv substans	Syfte med läkemedlet
Alprazolam, diazepam	mot ångest, panikattacker och sömnproblem
ciklosporin, takrolimus	för att hämma immunförsvaret
cyklobensaprin, karisoprodol	mot muskelkramper
dabigatran	för att förtunna blodet
deferasirox	hjälp till att sänka järnvärdet i blodet
digoxin, amlodipin	mot hjärtproblem eller högt blodtryck
furosemid	mot vätskeansamling i kroppen
hydrokodon	mot smärta
imatinib	för behandling av vissa typer av blodcancer
levotiroxin	mot sköldkörtelproblem
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	mot HIV-infektion
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	mot magsår eller andra magproblem
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	för att sänka blodkolesterol
s-mefenytin	mot epilepsi
teriflunomid	mot multipel skleros
sulfasalazin	för att behandla och hantera inflammatorisk tarmsjukdom eller för behandling av reumatoid artrit
warfarin och andra liknande läkemedel så kallade vitamin K-antagonister*	för att förtunna blodet

* Din läkare kan behöva ta blodprov från dig oftare för att se hur bra ditt blod lever sig.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Exviera.

Graviditet och preventivmedel

Effekten av Exviera på graviditet är inte känd. Exviera ska inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiv preventivmetod.

- Du eller din partner måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen. Preventivmedel som innehåller etinylestradiol kan inte användas tillsammans med Exviera. Fråga din läkare vilken preventivmetod som är bäst för dig.

Extrem försiktighet krävs om Exviera tas tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan orsaka allvarliga fosterskador. Ribavirin finns kvar i kroppen under en längre tid efter att behandlingen har avslutats och en effektiv preventivmetod krävs både under behandlingen och en tid efteråt.

- Det finns risk för fosterskador när ribavirin används av kvinnliga patienter som blir gravida.

- Det finns också risk för fosterskador om ribavirin används av en manlig patient, vars kvinnliga partner blir gravid.
- Läs avsnittet om preventivmetod i bipacksedeln för ribavirin mycket noga. Det är viktigt att både män och kvinnor läser informationen.
- Om du eller din partner blir gravid under behandling med Exviera och ribavirin eller under de månaderna som följer, kontakta din läkare omedelbart.

Amning

Du ska inte amma under behandlingen med Exviera. Det är inte känt om den aktiva substansen i Exviera (dasabuvir) går över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Några patienter har rapporterat trötthet vid användning av Exviera med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Om du känner dig trött, kör inte eller använd inte maskiner.

Exviera innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Exviera

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Exviera tabletter fungerar inte ensamt. De tas alltid tillsammans med andra virushämmande läkemedel som ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Din läkare kan även ge dig ett virushämmande läkemedel som kallas ribavirin.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en tablett, två gånger dagligen. Ta en tablett på morgonen och en tablett på kvällen.

Hur du ska ta

- Ta tabletterna med mat. Typen av mat är inte viktig.
- Svälj tabletterna hela.
- Tabletterna ska inte tuggas, krossas eller delas eftersom de kan ha en bitter smak.

Hur länge du ska använda Exviera

Du kommer att ta Exviera i antingen 12 eller 24 veckor. Din läkare kommer att tala om för dig hur länge din behandling ska pågå. Sluta inte ta Exviera om inte läkare säger till dig. Det är viktigt att du fullföljer hela behandlingen. Detta kommer att ge läkemedlen den bästa chansen att bota hepatit C-virusinfektionen.

Om du har tagit för stor mängd av Exviera

Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen, ska du omedelbart kontakta läkare eller närmaste sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Exviera

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel. Om du missar en dos och det är:

- **mer än 6 timmar** till nästa dos – ta den missade dosen med mat så snart som möjligt.
- **mindre än 6 timmar** till nästa dos – ta inte den missade dosen, ta din nästa dos som vanligt, med mat.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du upplever någon av följande biverkningar.

Biverkningar när Exviera används med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Klåda.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- Svullnad av hudlager som kan påverka alla delar av kroppen inklusive ansikte, tunga eller svalg och kan göra det svårt att svälja eller andas (angioödem)

Biverkningar när Exviera används med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och ribavirin:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Känsla av trötthet
- Illamående
- Klåda
- Sömnproblem (insomnia)
- Känsla av svaghet eller energilöshet (asteni).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Anemi (lågt antal av röda blodkroppar).

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- Svullnad av hudlager som kan påverka alla delar av kroppen inklusive ansikte, tunga eller svalg och kan göra det svårt att svälja eller andas (angioödem)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Exviera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- En tablett innehåller 250 mg dasabuvir (som natriummonohydrat).

- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460(i)), laktosmonohydrat, kopovidon, kroskarmellosnatrium, kolloidal kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b).
 - Tablettfilmdragering: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), polyetylglykol 3350, talk (E553b), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Exviera tabletter är beige, ovala filmdragerade tabletter, med dimensioner 14,0 mm x 8,0 mm, präglade med "AV2". Exviera tabletter förpackas i blister innehållande 2 tabletter. En kartong innehåller 56 tabletter (multipackkartong med 4 innerkartonger med vardera 14 tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning

Abbvie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

Tillverkare

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.