



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : European Medicines Agency

▼ מוצר תרופתי זה נתון למעקב נוסף. זה יאפשר זיהוי מהיר של מידע בטיחות חדש. אנשי מקצוע בתחום הבריאות מתבקשים לדווח על כל חשד לתופעות לוואי. ראה סעיף 4.8 כיצד לדווח על תופעות לוואי.

1. שם המוצר הרפואי

מ"ג טבליות מצופות סרט Exviera 250

2. הרכב איכותי וכמותי

כל טבליה מצופה בסרט מכילה 250 מ"ג של dasabuvir (כמונתרן מונוהידראט).

חומר עזר בעל השפעה ידועה

כל טבליה מצופה בסרט מכילה 45 מ"ג לקטוז (כמונוהידראט).

לרשימה המלאה של חומרי העזר, ראה סעיף 6.1.

3. טופס תרופות

טאבלט מצופה בסרט (טאבלט).

טבליות בצבע בז', סגלגל, מצופות סרט במידות של 14.0 מ"מ על 8.0 מ"מ ומוטבעות בצד אחד עם 'AV2'.

4. פרטים קליניים

4.1. התוויות טיפוליות

במבוגרים (ראה סעיפים 4.2, 4.4 ו-5.1) CHC (כרונית C מיועדת בשילוב עם מוצרים תרופתיים אחרים לטיפול בהפטיטיס Exviera

לגבי פעילות גנוטיפ ספציפית של וירוס הפטיטיס (HCV) C, ראה סעיפים 4.4 ו-5.1.

4.2. מינון ושיטת מתן

יש להתחיל את הטיפול ב-dasabuvir ולפקח על ידי רופא מנוסה בניהול של הפטיטיס C כרונית.

פוזולוגיה

המינון המומלץ הוא 250 מ"ג של dasabuvir (טבליה אחת) פעמיים ביום (בוקר וערב).

אסור לתת Dasabuvir כמונותרפיה. יש להשתמש ב-Dasabuvir בשילוב עם מוצרים תרופתיים אחרים לטיפול ב-HCV (ראה סעיף 5.1). עיין בסיכום מאפייני המוצר של המוצרים הרפואיים המשמשים בשילוב עם dasabuvir.

התכשירים המומלצים במתן משותפת ומשך הטיפול בטיפול משולב ב-dasabuvir מסופקים בטבלה 1.

טבלה 1. תכשירים רפואיים מומלצים ומשך טיפול בדאסבוויר לפי אוכלוסיית חולים

מסך	יחס*	אוכלוסיית חולים
12 שבועות 8 שבועות עשויים להיחשב בחולים שלא טופלו בעבר עם גנוטיפ 1 עם פיברוזיס מינימלית עד בינונית** (ראה סעיף 5.1, מחקר GARNET)	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	גנוטיפ 1b, ללא שחמת או עם שחמת פיצוי
12 שבועות	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ריבאוורין*	גנוטיפ 1a, ללא שחמת
24 שבועות (ראה סעיף 5.1)	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ריבאוורין*	גנוטיפ 1a, עם שחמת פיצוי
<p>*הערה: פעל לפי המלצות המינון של גנוטיפ 1a בחולים עם תת-סוג גנוטיפ 1 לא ידוע או עם זיהום גנוטיפ 1 מעורב.</p> <p>** בהערכת חומרת מחלת הכבד בשיטות לא פולשניות, שילוב של סמנים ביולוגיים בדם או שילוב של מדידת נוקשות כבד ובדיקת דם משפר את הדיוק ויש לבצעו לפני 8 שבועות טיפול בכל החולים עם פיברוזיס בינוני.</p>		

מנות פספוס

במקרה של החמצת מנה של dasabuvir, ניתן ליטול את המנה שנקבעה תוך 6 שעות. אם חלפו יותר מ-6 שעות מאז נטילת dasabuvir בדרך כלל, אין ליטול את המנה שהוחמזה והמטופל צריך לקחת את המנה הבאה לפי לוח המינון הרגיל. יש להורות לחולים לא ליטול מנה כפולה.

אוכלוסיות מיוחדות

זיהום משותף של HIV-1

יש לפעול לפי המלצות המינון בטבלה 1. להמלצות מינון של תכשירים אנטי-ויראליים ל-HIV, עיין בסעיפים 4.4 ו-4.5. ראה סעיפים 4.8 ו-5.1 למידע נוסף.

מושתלי כבד

עיין בסעיף 4.5 calcineurin בתחילת הטיפול עשוי להיות מתאים. במחקר שלאחר השתלת כבד, מינון ריבאוורין היה אינדיבידואלי ורוב הנבדקים קיבלו 600 עד 800 מ"ג ליום (ראה סעיף 5.1). להמלצות מינון עם מעכבי ribavirin מומלצים למשך 24 שבועות אצל מושתלי כבד. מינון נמוך יותר של ribavirin בשילוב עם Dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

קשיש

אין צורך בהתאמת מינון של dasabuvir בחולים מבוגרים (ראה סעיף 5.2).

ליקוי כליות

אין צורך בהתאמת מינון של dasabuvir עבור חולים עם ליקוי כליות קל, בינוני או חמור או מחלה כלייתית סופנית בדיאליזה (ראה סעיף 5.2). למטופלים הזקוקים ל-ribavirin, עיין בסיכום מאפייני המוצר של ribavirin לקבלת מידע בנוגע לשימוש בחולים עם ליקוי כליות.

לא נדרשת התאמת מינון של dasabuvir בחולים עם פגיעה קלה בכבד (Child-Pugh A). אין להשתמש ב-Dasabuvir בחולים עם ליקוי כבד בינוני עד חמור (Child-Pugh B או C) (ראה סעיף 5.2).

אוכלוסיית ילדים

הבטיחות והיעילות של dasabuvir בילדים מתחת לגיל 18 לא הוכחו. אין נתונים זמינים.

שיטת ניהול

הטבליות מצופות הסרט מיועדות לשימוש אוראלי. יש להנחות את המטופלים לבלוע את הטבליות בשלמותן (כלומר אסור לחולים ללעוס, לשבור או להמיס את הטבליה). כדי למקסם את הספיגה, יש ליטול טבליות dasabuvir עם מזון, ללא התחשבות בתכולת השומן והקלוריות (ראה סעיף 5.2).

4.3 התוויות נגד

רגישות יתר לחומר הפעיל או לאחד מחומרי העזר המפורטים בסעיף 6.1.

חולים עם ליקוי כבד בינוני עד חמור (Child-Pugh B או C) (ראה סעיף 5.2).

שימוש בתכשירים תרופתיים המכילים אתיניל-אסטרדיול, כגון אלו המופיעים ברוב אמצעי המניעה האוראליים המשולבים או טבעות הנרתיק למניעת הריון (ראה סעיפים 4.4 ו-4.5).

מתן משותף של dasabuvir עם תכשירים רפואיים שהם מעוררי אנזימים חזקים או מתונים צפוי להפחית את ריכוזי dasabuvir בפלזמה ולהפחית את השפעתו הטיפולית (ראה סעיף 4.5). דוגמאות למשרצים התווית נגד ניתנות להלן.

מעוררי אנזימים:

קרבמזפין, פניטואין, פנוברביטל
efavirenz, nevirapine, etravirine-
apalutamide, enzalutamide-
מיטוטן
-ריפמפיצין
סנט ג'ון וורט (*Hypericum perforatum*)

תכשירים תרופות שהם מעכבי CYP2C8 עלולים להגביר את ריכוזי ה-dasabuvir בפלסמה ואסור ליטול אותם יחד עם dasabuvir (ראה סעיף 4.5). להלן דוגמאות למעכבי CYP2C8 התווית נגד.

מעכב CYP2C8:

gemfibrozil-

עדיין בסיכום מאפייני המוצר, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, להתוויות נגד עם ritonavir. Dasabuvir ניתנת עם ombitasvir/paritaprevir

4.4 אזהרות ואמצעי זהירות מיוחדים לשימוש

כללי

(ראה סעיפים 4.2 ו-5.1) C אינו מומלץ למתן כמונותרפיה ויש להשתמש בו בשילוב עם תכשירים רפואיים אחרים לטיפול בזיהום בהפטיטיס Dasabuvir

סיכון לאי פיצוי כבד ואי ספיקת כבד בחולים עם שחמת

אי-פיצוי כבד ואי ספיקת כבד, כולל השתלת כבד או תוצאות קטלניות, דווחו לאחר השיווק בחולים שטופלו ב-dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם ובלי ribavirin. לרוב החולים עם תוצאות חמורות אלו היו עדויות לשחמת מתקדמת או מנותקת לפני התחלת הטיפול. למרות שקשה לקבוע סיבתיות עקב מחלת כבד מתקדמת ברקע, לא ניתן לשלול סיכון פוטנציאלי.

אין להשתמש ב-Dasabuvir בחולים עם ליקוי כבד בינוני עד חמור (Child-Pugh B או C) (ראה סעיפים 4.2, 4.3, 4.8 ו-5.2).

לחולים עם שחמת:

- יש לבצע מעקב אחר סימנים ותסמינים קליניים של אי פיצוי כבד (כגון מיימת, אנצפלופתיה בכבד, דימום דליות).
- יש לבצע בדיקות מעבדה בכבד הכוללות רמות בילירובין ישירה בתחילת הטיפול, במהלך 4 השבועות הראשונים של תחילת הטיפול וכפי שמתיעץ קלינית לאחר מכן. יש להפסיק את
- הטיפול בחולים המפתחים עדות לאי פיצוי כבד.

גבהים ALT

במהלך ניסויים קליניים עם dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם או בלי ribavirin, עליות חולפות של ALT ליותר מפי 5 מהגבול העליון של הנורמה התרחשו בכ-1% מהנבדקים (35 מתוך 3,039). עליות ALT היו א-סימפטומטיות והתרחשו בדרך כלל במהלך 4 השבועות הראשונים של הטיפול, ללא עליות נלוות של בילירובין, ופחתו תוך כשבועיים מהופעת עם המשך מינון של dasabuvir ואומביטסוויר/paritaprevir/ritonavir עם או בלי ribavirin.

עליות ALT אלו היו שכיחות יותר באופן מובהק בתת-קבוצת הנבדקים שהשתמשו בתכשירים תרופתיים המכילים אתנילאסטרדיול כגון אמצעי מניעה אוראליים משולבים או טבעות נרתיק למניעת הריון (6 מתוך 25 נבדקים); (ראה סעיף 4.3). לעומת זאת, שיעור העליות ה-ALT בנבדקים המשתמשים בסוגים אחרים של אסטרונגים, כפי שמשמשים בדרך כלל בטיפול חלופי הורמונלי (כלומר, אסטרדיול פומי ואקטואלי ואסטרונגים מצומדים) היה דומה לשיעור שנצפה בנבדקים שלא השתמשו במוצרים המכילים אסטרונג (כ-1% בכל קבוצה).

חולים הנוטלים תכשירים תרופתיים המכילים אתניל-אסטרדיול (כלומר רוב אמצעי המניעה האוראליים המשולבים או הטבעות הנרתיקיות למניעת הריון) חייבים לעבור לאמצעי מניעה חלופי (למשל, אמצעי מניעה פרוגסטין בלבד או שיטות לא הורמונליות) לפני התחלת dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (ראה סעיפים 4.3 ו-4.5).

למרות שעליות ALT הקשורות ל-dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir היו א-סימפטומטיות, יש להנחות את המטופלים לצפות בסימני אזהרה מוקדמים של דלקת בכבד, כגון עייפות, חולשה, חוסר תיאבון, בחילות והקאות, כמו גם סימנים מאוחרים יותר כגון כמו צהבת וצואה דהויה, ולהתייעץ עם רופא ללא דיחוי אם מופיעים תסמינים כאלה. ניטור שגרתי של אנזימי כבד אינו הכרחי בחולים שאינם סובלים משחמת (עבור שחמת כבד, ראה לעיל). הפסקה מוקדמת עשויה לגרום לעמידות לתרופה, אך ההשלכות על הטיפול העתידי אינן ידועות.

הריון ושימוש בו זמנית עם ריבאווירין

ראה גם סעיף 4.6.

יש לנקוט משנה זהירות כדי להימנע מהריון בקרב חולות ובן זוג של חולים גברים כאשר dasabuvir נלקח בשילוב עם ribavirin (ראה סעיף 4.6 ועיין בסיכום מאפייני המוצר של ribavirin למידע נוסף).

מתן משותף של dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם tacrolimus, sirolimus או everolimus מעלה את הריכוזים של המדכא החיסוני עקב עיכוב CYP3A על ידי ritonavir (ראה סעיף 4.5). אירועים חמורים ו/או מסכני חיים נצפו עם מתן משותף של dasabuvir ו-ritonavir/ombitasvir/paritaprevir עם tacrolimus מערכתית, וניתן לצפות לסיכון דומה עם sirolimus ו-everolimus.

הימנע משימוש בו-זמני ב-tacrolimus או sirolimus עם dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, אם משתמשים ב-tacrolimus או sirolimus יחד עם dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, מומלץ להיזהר, וניתן למצוא מינונים ואסטרטגיות ניטור מומלצות בסעיף 4.5. לא ניתן להשתמש ב-Everolimus עקב היעדר עוצמות מינון מתאימות להתאמת מינון.

יש לעקוב אחר ריכוזי הדם המלא של Tacrolimus או Sirolimus עם התחלת הטיפול ולאורך כל מתן משותף עם Dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ולהתאים את המינון ו/או תדירות המינון לפי הצורך. מטופלים צריכים להיות במעקב תכוף עבור כל שינוי בתפקוד הכלייתי או תגובות לזואי הקשורות ל-tacrolimus או sirolimus. עיין בסיכום מאפייני המוצר של tacrolimus או sirolimus לקבלת הוראות מינון וניטור נוספות.

דיכאון או מחלה פסיכיאטרית

מקרים של דיכאון ולעיתים רחוקות יותר של מחשבות אובדניות וניסיון התאבדות דווחו עם Dasabuvir עם או בלי טיפול אומביטסוויר/פאריטפרוויר/ריטונוויר בשילוב עם ריבאווירין ברוב המקרים. למרות שלחלק מהמקרים היה היסטוריה קודמת של דיכאון, מחלות פסיכיאטריות ו/או שימוש לרעה בסמים, לא ניתן לשלול קשר סיבתי עם dasabuvir עם או בלי טיפול אומביטסוויר/פאריטפרוויר/ריטונוויר. יש לנקוט זהירות בחולים עם היסטוריה קיימת של דיכאון או מחלה פסיכיאטרית. יש להנחות מטופלים ומטפלים להודיע לרופא המרשם על כל שינוי בהתנהגות או במצב הרוח ועל כל מחשבה אובדנית.

פעילות ספציפית לגנוטיפ

לגבי משטרי מומלצים עם גנוטיפים שונים של HCV, ראה סעיף 4.2. לגבי פעילות וירולוגית וקלינית ספציפית לגנוטיפ, ראה סעיף 5.1.

היעילות של dasabuvir לא הוכחה בחולים עם גנוטיפים של HCV שאינם גנוטיפ 1; אין להשתמש ב-dasabuvir לטיפול בחולים הנגועים בגנוטיפים אחרים מאשר 1.

מתן משותף עם תרופות אנטי-ויראליות אחרות הפועלות ישירות כנגד HCV

הבטיחות והיעילות של Dasabuvir נקבעו בשילוב עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם או בלי ribavirin. ניהול משותף של dasabuvir עם חומרים אנטי-ויראליים אחרים לא נחקר ולכן לא ניתן להמליץ עליו.

נסיגה

היעילות של dasabuvir בחולים שנחשפו בעבר ל-dasabuvir, או למוצרים תרופתיים שצפויים להיות עמידים להצלבה, לא הוכחה.

השתמש עם סטטינים

רוסובסטטין

צריך להיות 5 מ"ג (ראה סעיף 4.5, טבלה 2) rosuvastatin במהלך תקופת הטיפול, המינון היומי המרבי של rosuvastatin יותר מפי 3. אם נדרש טיפול ב-rosuvastatin צפוי להגביר את החשיפה ל-ritonavir/ombitasvir/paritaprevir עם Dasabuvir.

Pitavastatin 1-fluvastatin

האינטראקציות עם pitavastatin ו-fluvastatin לא נחקרו. תיאורטית, Dasabuvir עם ritonavir /ombitasvir/paritaprevir צפוי להגביר את החשיפה לפיטאבסטטין ולפלובסטטין. השעיה זמנית של pitavastatin/fluvastatin מומלצת למשך הטיפול עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. אם נדרש טיפול בסטטינים במהלך תקופת הטיפול, ניתן לעבור למינון מופחת של pravastatin/rosuvastatin (ראה סעיף 4.5, טבלה 2).

טיפול בחולים עם זיהום משותף ב-HIV

(לפרטים ראה סעיף 4.5, טבלה 2) HIV-אינטראקציות בין תרופתיות צריכות להילקח בחשבון בקפידה במסגרת זיהום משותף ב-dasabuvir ללא טיפול אנטי-רטרו-ויראלי מדכא עם HIV-ללא טיפול אנטי-רטרו-ויראלי מתמשך. אין לטפל בחולים שנדבקו ב-HIV-בחולים שנדבקו במקביל ב-PI-עשוי לבחור עמידות ל-ritonavir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir מומלץ בשילוב עם Dasabuvir

ניתן להשתמש ב-Atazanavir בשילוב עם dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir אם ניתן באותו זמן. יש לציין, יש ליטול atazanavir ללא ritonavir, שכן 100 mg פעם ביום מסופק כחלק משילוב המינון הקבוע של ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. השילוב נושא סיכון מוגבר להיפרבילירובינמיה (כולל איקטרוס עיני), במיוחד כאשר ribavirin הוא חלק ממטטר הפטיטיס C.

ניתן להשתמש ב-Darunavir, במינון של 800 מ"ג פעם ביום, אם ניתנת בו-זמנית עם ritonavir /ombitasvir/paritaprevir, בהיעדר עמידות נרחבת ל-PI (חשיפה ל-darunavir מופחתת). יש לציין, יש ליטול darunavir ללא ritonavir, מכיוון ש-100 mg פעם ביום מסופק כחלק משילוב המינון הקבוע של ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

לשימוש במעכבי פרוטאז HIV מלבד atazanavir ו-darunavir, עיין בסיכום מאפייני המוצר של ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

החשיפה ל-Raltegravir מוגברת באופן משמעותי (פי 2). השילוב לא היה קשור לבעיות בטיחות מסוימות בקבוצה מוגבלת של חולים שטופלו במשך 12-24 שבועות.

החשיפה ל-Rilpivirine מוגברת באופן משמעותי (פי 3) כאשר rilpivirine ניתן בשילוב עם dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, עם פוטנציאל להארכת QT כתוצאה מכך. אם מתווסף מעכב פרוטאז ל-darunavir, atazanavir, HIV, החשיפה ל-rilpivirine עשויה לעלות עוד יותר, ולכן אינה מומלצת. יש להשתמש ב-Rilpivirine בזהירות, בסביבה של ניטור אק"ג חוזר.

הם התווית נגד (ראה סעיף 4.3) (efavirenz, etravirine, 1-nevirapine) rilpivirine מלבד NNRTIs

הפעלה מחדש של וירוס הפטיטיס B

מקרים של הפעלה מחדש של וירוס הפטיטיס (HBV) B, חלקם קטלניים, דווחו במהלך או לאחר טיפול בתרופות אנטי-ויראליות הפועלות ישירות. יש לבצע בדיקת HBV בכל החולים לפני תחילת הטיפול. חולים הנגועים ב-HBV/HCV נמצאים בסיכון להפעלה מחדש של HBV, ולכן יש לנטר ולנהל אותם בהתאם להנחיות הקליניות העדכניות.

שימוש בחולי סוכרת

חולי סוכרת עשויים לחוות שליטה משופרת בגלוקוז, שעלולה לגרום להיפוגליקמיה סימפטומטית, לאחר התחלת טיפול אנטי-ויראלי בעל השפעה ישירה ב-HCV. יש לעקוב מקרוב אחר רמות הגלוקוז של חולי סוכרת שמתחילים בטיפול אנטי-ויראלי בעל השפעה ישירה, במיוחד במהלך 3 החודשים הראשונים, ולשנות את מוצרי התרופות שלהם לסוכרת בעת הצורך. יש ליידע את הרופא האחראי על הטיפול בסוכרת בחולה כאשר מתחילים טיפול אנטי-ויראלי בעל השפעה ישירה.

לקטוז

מכיל לקטוז. מטופלים עם בעיות תורשתיות נדירות של אי סבילות לגלקטוז, מחסור מוחלט של לקטאז או תת ספיגה של גלוקוז-גלקטוז אינם צריכים לקחת את התכשיר הזה Exviera

4.5 אינטראקציה עם מוצרים תרופתיים אחרים וצורות אחרות של אינטראקציה

כאשר הם ניתנים יחד הם מפעילים השפעות הדדיות זה על זה (ראה סעיף 5.2). לכן, יש להתייחס לפרופיל האינטראקציה של התרכובות כשילוב ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. חייב להינתן תמיד יחד עם Dasabuvir

אינטראקציות פרמקודינמיות

מתן משותף עם מעוררי אנזימים עלול להוביל לסיכון מוגבר לתגובות שליליות ולעליות ALT (ראה טבלה 2).

מתן בו-זמנית עם אתנילאסטרדיול עלול להוביל לסיכון מוגבר לעליות ALT (ראה סעיפים 4.3 ו-4.4). מעוררי אנזימים התווית נגד מסופקים בסעיף 4.3.

אינטראקציות פרמקוקינטיות

פוטנציאל של *dasabuvir* להשפיע על הפרמקוקינטיקה של מוצרים רפואיים אחרים *In vivo* מחקרי אינטראקציה בין תרופות העריכו את ההשפעה נטו של הטיפול המשולב, כולל ritonavir. הסעיף הבא מתאר את הטרנספורטרים והאנזימים המטבוליים הספציפיים המושפעים מ-*dasabuvir* בשילוב עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. ראה טבלה 2 להנחיה לגבי אינטראקציות אפשריות של תרופתיות והמלצות מינון עבור *dasabuvir* שניתנה עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

תכשירים רפואיים שעברו חילוף חומרים על ידי CYP3A4

עדין בסיכון מאפייני המוצר של ombitasvir/paritaprevir/ritonavir לפרטים. (ראה גם טבלה 2).

מוצרים רפואיים המועברים על ידי משפחת OATP

עדין בסיכון מאפייני המוצר של ombitasvir/paritaprevir/ritonavir לפרטים על מצעי OATP1B1, OATP1B3 ו-OATP2B1 (ראה גם טבלה 2).

מוצרים רפואיים המועברים על ידי BCRP

BCRP הוא מעכב של *Dasabuvir in vivo*. מתן משותף של *dasabuvir* עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם תכשירים תרופתיים שהם מצעים של BCRP עלול להגביר את ריכוזי הפלזמה של מצעי טרנספורטר אלה, שעלול לדרוש התאמת מינון/ניטור קליני. מוצרים תרופתיים כאלה כוללים סולפסאלזין, אימטיניב וחלק מהסטטינים (ראה טבלה 2). ראה גם טבלה 2 לעצות ספציפיות לגבי *rosuvastatin* אשר הוערכה במחקר אינטראקציות תרופתיות.

תכשירים רפואיים המועברים על ידי P-gp במעי

בעוד *dasabuvir* הוא *non-substrate* מעכב P-gp, לא נצפה שינוי משמעותי בחשיפה של מצעי *P-gp*, *digoxin*, כאשר ניתן עם *dasabuvir* עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. לא ניתן לשלול שהחשיפה המערכתית של דאביגרטרן אטקסילאט מוגברת על ידי *dasabuvir* עקב עיכוב של P-gp במעי.

תכשירים רפואיים שעוברים חילוף חומרים על ידי גלוקורונידציה

UGT1A1 הוא מעכב של *Dasabuvir in vivo*. מתן משותף של *dasabuvir* עם מוצרים תרופתיים שעוברים חילוף חומרים בעיקר על ידי UGT1A1 מביא לעלייה בריכוזי פלזמה של מוצרים רפואיים כאלה; מומלץ ניטור קליני שגרתי עבור מוצרים תרופתיים עם אינדקס טיפולי צר (כלומר *levothyroxine*). ראה גם טבלה 2 לעצות ספציפיות לגבי *raltegravir*

של המעי UGT1A4, 1A6 ו-UGT2B7 גם מעכב Dasabuvir אשר הוערכו במחקרי אינטראקציות תרופתיות. נמצא כי buprenorphine במבצחה *in vivo* ריכוזים רלוונטיים.

תכשירים רפואיים שעברו חילוף חומרים על ידי CYP2C19

מתן משותף של dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir יכול להפחית את החשיפה של מוצרים תרופתיים שעוברים חילוף חומרים על ידי CYP2C19 (כגון lansoprazole, esomeprazole), שהוערכו במחקרי אינטראקציה בין תרופות כוללים אומפרזול ואסציטלופרם (טבלה 2) CYP2C19 אשר עשוי לדרוש התאמת מינון/ניטור קליני. מצעי, s- mephenytoin,

תכשירים רפואיים שעברו חילוף חומרים על ידי CYP2C9

נוגדי סוכרת (למשל גלימפיריד, גליפיזיד) אינם צפויים לדרוש התאמות במינון, (למשל איבופרופן (NSAIDs) CYP2C9 מצעים אחרים של CYP2C9 warfarin. לא השפיעה על החשיפה של המצע ombitasvir/paritaprevir/ritonavir שניתנה עם Dasabuvir

מוצרים רפואיים שעברו חילוף חומרים על ידי CYP1A2 או CYP2D6

אינם צפויים לדרוש התאמות במינון (כגון דסיפרמין, מטופרול ודקסטרומתורפן) CYP2D6 מצעי. כגון ציפרלקס, ציקלובנזפרין, תיאופילין וקפאין) CYP1A2 פחתה. ייתכן שיהיה צורך בניטור קליני והתאמת מינון עבור מצעים אחרים של CYP1A2, מצע, cyclobenzaprine החשיפה של duloxetine/CYP1A2 /CYP2D6 לא השפיעה על החשיפות של המצע ombitasvir/paritaprevir/ritonavir שניתנה עם Dasabuvir

תכשירים רפואיים המופרשים דרך כליית חלבונים

(OAT1) אינו מעכב מעביר אניונים אורגניים Dasabuvir *in vivo* כפי שמוצג על ידי היעדר אינטראקציה עם tenofovir (מצע OAT1). במבצחה מחקרים מראים ש-dasabuvir אינו מעכב של מעבירי קטונים אורגניים (OAT2), מעבירי אניונים אורגניים (OAT3), או חלבוני שחול מרובי תרופות ורעלים (MATE1 ו-MATE2K) בריכוזים רלוונטיים מבחינה קלינית.

לכן, dasabuvir לא צפוי להשפיע על מוצרים תרופתיים המופרשים בעיקר בדרך הכלייתית דרך מעבירים אלו (ראה סעיף 5.2).

פוטנציאל של מוצרים רפואיים אחרים להשפיע על הפרמקוקינטיקה של dasabuvir

תרופות המעכבות CYP2C8

מתן משותף של dasabuvir עם מוצרים תרופתיים המעכבים CYP2C8 (כגון טריפלונומיד, deferiasirox) עלול להגביר את ריכוזי הדסאבוביר בפלזמה. מעכבי CYP2C8 חזקים הם התווית נגד עם dasabuvir (ראה סעיף 4.3 וטבלה 2).

מעוררי אנזים

מתן משותף של dasabuvir עם מוצרים תרופתיים שהם מעוררי אנזימים בינוניים או חזקים צפוי להפחית את ריכוזי dasabuvir בפלזמה ולהפחית את השפעתו הטיפולית. מעוררי אנזימים התווית נגד מסופקים בסעיף 4.3 וטבלה 2.

OCT1 הוא מצע של M1 והמטבוליט העיקרי שלו P-gp ו-BCRP הוא מצע של Dasabuvir במבצחה. עיכוב של P-gp ו-BCRP אינו צפוי להראות עליות רלוונטיות מבחינה קלינית בחשיפה של dasabuvir (טבלה 2).

המטבוליט M1 Dasabuvir היה כמותי בכל מחקרי האינטראקציה בין התרופות. שינויים בחשיפה של המטבוליט היו עקביים בדרך כלל עם זה שנצפה עם dasabuvir, למעט מחקרים עם מעכב gemfibrozil, CYP2C8, שבו חשיפת המטבוליטים ירדה בעד 95% וממריץ CYP3A, carbamazepine, שבהם החשיפה למטבוליטים ירדה רק עד 39%.

חולים שטופלו באנטגוניסטים של ויטמין K

כיוון שתפקודי הכבד עשויים להשתנות במהלך הטיפול עם dasabuvir במתן paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, מומלץ מעקב צמוד אחר ערכי (INR) International Normalized Ratio.

המלצות למתן משותף של dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עבור מספר מוצרים תרופתיים מסופקות בטבלה 2.

אם מטופל כבר נוטל תכשיר(ים) או מתחיל תרופה תוך כדי קבלת dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, יש להתאים את המינון של התכשיר(ים) הנלווים או לניטור קליני מתאים. (נחשב בטבלה 2).

אם מתבצעות התאמות במינון של תכשירים תרופתיים נלווים עקב טיפול בדאסבוויר ואומביטאסוויר/פאריטפרוויר/ריטונוויר, יש להתאים מחדש את המינון לאחר השלמת מתן דאסבוויר ואומביטאסוויר/פאריטפרוויר/ריטונוויר.

טבלה 2 מספקת את ההשפעה של יחס ממוצע הריבועים הקטנים (90% רווח סמך) על הריכוז של dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ומוצרים תרופתיים נלווים. כיוון החץ מציינ את כיוון השינוי בחשיפה (C_{מקסימום}-AUC) ב-dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, והמוצר התרופתי המנוהל בשיתוף (↑= עלייה של יותר מ-20%, ↓= ירידה של יותר מ-20%, ↔= ללא שינוי או שינוי פחות מ-20%).

זו אינה רשימה בלעדית. Dasabuvir ניתנת עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. לאינטראקציות עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, עיין בסיכום מאפייני המוצר.

טבלה 2. אינטראקציות בין dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ומוצרים רפואיים אחרים

הערות קליניות	גשוקת	AUC	למקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר אפשרי מנגנון של אינטראקציה
אמינוסליצילאט						
יש לנקוט זהירות כאשר sulfasalazine מנוהל יחד עם dasabuvir+ /paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir				לא למד. צפוי: ↑ סולפסאלזין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	סולפסאלזין מנגנון: BCRP עיכוב על ידי paritaprevir, ritonavir ו dasabuvir.
תרופות אנטי-ריתמיות						
אמנם אין מינון יש צורך בהתאמה לדיגוקסין, ניטור מתאים של הסרום רמות דיגוקסין היא מומלץ.	1.01 (0.97-1.05)	1.16 (1.09-1.23)	1.15 (1.04-1.27)	↔ דיגוקסין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	דיגוקסין 0.5 מ"ג יחיד מנה מנגנון: P-gp עיכוב על ידי dasabuvir, paritaprevir, וריטונוביר.
	0.99 (0.92-1.07)	0.97 (0.91-1.02)	0.99 (0.92-1.07)	↔ dasabuvir		
	0.99 (0.96-1.02)	1.00 (0.98-1.03)	1.03 (0.97-1.10)	↔ ombitasvir		
	0.92 (0.82-1.02)	0.94 (0.81-1.08)	0.92 (0.80-1.06)	↔ paritaprevir		
אנטיביוטיקה (ניהול מערכתי)						
אין התאמת מינון נדרש עבור dasabuvir +	1.15 (1.10-1.20)	1.17 (1.14-1.20)	1.21 (1.15-1.28)	↑ סולפאמת-אוקסאזול,	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir	
	1.25 (1.19-1.31)	1.22 (1.18-1.26)	1.17 (1.12-1.22)	↑ trimethoprim		

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
/paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir	NA	1.33 (1.23-1.44)	1.15 (1.02-1.31)	↑dasabuvir	aprevir/r itonavir	סולפאמת-אוקסאזול, trimethoprim 800/160מ"ג פעמיים ביום מנגנון: עלייה ב dasabuvir אולי בשל CYP2C8-ל עיכוב על ידי trimethoprim
	NA	0.85 (0.80-0.90)	0.88 (0.83-0.94)	↔ ombitasvir		
	NA	0.87 (0.72-1.06)	0.78 (0.61-1.01)	↓ paritaprevir		
תרופות אנטי-סרטינות						
שימוש במקביל הוא התוויית נגד (ראה סעיף 4.3).			לא למדו. צפוי: ↓dasabuvir ↓ombitasvir ↓paritaprevir		dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	אפלוטמיד אנזאלוטמידה מיטוטן מנגנון: CYP3A4 אינדוקציה על ידי אפלוטמיד, אנזאלוטמיד או מיטוטן.
מומלץ ניטור קליני ומינונים נמוכים יותר של אימטיניב.			לא למד. צפוי: ↑imatinib		dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	אימטיניב מנגנון: BCRP עיכוב על ידי paritaprevir, ritonavir ו dasabuvir.
תרופות אנטי-קואולנטות						
אמנם אין שינוי בפרמקוקינטיקה של צפוי וורפרין, מעקב צמוד של INR מומלץ עם הכל ויטמין K אנטגוניסטים. זה נובע מתפקוד הכבד שינויים במהלך טיפול עם dasabuvir+ /paritaprevir/ ritonavir ombitasvir	0.94 (0.84-1.05)	0.88 (0.81-0.95)	1.05 (0.95-1.17)	↔ R-warfarin	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	וורפרין 5מ"ג יחיד מינון ו ויטמין אחר ק אנטגוניסטים
	0.95 (0.88-1.02)	0.88 (0.81-0.96)	0.96 (0.85-1.08)	↔ S-warfarin		
	1.03 (0.94-1.13)	0.98 (0.91-1.06)	0.97 (0.89-1.06)	↔ dasabuvir		
	0.98 (0.95-1.02)	0.96 (0.93-1.00)	0.94 (0.89-1.00)	↔ ombitasvir		
	0.96 (0.85-1.09)	1.07 (0.89-1.27)	0.98 (0.82-1.18)	↔ paritaprevir		

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
dasabuvir+ /ritonavir עשוי לעלות ombitasvir/paritaprevir הפלזמה ריכוזים של dabigatranetexlate. השתמש בזהירות.				לא למד. צפוי: ↑ dabigatranetexlate	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	דאביגטרן etexlate מנגנון: מעי P- עיכוב gp על ידי paritaprevir וריטונביר.
נוגדי עוויתות						
שימוש במקביל הוא התווית נגד (ראה סעיף 4.3).	1.35 (1.27-1.45)	1.17 (1.13-1.22)	1.10 (1.07-1.14)	↔ קרבה- מאזפין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	קרבתמה- אורן 200מ"ג פעם אחת יום יומי בא אחריו 200מ"ג פעמיים יום יומי מנגנון: CYP3A4 אינדוקציה על ידי קרבמזפי לא.
	0.57 (0.54-0.61)	0.75 (0.73-0.77)	0.84 (0.82-0.87)	↓ קרבמה אורן 10, 11- אפוקסיד		
	NA	0.30 -0.27 (0.33)	0.45 (0.41-0.50)	↓ dasabuvir		
	NA	0.69 (0.64-0.74)	0.69 (0.61-0.78)	↓ ombitasvir		
	NA	0.30 (0.23-0.38)	0.34 (0.25-0.48)	↓ paritaprevir		
שימוש במקביל הוא התווית נגד (ראה סעיף 4.3).				לא למדו. צפוי: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	פנוברביטה ל מנגנון: CYP3A4 אינדוקציה על ידי פנוברביטה ל.
שימוש במקביל הוא התווית נגד (ראה סעיף 4.3).				לא למדו. צפוי: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	פניטואין מנגנון: CYP3A4 אינדוקציה על ידי פניטואין.
ניטור קליני והתאמת מינון אולי דרוש עבור S- מפניטואין.				לא למדו. צפוי: ↓ מפניטואין-S	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	S- מפניטואין מנגנון: CYP2C19 אינדוקציה על ידי ritonavir.
תרופות נוגדות דיכאון						
אין צורך בהתאמת מינון עבור אסציטלופרם.	NA	0.87 (0.80-0.95)	1.00 (0.96-1.05)	↔ es- ציטלופרם	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	אסקיטלופרם 10מ"ג יחיד מנה
	NA	1.36 (1.03-1.80)	1.15 (1.10-1.21)	↑ S- דסמתיל ציטלופרם		
	0.89 (0.79-1.00)	1.01 (0.93-1.10)	1.10 (0.95-1.27)	↔ dasabuvir		
	0.97 (0.92-1.02)	1.02 (1.00-1.05)	1.09 (1.01-1.18)	↔ ombitasvir		
	0.71 (0.56-0.89)	0.98 (0.85-1.14)	1.12 (0.88-1.43)	↔ paritaprevir		
	NA	0.75 (0.67-0.83)	0.79 (0.67-0.94)	↓ דולוקסטין	dasabuvir+	דולוקסטין

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
אין צורך בהתאמת מינון עבור דולוקסטין. אין התאמת מינון נדרש עבור ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir+	0.88 (0.76-1.01)	0.92 (0.81-1.04)	0.94 (0.81-1.09)	↔ dasabuvir	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	60מ"ג יחיד מנה
	1.01 (0.96-1.06)	1.00 (0.95-1.06)	0.98 (0.88-1.08)	↔ ombitasvir		
	0.77 (0.65-0.91)	0.83 (0.62-1.10)	0.79 (0.53-1.16)	↓ paritaprevir		
אנטי פטריות						
שימוש במקביל הוא התווית נגד (ראה סיכום המוצר מאפיינים עבור /paritaprevir/ ritonavir(. ombitasvir	NA	2.17 (2.05-2.29)	1.15 (1.09-1.21)	↑ קטן- קונאזול	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	קטוקונאזול ה 400מ"ג פעם אחת יומי מנגנון: CYP3A4/P-gp עיכוב על ידי קטוקונאזול 1 paritaprevir/ritonavir/ombitasvir
	NA	1.42 (1.26-1.59)	1.16 (1.03-1.32)	↑dasabuvir		
	NA	1.17 (1.11-1.24)	0.98 (0.90-1.06)	↔ ombitasvir		
	NA	1.98 (1.63-2.42)	1.37 (1.11-1.69)	↑ paritaprevir		
אנטי-ליפידאמיה						
שימוש במקביל הוא התווית נגד (ראה סעיף 4.3).	NA	11.25 -9.05 (13.99)	2.01 (1.71-2.38)	↑dasabuvir	dasabuvir+ paritaprevir/ritonavir	Gemfibrozil 600מ"ג פעמיים יומי מנגנון: להגדיל פנימה dasabuvir החשיפה היא עקב CYP2C8 עכבה ולהגדיל ב paritaprevir הוא אולי עקב OATP1B1 עיכוב על ידי gemfibrozil.
	NA	1.38 (1.18-1.61)	1.21 (0.94-1.57)	↑ paritaprevir		
אנטי-קובקטריאליים						
שימוש במקביל הוא התווית נגד (ראה סעיף 4.3).				לא למד. צפוי: ↓dasabuvir ↓ombitasvir ↓paritaprevir	dasabuvir+ אומביטה svir/paritaprevir	ריפמפיצין מנגנון: CYP3A4/CYP2C8 אינדוקציה על ידי ריפמפיצין.
אנטי-היפרגליקמיה דרך הפה BIGUANIDE						

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה	
אין התאמת מינון נדרש עבור מטפורמין בעת ניהול משותף עם dasabuvir /paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir	NA	0.90 (0.84-0.97)	0.77 (0.71-0.83)	↓ מטפורמין	dasabu vir+	מטפורמין 500מ"ג מנה בודדת	
	0.95 (0.84-1.07)	0.86 (0.78-0.94)	0.83 (0.74-0.93)	↔ dasabuvir	ombitas vir/parit		
	1.01 (0.98-1.04)	1.01 (0.97-1.05)	0.92 (0.87-0.98)	↔ ombitasvir	aprevir/r		
	1.22 (1.13-1.31)	0.80 (0.61-1.03)	0.63 (0.44-0.91)	↓ paritaprevir	ritonavir		
חוסמי ערוץ סידן							
ירידה באמלודיפין מינון ב-50% ו לפקח על מטופלים השפעות קליניות.	NA	2.57 (2.31-2.86)	1.26 (1.11-1.44)	↑ אמלודיפין	dasabu vir+	אמלודיפין 5מ"ג יחיד מנה מנגנון: CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir.	
	0.95 (0.89-1.01)	1.01 (0.96-1.06)	1.05 (0.97-1.14)	↔ dasabuvir	ombitas vir/parit		
	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.95-1.06)	↔ ombitasvir	aprevir/ ritonavi		
	0.88 (0.80-0.95)	0.78 (0.68-0.88)	0.77 (0.64-0.94)	↓ paritaprevir	r		
אמצעי מניעה							
אתינילאסטרדיול מכיל בעל פה אמצעי מניעה הם התווית נגד (ראה סעיף 4.3).	1.12 (0.94-1.33)	1.06 (0.96-1.17)	1.16 (0.90-1.50)	↔ אתיניל אסטרדיול	dasabu vir+	אתינילוסטרטה דיול/ norgestimate 0.035/0.25 מ' פעם ביום g מנגנון: אולי בשל UGT עיכוב על ידי paritaprevir, ombitasvir ו dasabuvir.	
	מטבוליטים של נורסטימט:						ombitas vir/parit
	2.93 (2.39-3.57)	2.54 (2.09-3.09)	2.26 (1.91-2.67)	↑ נורסטרל	aprevir/ ritonavi		
	3.11 (2.51-3.85)	2.60 (2.30-2.95)	2.01 (1.77-2.29)	↑ ולא- אלגסטרומין ה	r		
	0.53 (0.30-0.95)	0.48 (0.23-1.02)	0.51 (0.22-1.18)	↓ dasabuvir			
	1.00 (0.88-1.12)	0.97 (0.81-1.15)	1.05 (0.81-1.35)	↔ ombitasvir			
	0.87 (0.67-1.14)	0.66 (0.42-1.04)	0.70 (0.40-1.21)	↓ paritaprevir			
אין צורך בהתאמת מינון עבור נורתנדרון או dasabuvir+ /paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir	0.85 (0.64-1.13)	0.91 (0.76-1.09)	0.83 (0.69-1.01)	↔ ולא- אתינדרון	dasabu vir+	ולא- אתינדרון (פרונגסטין רק גלולה) 0.35מ"ג פעם אחת יום יומי	
	0.95 (0.80-1.13)	0.96 (0.85-1.09)	1.01 (0.90-1.14)	↔ dasabuvir	ombitas vir/parit		
	0.97 (0.90-1.03)	0.99 (0.94-1.04)	1.00 (0.93-1.08)	↔ ombitasvir	aprevir/ ritonavi		
	1.43 (1.13-1.80)	1.23 (0.96-1.57)	1.24 (0.95-1.62)	↑ paritaprevir	r		
משתנים							
מעקב אחר חולים עבור השפעות קליניות; א ירידה בפורוסמיד מינון של עד 50% עשוי להידרש. אין התאמת מינון נדרש עבור / ritonavir + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir	NA	1.08 (1.00-1.17)	1.42 (1.17-1.72)	↑ פורוסמיד	dasabu vir+	פורוסמיד 20מ"ג יחיד מנה מנגנון: אולי בשל UGT1A1 עיכוב על ידי paritaprevir, ombitasvir ו dasabuvir.	
	1.06 (0.98-1.14)	1.09 (0.96-1.23)	1.12 (0.96-1.31)	↔ dasabuvir	ombitas vir/parit		
	1.12 (1.08-1.16)	1.07 (1.01-1.12)	1.14 (1.03-1.26)	↔ ombitasvir	aprevir/ ritonavi		
	1.26 (1.16-1.38)	0.92 (0.70-1.21)	0.93 (0.63-1.36)	↔ paritaprevir	r		

תְּרֻפְתֵי מוֹצֵר/אִפְשָׁרִי מִנְגָּוֹן שֶׁל אִינְטְרַאקְצִיָה	לִתְנֵים	הַשְׁפָּעָה	גִּמְקִיטִימֻס	AUC	גִּשׁוּקָת	הַעֲרוֹת קְלִינִיּוֹת
אנטי-ויראלי HCV						
סופוסבוויר 400מ"ג פעם אחת יום יומי מִנְגָּוֹן: BCRP 1-P-gp עִיכּוֹב על ידי paritaprevir, ritonavir ו dasabuvir	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/ritonavir	↑sofosbuvir	1.61 (1.38-1.88)	2.12 (1.91-2.37)	NA	אין התאמת מינון נדרש עבור sofosbuvir כאשר מנוהל עם dasabuvir + /paritaprevir/ritonavir. ombitasvir
		↑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)	
מוצרים צמחיים						
סנט ג'ון וורט (היפריקום פרפוראטום) מִנְגָּוֹן: CYP3A4 אינדוקציה על ידי סנט ג'ון וורט.	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/ritonavi ר	לא למד. צפוי: ↓dasabuvir ↓ombitasvir ↓paritaprevir				שימוש במקביל הוא התונית נגד (ראה סעיף 4.3).
נוגדי HIV: מעכבי פרטאז						
להערה כללית על טיפול בחולים שנדבקו במקביל ב-HIV, כולל דיון על משטרי אנטי-רטרו-ויראליים שונים שניתן להשתמש בהם, ראה סעיף 4.4 (טיפול בחולים נדבקים ב-HIV) ובסיכום מאפייני המוצר של אומביטאסוויר/פארטפריטרוויר/ריטונוויר.						
Atazanavir 300מ"ג פעם אחת יומי (נתון באותו זמן)	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/ritonavi ר	↔ atazanavir	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	המינון המומלץ של atazanavir הוא 300 מ"ג, ללא ritonavir, ב שילוב עם dasabuvir+ / ritonavir. Atazanavir ombitasvir/paritaprevir חייב להיות מנוהל ב
		↔ 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)	

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
<p>באותו זמן כמו dasabuvir /ritonavir. Ritonavir + ombitasvir/paritaprevir מינון פנימה / ritonavir יספק ombitasvir/paritaprevir atazanavir פרמקוקינטית הגברת.</p> <p>אין התאמת מינון / ritonavir נדרש עבור + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir</p> <p>השילוב של atazanavir ו / ritonavir +dasabuvir ombitasvir/paritaprevir להגביר את הבילירובין רמות, במיוחד כאשר ribavirin הוא חלק מהפטיטיס C משטר, ראה סעיפים 4.8-14.4.</p>	3.26 (2.06-5.16)	1.94 (1.34-2.81)	1.46 (1.06-1.99)	↑ paritaprevir		<p>מנגנון: להגדיל פנימה paritaprevir חשיפות עשוי להיות בשל לעיכוב של OATPs על ידי atazanavir.</p>
	1.68 (1.44-1.95)	1.19 (1.11-1.28)	1.02 (0.92-1.13)	↔ atazanavir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	<p>Atazanavir/ ritonavir 300/100מ"ג פעם ביום</p> <p>(לנהל ד-ב- ערב)</p> <p>מנגנון: להגדיל פנימה paritaprevir חשיפות עשוי להיות בשל לעיכוב של OATP1B1/B 13 מאת CYP3A atazanavir ו-CYP3A עיכוב על ידי ה נוסף מינון של ritonavir.</p>
	0.80 (0.65-0.98)	0.81 (0.71-0.92)	0.81 (0.73-0.91)	↔ dasabuvir		
	1.00 (0.89-1.13)	0.90 (0.78-1.02)	0.83 (0.72-0.96)	↔ ombitasvir		
	11.95 (8.94-15.98)	3.16 (2.40-4.17)	2.19 (1.61-2.98)	↑ paritaprevir		

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה		
<p>המינון המומלץ של darunavir הוא 800 מ"ג פעם ביום, ללא מתי, ritonavir, מנוהל ב- באותו זמן כמו / ritonavir + dasabuvir ombitasvir/paritaprevir (מינון ב ritonavir ב יספק ritonavir / ombitasvir/paritaprevir darunavir פרמקוקינטית הגברה). זה ניתן להשתמש במשטר בהעדר עמידות נרחבת ל-PI (כלומר חוסר ב-Darunavir הקשורים ל-RAM), ראה גם סעיף 4.4.</p> <p>בשילוב Darunavir עם אינו מומלץ ב dasabuvir + /paritaprevir/ ritonavir ombitasvir חולים עם עמידות נרחבת ל-PI.</p> <p>אין התאמת מינון נדרש עבור ritonavir / + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir</p>	0.52 (0.47-0.58)	0.76 (0.71-0.82)	0.92 (0.87-0.98)	↓ darunavir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Darunavir 800מ"ג פעם אחת יומי (נתון באותו זמן) מנגנון: לא ידוע		
	0.90 (0.76-1.06)	0.94 (0.78-1.14)	1.10 (0.88-1.37)	↔ dasabuvir				
	0.87 (0.82-0.92)	0.86 (0.79-0.94)	0.86 (0.77-0.95)	↔ ombitasvir				
	1.30 (1.09-1.54)	1.29 (1.04-1.61)	1.54 (1.14-2.09)	↑ paritaprevir				
	<p>Darunavir/ritonavir 600/100מ"ג פעמיים ביום מנגנון: לא ידוע</p>	0.57 (0.48-0.67)	0.80 (0.74-0.86)	0.87 (0.79-0.96)	↔ darunavir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	מנגנון: לא ידוע	
		0.54 (0.49-0.61)	0.73 (0.62-0.86)	0.84 (0.67-1.05)	↓ dasabuvir			
		0.73 (0.64-0.83)	0.73 (0.66-0.80)	0.76 (0.65-0.88)	↓ ombitasvir			
		0.83 (0.69-1.01)	0.59 (0.44-0.79)	0.70 (0.43-1.12)	↓ paritaprevir			
		<p>Darunavir/ritonavir 800/100מ"ג פעם ביום (לנהל ד ב- ערב) מנגנון: לא ידוע</p>	0.54 (0.48-0.62)	1.34 (1.25-1.43)	0.79 (0.70-0.90)	↑ darunavir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	מנגנון: לא ידוע
			0.65 (0.58-0.72)	0.72 (0.64-0.82)	0.75 (0.64-0.88)	↓ dasabuvir		
			0.87 (0.80-0.95)	0.87 (0.81-0.93)	0.87 (0.82-0.93)	↔ ombitasvir		
			1.59 (1.23-2.05)	0.81 (0.60-1.09)	0.70 (0.50-0.99)	↓ paritaprevir		
Lopinavir/ritonavir 400/100מ"ג פעמיים ביום או 800/200 מ"ג פעם ביום היא התוית נגד	1.15 (0.93-1.42)	0.94 (0.81-1.10)	0.87 (0.76-0.99)	↔ לופינאביר	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir	לופינאביר / ritonavir		
	0.68 (0.57-0.80)	0.93 (0.75-1.15)	0.99 (0.75-1.31)	↔ dasabuvir				

תְּרֹפֶתִי מוֹצֵר/ אִפְשָׁרִי מִנְגָּוֹן שֶׁל אִינְטֵרְאָקְצִיָּה	לִתְנֵי עִם	הַשְּׁפָעָה	גִּמְקִיטִימֻס	AUC	גִּשְׁוֶקֶת	הַעֲרוֹת קְלִינִיּוֹת
מִנְגָּוֹן: לְהַגְדִּיל פְּנִימָה paritaprevir חֲשִׁיפּוֹת עֲשׂוּי לִהְיוֹת בְּשֶׁל לְעִיכּוֹב שֶׁל פֶּלֶת/ CYP3A אִיקָס מוֹבִילִים עַל יְדֵי lopinavir וְגוֹבוֹה יוֹתֵר מִינּוֹן שֶׁל ritonavir.	aprevir/ritonavir	↔	1.14 (1.01-1.28)	1.17 (1.07-1.28)	1.24 (1.14-1.34)	עִם dasabuvir וְ רָאָה סִיכּוּם שֶׁל (paritaprevir-עִקְבַּ עֲלֵיָּה / r itonavir לְ חֲשִׁיפָה לְ ombitasvir/paritaprevir מֵאִפְיִנִי הַמוֹצֵר שֶׁל /paritaprevir/ritonavir(. ombitasvir
		↑	2.04 (1.30-3.20)	2.17 (1.63-2.89)	2.36 (1.00-5.55)	
נוֹגְדֵי HIV: מַעֲכָבֵי טֵרַנְסְקְרִיפְטָאז הַפּוֹכָה שְׁאִינִם נוֹקְלֵאוֹזִידִים						
רִילְפִיווִירִין 25מ"ג פֶּעַם אַחַת יוֹם יוֹמִי מִנְוֶהֶל בְּתוֹךְ הַבּוֹקֵר, עִם אוֹכֵל מִנְגָּוֹן: CYP3A עִיכּוֹב עַל יְדֵי ritonavir.	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	נִיהוּל מְשׁוֹתֵף שֶׁל dasabuvir וְ עִם ritonavir / ombitasvir/paritaprevir פֶּעַם בְּיוֹם rilpivirine צְרִיךְ לִהְיוֹת רֶק נַחֲשֵׁב בְּחוֹלִים לְלֹא QT יְדוּעַ-הָאֵרְכָה, וְ לְלֹא QT אַחַר שִׁתּוֹף הָאֵרְכָה נִיתַנְת מֵרַפָּא מוֹצָרִים. אִם הַנַּעֲשָׂה שִׁמּוֹשׁ בְּשִׁלּוּב, א.ק.ג. חוֹזֵר-נִיטוֹר צְרִיךְ לִהְיוֹת בּוֹצֵעַ, רָאָה סַעִיף 4.4. אִין הַתְּאֵמַת מִינּוֹן נִדְרֵשׁ עֵבּוֹר ritonavir / + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir
		↔	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
		↔	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
		↑	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	
Efavirenz/ אמטריציטבין / tenofovir דיסופרוקסיל פומרט 600/300/200 מ"ג פעם אחת יום יומי מִנְגָּוֹן: אִפְשָׁרִי אֲנָזִים אִינְדוֹקְצִיָּה עַל יְדֵי efavirenz.	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		מֵתָן מְשׁוֹתֵף שֶׁל מְשֻׁטָּרִים מְבוֹסְסֵי efavirenz (מְשֻׁרָה אֲנָזִים) עִם (paritaprevir / ritonavir + dasabuvir הַבִּיא לְעֵלִיּוֹת ALT וְלִפְיֶכֶךְ, הַפְּסָקָה מוֹקְדַמַת שֶׁל הַמַּחְקֵר.			

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
שימוש במקביל הוא התווית נגד (ראה סעיף 4.3).				לא למד. צפוי: ↓dasabuvir ↓ombitasvir ↓paritaprevir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	נביראפין etravirine
נוגדי HIV: מעכב העברת אינטגראס						
אין התאמת מינון נדרש עבור dolutegravir + dasabuvir /paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir	1.36 (1.19-1.55)	1.38 (1.30-1.47)	1.22 (1.15-1.29)	↑ dolutegravir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	דולוטגרביר 50מ"ג פעם אחת יום יומי מנגנון: אולי בשל UGT1A1- עיכוב על ידי paritaprevir, dasabuvir 1 ombitasvir ו-CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir
	0.92 (0.85-0.99)	0.98 (0.92-1.05)	1.01 (0.92-1.11)	↔ dasabuvir		
	0.92 (0.87-0.98)	0.95 (0.90-1.00)	0.96 (0.89-1.03)	↔ ombitasvir		
	0.66 (0.59-0.75)	0.84 (0.67-1.04)	0.89 (0.69-1.14)	↔ paritaprevir		
אין צורך בהתאמת מינון עבור dolutegravir + dasabuvir /paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir	2.00 (1.17-3.42)	2.34 (1.70-3.24)	2.33 (1.66-3.27)	↑ raltegravir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	רלטגרוויר 400מ"ג פעמיים יום יומי מנגנון: UGT1A1 עיכוב על ידי paritaprevir, ombitasvir 1 dasabuvir.
	אין שינויים רלוונטיים מבחינה קלינית ב-dasabuvir, paritaprevir, וחשיפות אומביטסוויר (בהתבסס על השוואה עם נתונים היסטוריים) נצפו במהלך השיתוף מנהל.					
נוגדי HIV: מעכבי נוקלאוזיד						
אין התאמת מינון נדרש עבור abacavir או lamivudine מנוהל עם dasabuvir+ /paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir	NA	0.94 (0.90-0.99)	0.87 (0.78-0.98)	↔ אבקביר	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Abacavir/ למיוודין 600/300מ"ג פעם ביום
	1.29 (1.05-1.58)	0.88 (0.82-0.93)	0.78 (0.72-0.84)	↓ למיוודין		
	0.95 (0.88-1.02)	0.91 (0.86-0.96)	0.94 (0.86-1.03)	↔ dasabuvir		
	0.92 (0.88-0.96)	0.91 (0.87-0.95)	0.82 (0.76-0.89)	↔ ombitasvir		
	0.73 (0.63-0.85)	0.82 (0.70-0.97)	0.84 (0.69-1.02)	↔ paritaprevir		

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
אין צורך בהתאמת מינון עבור /tenofovir 1- dasabuvir+ emtricitabine /paritaprevir/ ritonavir. ombitasvir	1.09 (1.01-1.17)	1.07 (1.00-1.14)	1.05 (1.00-1.12)	↔em-tricitabine	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	אמ- tricitabine/ טנופוביר 200מ"ג פעם אחת יומי/300 מ"ג פעם ביום
	1.24 (1.13-1.36)	1.13 (1.07-1.20)	1.07 (0.93-1.24)	↔ טנופוביר		
	0.85 (0.73-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.74-0.98)	↔ dasabuvir		
	0.97 (0.90-1.04)	0.99 (0.93-1.05)	0.89 (0.81-0.97)	↔ ombitasvir		
	1.06 (0.83-1.35)	0.84 (0.59-1.17)	0.68 (0.42-1.11)	↓ paritaprevir		
HMG CoA REDUCTASEinhibitor						
המקסימום היומי מינון של rosuvastatin צריך להיות 5 מ"ג (ראה סעיף 4.4). אין התאמת מינון נדרש עבור /ritonavir + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir	0.59 (0.51-0.69)	2.59 (2.09-3.21)	7.13 (5.11-9.96)	↑ rosuvastatin	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	רוסובסטטין 5מ"ג פעם אחת יומי מנגנון: OATP1B עיכוב על ידי paritaprevir ו-BCRP עיכוב על ידי dasabuvir paritaprevir, וריטונביר.
	1.15 (1.05-1.25)	1.08 (0.92-1.26)	1.07 (0.92-1.24)	↔ dasabuvir		
	0.88 (0.83-0.94)	0.89 (0.83-0.95)	0.92 (0.82-1.04)	↔ ombitasvir		
	1.43 (1.22-1.68)	1.52 (1.23-1.90)	1.59 (1.13-2.23)	↑ paritaprevir		
הפחת את הפרבסטטין מינון ב-50%. אין התאמת מינון נדרש עבור /ritonavir ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir+		1.82 (1.60-2.08)	1.37 (1.11-1.69)	↑ פרבסטטין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	פראבסטטין 10מ"ג פעם אחת יומי מנגנון: OATP1B1 עיכוב על ידי paritaprevir.
	1.03 (0.91-1.15)	0.96 (0.85-1.09)	1.00 (0.87-1.14)	↔ dasabuvir		
	0.94 (0.89-0.99)	0.94 (0.89-0.99)	0.95 (0.89-1.02)	↔ ombitasvir		
	1.39 (1.21-1.59)	1.13 (0.92-1.38)	0.96 (0.69-1.32)	↔ paritaprevir		
שימוש במקביל עם פלובסטטין ו pitavastatin לא מומלץ (ראה סעיף 4.4). זמני השעיה של פלובסטטין ו pitavastatin הוא מומלץ עבור משך הטיפול. אם טיפול בסטטינים הוא נדרש במהלך תקופת טיפול, א לעבור למינון מופחת של pravastatin או rosuvastatin. אין התאמת מינון נדרש עבור /ritonavir + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir				לא למדו. צפוי: ↑ פלובסטטין ↑ pitavastatin ↔dasabuvir ↔ombitasvir ↔paritaprevir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	פלובסטטין מנגנון: OATP1B/BCRP עיכוב על ידי paritaprevir. פיטבסטטין מנגנון: OATP1B עיכוב על ידי paritaprevir.

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
תרופות אימוניות						
<p>כאשר מתחילים שיתוף-מינהל עם dasabuvir ו לתת חמישית מהמינון היומי הכולל של ציקלוספורין פעם אחת, ritonavir / ombitasvir/paritaprevir / paritaprevir/ritonavir. עקוב אחר ציקלוספורין רמות ולהתאים מינון ו/או מינון תדירות לפי הצורך.</p> <p>אין התאמת מינון נדרש עבור ritonavir / ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir.</p>	15.8 (13.8-18.09)	5.82 (4.73-7.14)	1.01 (0.85-1.20)	↑ ציקלוספורין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	<p>ציקלוספורין 30מ"ג פעם אחת רווק יומי מנה 3</p> <p>מנגנון: משפיע על ציקלוספורין הוא עקב CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir ו עלייה ב paritaprevir חשיפות עשוי להיות בשל OATP/BCRP /P-gp עיכוב על ידי ציקלוספורין.</p>
	0.76 (0.71-0.82)	0.70 (0.65-0.76)	0.66 (0.58-0.75)	↓dasabuvir		
	1.15 (1.08-1.23)	1.08 (1.05-1.11)	0.99 (0.92-1.07)	↔ ombitasvir		
	1.85 (1.58-2.18)	1.72 (1.49-1.99)	1.44 (1.16-1.78)	↑ paritaprevir		
<p>ניהול משותף של dasabuvir+ / ritonavir עם ombitasvir/paritaprevir אורוליוס לא מומלץ כי של עלייה משמעותית באורוליוס חשיפות שאינן יכולות להיות מינון נכון מותאם עם עוצמות המינון הזמינות.</p>	16.1 (14.5-17.9) ⁴	27.1 (24.5-30.1)	4.74 (4.29-5.25)	↑ אורוליוס	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	<p>אורוליוס 0.75מ"ג מנה בודדת</p> <p>מנגנון: משפיע על אורוליוס הוא עקב CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir.</p>
	1.14 (1.05-1.23)	1.08 (0.98-1.20)	1.03 (0.90-1.18)	↔ dasabuvir		
	1.02 (0.99-1.06)	1.02 (0.99-1.05)	0.99 (0.95-1.03)	↔ ombitasvir		
	1.06 (0.97-1.16)	1.26 (1.07-1.49)	1.22 (1.03-1.43)	↔ paritaprevir		
<p>שימוש במקביל ב סירוליוס עם dasabuvir+ / ritonavir אינו מומלץ אלא אם כן היתרונות עולים הסיכונים (ראה סעיף 4.4).אם סירוליוס כן</p>	19.6 (16.7-22.9) ⁶	38.0 (31.5-45.8)	6.40 (5.34-7.68)	↑ סירוליוס	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	<p>סירוליוס 0.5מ"ג יחיד מנה 5</p> <p>מנגנון: משפיע על סירוליוס הוא</p>
	1.13 (1.01-1.25)	1.07 (0.95-1.22)	1.04 (0.89-1.22)	↔ dasabuvir		
	1.05 (0.98-1.12)	1.02 (0.96-1.09)	1.03 (0.93-1.15)	↔ ombitasvir		

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
<p>בשימוש יחד עם dasabuvir+ / ritonavir לתת ombitasvir/paritaprevir מ"ג פעמיים בשבוע (כל 3 או 4 ימים באותם יומיים בכל שבוע) 0.2 sirolimus דם סירולימוס ריכוזים צריכים להיות במעקב כל 4 עד 7 ימים עד 3 שוקת רצופה רמות הראו ריכוזים יציבים של סירולימוס. סירולימוס מינון ו/או מינון התדירות צריכה להיות מותאם לפי הצורך.</p> <p>5 ימים לאחר השלמת +dasabuvir טיפול אומביטסוויר/ paritaprevir/ritonavir מינון הסירולימוס ו תדירות מינון לפני לקבלת dasabuvir + / ritonavir צריך להיות ombitasvir/paritaprevir התחדש, יחד עם ניטור שגרת של דם סירולימוס ריכוזים.</p>	1.16 (1.00-1.34)	1.19 (0.97-1.46)	1.18 (0.91-1.54)	↔ paritaprevir		עקב CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir.
שימוש במקביל ב טקרולימוס עם dasabuvir ו / ritonavir אינו ombitasvir/paritaprevir מומלץ אלא אם כן היתרונות עולים	16.6 (13.0-21.2)	57.1 -45.5 (71.7)	3.99 (3.21-4.97)	↑ טקרולימוס	dasabu vir+	טקרולימוס 2 מ"ג יחיד מנרָק מנגנון: משפיע על
	1.01 (0.91-1.11)	0.90 (0.80-1.02)	0.85 (0.73-0.98)	↔ dasabuvir	ombitas vir/parit aprevir/	
	0.94 (0.91-0.96)	0.94 (0.89-0.98)	0.93 (0.88-0.99)	↔ ombitasvir	ritonavi ר	

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
<p>הסיכונים (ראה סעיף 4.4). אם טקרולימוס עם dasabuvir 1 משתמשים ב-ritonavir/ombitasvir/paritaprevir במקביל, טקרולימוס לא צריך להינתן ביום dasabuvir מתחילים עם ritonavir/paritaprevir ombitasvir. החל היום שאחרי dasabuvir 1 מתחילים ritonavir/paritaprevir ombitasvir; להתחיל מחדש טקרולימוס במינון מופחת על בסיס דם טקרולימוס ריכוזים. ה מומלץ מינון טקרולימוס הוא 0.5 מ"ג כל 7 ימים.</p> <p>טקרולימוס שלם ריכוזי דם צריך להיות במעקב עם החניכה ו לאורך כל שיתוף מינהל עם dasabuvir 1 והמינון ו/או המינון ritonavir/paritaprevir ombitasvir התדירות צריכה להיות מותאם כמו נחוץ. על השלמה של dasabuvir 1 טיפול ritonavir/ombitasvir/paritaprevir המינון המתאים ו תדירות המינון של טקרולימוס צריך להיות מונחה על ידי הערכה של דם טקרולימוס ריכוזים.</p>	0.73 (0.66-0.80)	0.66 (0.54-0.81)	0.57 (0.42-0.78)	↓ paritaprevir		טקרולימוס הוא עקב CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir.
CHELATORS ברזל						
עשוי Deferasirox להגדיל את dasabuvir חשיפות ויש להשתמש בזהירות.				לא למדו. צפוי: 1dasabuvir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Deferasirox

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
תכשירים רפואיים המשמשים בטרשת נפוצה						
טריפלונומיד עשוי להגדיל את dasabuvir חשיפות ויש להשתמש בזהירות.				לא למדו. צפוי: 1dasabuvir	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	טריפלונומיד ה
אופיואידים						
אין צורך בהתאמת מינון עבור מתדון ו dasabuvir+/paritaprevir/ritonavir. ombitasvir	0.94 (0.87-1.01)	1.05 (0.98-1.11)	1.04 (0.98-1.11)	↔ R- מתדון	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	מתדון 120-20מ"ג פעם ביום 8
	0.86 (0.76-0.96)	0.99 (0.89-1.09)	0.99 (0.91-1.08)	↔ S- מתדון		
	מבוסס על (1-dasabuvir/paritaprevir/ombitasvir) השוואה בין מחקרים					
אין צורך בהתאמת מינון עבור בופרנורפין/נלוקסון /paritaprevir/ritonavir. dasabuvir +ombitasvir eand	3.12 (2.29-4.27)	2.07 (1.78-2.40)	2.18 (1.78-2.68)	↑ בו- פרנורפין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	בופרנורפין e/naloxone-1/4מ"ג פעם אחת יום יומי 8 מנגנון: CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir ו UGT עיכוב על ידי paritaprevir, ombitasvir ו dasabuvir.
	2.10 (1.49-2.97)	1.84 (1.30-2.60)	2.07 (1.42-3.01)	↑norbu- פרנורפין		
	NA	1.28 (0.92-1.79)	1.18 (0.81-1.73)	↑ נלוקסון		
	מבוסס על (1-dasabuvir/paritaprevir/ombitasvir) השוואה בין מחקרים					
מרפי שרירים						
אין התאמת מינון דרוש ל להגבר; carisoprodol מינון אם קליני ציין.	NA	0.62 (0.55-0.70)	0.54 (0.47-0.63)	↓ קריספרודול	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	קריספרודול 250מ"ג מנה בודדת מנגנון: CYP2C19 אינדוקציה על ידי ritonavir
	1.00 (0.92-1.10)	1.02 (0.97-1.07)	0.96 (0.91-1.01)	↔dasabuvir		
	0.96 (0.92-0.99)	0.95 (0.92-0.97)	0.98 (0.92-1.04)	↔ ombitasvir		
	1.14 (1.02-1.27)	0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.75-1.03)	↔ paritaprevir		
אין התאמת מינון עבור cyclobenzaprine נדרש; להעלות מינון אם יש התוויה קלינית.	NA	0.60 (0.53-0.68)	0.68 (0.61-0.75)	↓ cyclobenzap רין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Cyclobenzap רין 5 מ"ג מנה בודדת מנגנון: להקטין אולי בשל CYP1A2- ל אינדוקציה על ידי ritonavir
	1.13 (1.07-1.18)	1.01 (0.96-1.06)	0.98 (0.90-1.07)	↔dasabuvir		
	1.01 (0.98-1.04)	1.00 (0.97-1.03)	0.98 (0.92-1.04)	↔ ombitasvir		
	1.13 (1.01-1.25)	1.13 (1.00-1.28)	1.14 (0.99-1.32)	↔ paritaprevir		
משככי כאבים נרקוטיים						
אין צורך בהתאמת מינון עבור אקמול מתי	NA	1.17 (1.09-1.26)	1.02 (0.89-1.18)	↔ Paracetamo ל	dasabuvir+ ombitasvir	פרצטמול (ניתן בתור מינון קבוע)

תְּרֻפָּתִי מוֹצֵר/ אִפְשָׁרִי מִנְגָּנוֹן שֶׁל אֵינְטְרָאקְצִיָּה	לִתְנָעַם	הַשְׁפָּעָה	גִּמְקִיטִימֻס	AUC	גִּשְׁוֶקֶת	הַעֲרוֹת קְלִינִיּוֹת
הִדְרוֹקוּדוֹן / פְּרֻצְטִמוֹל (300מ"ג מִנָּה בּוֹדֶדֶת	vir/parit aprevir/r itonavir	↔ dasabuvir	1.13 (1.01-1.26)	1.12 -1.05) (1.19)	1.16 (1.08-1.25)	מְנוּהֵל עִם dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
	↔ 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)		
הִדְרוֹקוּדוֹן (כְּפִי שְׁנִיתָן בֶּא מִינּוֹן קְבוּעַ הִדְרוֹקוּדוֹן / פְּרֻצְטִמוֹל (5מ"ג יַחִיד מְנָה מִנְגָּנוֹן: CYP3A4 עֵיכוֹב עַל יַדֵּי ritonavir	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/r itonavir	↑ הִדְרוֹקוּד אֶחָד	1.27 -1.14) (1.40)	1.90 -1.72) (2.10)	NA	הַפְּחַתָּה שֶׁל מִינּוֹן הִדְרוֹקוּדוֹן עַל יַדֵּי 150%/אוֹ קְלִינִי נִיטוֹר צְרִיךְ לִהְיוֹת נַחֲשָׁב מִתִּי מְנוּהֵל עִם dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		שִׁינוּיִים עֲבוֹר dasabuvir ו-ombitasvir, paritaprevir זֵהִים לֹאֵלּוֹ שְׁמוּצִגִים עֲבוֹר אֶקְמוֹל לְעִיל				
מַעֲכָבֵי מִשְׁאֵבַת פְּרוֹטוֹן						
אוֹמְפְּרוֹזוֹל 40מ"ג פַּעַם אַחַת יוֹם יוֹמִי מִנְגָּנוֹן: CYP2C19 אֵינְדוֹקְצִיָּה עַל יַדֵּי ritonavir.	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/r itonavir	↓ אוֹמְפְּרוֹזוֹל	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	NA	אִם יֵשׁ תְּתוּוּיָה קְלִינִי, מִינּוֹנִים גְּבוּהִים יוֹתֵר שֶׁל אוֹמְפְּרוֹזוֹל צְרִיךְ לִהְיוֹת בְּשִׁימוֹשׁ. אֵין הַתְּאֵמַת מִינּוֹן נִדְרָשׁ עֲבוֹר ritonavir / + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir
		↔ dasabuvir	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	
		↔ ombitasvir	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ paritaprevir	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	
Esomeprazol הֶ Lansoprazole מִנְגָּנוֹן: CYP2C19 אֵינְדוֹקְצִיָּה עַל יַדֵּי ritonavir.	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/r itonavir	לֹא לְמַדּוֹ. צִפּוּי: ↓esomeprazole, lansoprazole				
		אִם יֵשׁ תְּתוּוּיָה קְלִינִי, מִינּוֹנִים גְּבוּהִים יוֹתֵר שֶׁל אוֹמְפְּרוֹזוֹל/לַנְסוֹפְּרָזוֹל. יֵיתֶכֶן שִׁיחִיהָ צוֹרֵךְ ב-ole.				
תְּרוֹפּוֹת הַרְגָּעָה / הִיפּוֹטִיקָה						
זוֹלְפִידִים 5מ"ג יַחִיד מְנָה מִנְגָּנוֹן: CYP2C19	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/r itonavir	↔ זוֹלְפִידִים	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)	NA	אֵין צוֹרֵךְ בְּהַתְּאֵמַת מִינּוֹן עֲבוֹר zolpidem.
		↔ dasabuvir	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	
		↔ ombitasvir	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.04 (1.00-1.08)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.23 (1.10-1.38)	
דִּיאִזְפָּאם 2מ"ג יַחִיד מְנָה מִנְגָּנוֹן: CYP2C19	dasabu vir+ ombitas vir/parit aprevir/r itonavir	↓ דִּיאִזְפָּאם	1.18 (1.07-1.30)	0.78 (0.73-0.82)	NA	אֵין הַתְּאֵמַת מִינּוֹן נִדְרָשׁ עֲבוֹר diazepam ; להַגְדִּיל מִינּוֹן אִם תְּתוּוּיָה קְלִינִי.
		↓ 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)	

הערות קליניות	גשוקת	AUC	גמקסימום	השפעה	לתת נ עם	תרופתי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה
	0.92 (0.82-1.03)	0.91 (0.78-1.07)	0.95 (0.77-1.18)	↔ paritaprevir		אינדוקציה על ידי ritonavir
ניטור קליני של חולים הוא מומלץ. א ירידה באלפרזולם ניתן לשקול מינון על בסיס קליני תגובה. אין התאמת מינון נדרש עבור ritonavir / + ombitasvir/paritaprevir .dasabuvir	NA	1.34 (1.15-1.55)	1.09 (1.03-1.15)	↑ אלפרזולם	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	אלפרזולם 0.5מ"ג יחיד מנה מנגנון: CYP3A4 עיכוב על ידי ritonavir.
	1.00 (0.87-1.15)	0.98 (0.87-1.11)	0.93 (0.83-1.04)	↔ dasabuvir		
	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	↔ ombitasvir		
	1.12 (1.02-1.23)	0.96 (0.73-1.27)	0.91 (0.64-1.31)	↔ paritaprevir		
הורמונים של בלוטת התריס						
ייתכן שיהיה צורך במעקב קליני והתאמת מינון לבוטירוקסין.				לא למדו. צפוי: ↑ לבוטירוקסין	dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	לבוטירוקסין מנגנון: UGT1A1 עיכוב על ידי paritaprevir, ombitasvir 1 dasabuvir.

תּרופּתִי מוצר/ אפשרי מנגנון של אינטראקציה	לתת נ עם	השפעה	גמקסימום	AUC	גשוקת	הערות קליניות
<p>C ההשפעה על ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם dasabuvir מ"ג פעם ביום (ניתן בערב) ניתנה גם עם Lopinavir/ritonavir 800/200. 1. מקסימום AUC של DAA ולופנאביר היה דומה לזה שנצפה כאשר lopinavir/ritonavir 400/100 מ"ג פעמיים ביום ניתנה עם dasabuvir ו- paritaprevir/ritonavir + ombitasvir.</p> <p>2. Rilpivirine ניתנה גם עם מזון בערב ו-4 שעות לאחר ארוחת הערב עם rilpivirine. ההשפעה על חשיפות + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir דומה לזו של rilpivirine במחקר. 2. Rilpivirine ניתנה גם עם מזון בערב ו-4 שעות לאחר ארוחת הערב עם rilpivirine.</p> <p>3. Cyclosporin עם dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir יחסי ציקלוספורין מנורמלים מוצגים עבור אינטראקציה עם dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir מ"ג במינון לבד ו-30 מ"ג ניתנים עם 100. 3. Cyclosporin</p> <p>4. 12.2 = ריכוז ב-12 שעות לאחר מנה בודדת של אוורולימוס.</p> <p>5. Sirolimus עם sirolimus + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir מנורמלים מוצגים עבור אינטראקציה עם sirolimus יחסי. 5. Sirolimus עם dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir מ"ג קיבל מינון לבד, 0.5 מ"ג ניתן עם 2.</p> <p>6. 24.1 = ריכוז ב-24 שעות לאחר מנה בודדת של ציקלוספורין, טקרולימוס או סירולימוס.</p> <p>7. Tacrolimus עם dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir יחס טקרולימוס מנורמל במינונים מוצגים עבור אינטראקציה עם dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir מ"ג ניתנה לבד ו-2 מ"ג ניתנו עם 7. Tacrolimus</p> <p>8. פרמטרים מנורמלים של מינון שדווחו עבור מתדון, בופרנורפין ונלוקסון.</p> <p>הערה: המינונים ששימשו ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir היו: 25 ombitasvir מ"ג 150 paritaprevir מ"ג, 100 ritonavir מ"ג, פעם ביום ו-400 dasabuvir מ"ג פעמיים ביום או 250 מ"ג פעמיים ביום. החשיפה ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir שהתקבלה עם הניסוח של 400 מ"ג וטבלית 250 מ"ג דומות. 250 מ"ג פעמיים ביום. החשיפה ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir מ"ג ניתנה לבד ו-2 מ"ג ניתנו עם 7. Tacrolimus</p> <p>9. פרמטרים מנורמלים של מינון שדווחו עבור מתדון, בופרנורפין ונלוקסון.</p> <p>הערה: המינונים ששימשו ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir היו: 25 ombitasvir מ"ג 150 paritaprevir מ"ג, 100 ritonavir מ"ג, פעם ביום ו-400 dasabuvir מ"ג פעמיים ביום או 250 מ"ג פעמיים ביום. החשיפה ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir שהתקבלה עם הניסוח של 400 מ"ג וטבלית 250 מ"ג דומות. 250 מ"ג פעמיים ביום. החשיפה ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir מ"ג ניתנה לבד ו-2 מ"ג ניתנו עם 7. Tacrolimus</p> <p>10. פרמטרים מנורמלים של מינון שדווחו עבור מתדון, בופרנורפין ונלוקסון.</p> <p>הערה: המינונים ששימשו ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir היו: 25 ombitasvir מ"ג 150 paritaprevir מ"ג, 100 ritonavir מ"ג, פעם ביום ו-400 dasabuvir מ"ג פעמיים ביום או 250 מ"ג פעמיים ביום. החשיפה ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir שהתקבלה עם הניסוח של 400 מ"ג וטבלית 250 מ"ג דומות. 250 מ"ג פעמיים ביום. החשיפה ל- dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir מ"ג ניתנה לבד ו-2 מ"ג ניתנו עם 7. Tacrolimus</p>						

אוכלוסיית ילדים

מחקרים על אינטראקציות תרופתיות בוצעו רק במבוגרים.

4.6 פוריות, הריון והנקה

נשים בגיל הפוריות/אמצעי מניעה בגברים ובנקבות

יש לנקוט משנה זהירות כדי להימנע מהריון בקרב מטופלות ובני זוג של מטופלים גברים כאשר משתמשים ב-dasabuvir עם ריבאוירין. הוכחו השפעות טרטוגניות ו/או קוטליות עובריות משמעותיות בכל מיני בעלי החיים שנחשפו לריבוירין; לכן, ריבאוירין אסור בנשים בהריון ובבני זוג של נשים בהריון. עיין בסיכום מאפייני המוצר עבור ribavirin למידע נוסף.

מטופלות: נשים בגיל הפוריות לא צריכות לקבל ריבאוירין אלא אם הן משתמשות באמצעי מניעה יעיל במהלך הטיפול בריבאוירין ובמשך 4 חודשים לאחר הטיפול.

חולים גברים וכן זוגות: מטופלים גברים או בנות זוגם בגיל הפוריות חייבות להשתמש באמצעי מניעה יעיל במהלך הטיפול בריבאוירין ובמשך 7 חודשים לאחר הטיפול.

אסור ל-ethinyloestradiol בשילוב עם dasabuvir (ראה סעיף 4.3). ראה מידע נוסף על אמצעי מניעה הורמונליים ספציפיים בסעיפים 4.3 ו-4.4.

הריון

ישנם נתונים מוגבלים מאוד מהשימוש ב-dasabuvir בנשים הרות. מחקרים בבעלי חיים אינם מצביעים על השפעות מזיקות ישירות או עקיפות ביחס לרעילות הרבייה (ראה סעיף 5.3). כאמצעי זהירות, עדיף להימנע משימוש בדאסבוביר במהלך ההריון.

אם ribavirin ניתנת במקביל עם dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, התוויות נגד לשימוש בריבאוורין במהלך ההריון חלות (ראה גם סיכום מאפייני המוצר של ribavirin).

הנקה

לא ידוע אם dasabuvir ומטבוליטים מופרשים בחלב אם. נתונים פרמקוקינטיים זמינים בבעלי חיים הראו הפרשה של dasabuvir ומטבוליטים בחלב (ראה סעיף 5.3). בשל הפוטנציאל לתופעות לוואי מהמוצר התרופתי בתינוקות יונקים, יש להחליט אם להפסיק את ההנקה או להפסיק את הטיפול בדאסבוביר, תוך התחשבות בחשיבות הטיפול לאם. חולים המקבלים ריבאוורין צריכים לעיין גם בסיכום מאפייני המוצר של ריבאוורין.

פוריות

אין נתונים אנושיים על ההשפעה של dasabuvir על הפוריות. מחקרים בבעלי חיים אינם מצביעים על השפעות מזיקות על הפוריות (ראה סעיף 5.3).

4.7 השפעות על היכולת לנהוג ולהשתמש במכונית

ל-Dasabuvir אין השפעה או זניחה על היכולת לנהוג ולהשתמש במכונית. יש ליידע את המטופלים כי דווח על עייפות במהלך טיפול עם dasabuvir בשילוב עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ו-ribavirin (ראה סעיף 4.8).

4.8 תופעות לא רצויות

סיכום פרופיל הבטיחות

בנבדקים שקיבלו Dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם ribavirin, תגובות הלוואי השכיחות ביותר שדווחו (יותר מ-20% מהנבדקים) היו עייפות ובחילות. שיעור הנבדקים שהפסיקו את הטיפול לצמיתות עקב תגובות שליליות היה 0.2% (5/2,044) ו-4.8% (99/2,044) מהנבדקים סבלו מהפחתת מינון ריבאוורין עקב תגובות שליליות.

רשימה טבלה של תגובות לוואי

סיכום הבטיחות מבוסס על נתונים מאוחדים מניסויים קליניים בשלב 2 ו-3 בנבדקים שקיבלו dasabuvir ואומביטסוויר/פאריתאפרביר/ריטונביר עם או בלי ריבאוורין. רוב תגובות הלוואי המוצגות בטבלה 3 היו בדרגה 1 בדרגה 1 ב-dasabuvir - משטרים המכילים ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

תופעות הלוואי מפורטות להלן לפי סוג איברי מערכת ותדירות. השכיחות מוגדרות כדלקמן: שכיח מאוד ($1/10 \leq$), שכיח ($1/100 \leq$ עד $1/10 >$), נדיר ($1/1,000 \leq$ עד $1/100 >$), נדיר ($1/10,000 \leq$ עד $1/1,000 >$) או נדיר מאוד ($1/10,000 >$).

טבלה 3. תופעות לוואי שזוהו עם dasabuvir בשילוב עם paritaprevir/ritonavir /ombitasvir או ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +ריבאוירין* N =2,044

תדירות	dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N =588	dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +ריבאוירין* N =2,044
<i>הפרעות בדם ובמערכת הלימפה</i>		
משותף		אנמיה
<i>הפרעות במערכת החיסון</i>		
תדירות לא ידוע	תגובות אנפילקטיות	תגובות אנפילקטיות
<i>מטבוליזם והפרעות תזונה</i>		
נדיר		התייבשות
<i>הפרעות פסיכיאטריות</i>		
מאד שכיח		נדודי שינה
<i>הפרעות במערכת העיכול</i>		
מאד שכיח		בחילות, שלשולים
משותף		הקאה
<i>הפרעות כבד ורביות</i>		
תדירות לא ידוע	אי פיצוי כבד ואי ספיקת כבד	אי פיצוי כבד ואי ספיקת כבד
<i>הפרעות בעור וברקמות התת עוריות</i>		
מאד שכיח		גירוד
משותף	גירוד	
נדיר	אנגיואדמה	אנגיואדמה
<i>הפרעות כלליות ומצבי ניהול וניהול</i>		
מאד שכיח		אסתניה עייפות

*מערך הנתונים כולל את כל הנבדקים הנגועים בגנוטיפ 1 בניסויים בשלב 2 ו-3 כולל נבדקים עם שחמת. הערה: לגבי חריגות במעבדה, עיין בטבלה 4.

תיאור של תגובות לוואי נבחרות

בהשוואה לנבדקים ללא שחמת, בנבדקים עם שחמת פיצויים היה שיעור מוגבר של היפרבילירובינמיה עקיפה כאשר ribavirin היה חלק מהמשטר.

חריגות במעבדה

שינויים בפרמטרים נבחרים של מעבדה מתוארים בטבלה 4. טבלה זה לצד זה מסופקת כדי לפשט את ההצגה; אין לערוך השוואות ישירות בין ניסויים שונים בעיצובי הניסוי.

טבלה 4. טיפולים נבחרים מתעוררים חריגות מעבדה

טורקיז II (נבדקים עם שחמת)	PEARL II, III ו-IV	ספיר I ו-II	פרמטרים של מעבדה
dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir /ritonavir +ribavirin 12 או 24 שבועות N=380 (n) %	dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 שבועות N=509 (n) %	dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir /ritonavir +ribavirin 12 שבועות N=770 (n) %	
			ALT
			(כיתה 3) $< 5-20 \times \text{ULN}^*$
4/380 (1.1%)	1/509 (0.2%)	6/765 (0.8%)	(כיתה 4) $< 20 \times \text{ULN}$
2/380 (0.5%)	0	3/765 (0.4%)	המוגלובין
			$> 100-80$ גרם/ליטר (דרגה 2)
30/380 (7.9%)	0	41/765 (5.4%)	$> 80-65$ גרם/ליטר (דרגה 3)
3/380 (0.8%)	0	1/765 (0.1%)	> 65 גרם/ליטר (דרגה 4)
1/380 (0.3%)	0	0	בילירובין כולל
			(כיתה 3) $< 3-10 \times \text{ULN}$
37/380 (9.7%)	2/509 (0.4%)	19/765 (2.5%)	(כיתה 4) $< 10 \times \text{ULN}$
0	0	1/765 (0.1%)	

* ULN: גבול עליון של נורמלי

עליות ALT בסרום

בניתוח מאוחד של ניסויים קליניים עם dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם ובלי 1% ribavirin מהנבדקים חוו רמות ALT בסרום גבוהות מפי 5 מהגבול העליון של נורמה (ULN) לאחר התחלת הטיפול. כיוון שהשכיחות של עליות כאלה עמדה על 26% בקרב נשים הנוטלות במקביל תרופה המכילה אתינילאסטרדיול, תרופות כאלה אסורות עם dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. לא נצפתה עלייה בשכיחות של עליות ALT עם סוגים אחרים של אסטרונים סיסטמיים המשמשים בדרך כלל לטיפול הורמונלי חלופי (למשל, אסטרדיול ואסטרונים מצומדים). עליות ALT היו בדרך כלל א-סימפטומטיות, התרחשו בדרך כלל במהלך 4 השבועות הראשונים של הטיפול (זמן ממוצע 20 ימים, טווח של 8-57 ימים) ורובם חלפו עם טיפול מתמשך. שני חולים הפסיקו את הטיפול ב-dasabuvir וב-ritonavir/paritaprevir/ritonavir עקב עלייה ב-ALT, כולל אחד ב-ethinyloestradiol. שלושה הפרעות של Dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ל-ombitasvir למשך יום עד שבעה ימים, כולל אחד על Ethinyloestradiol. רוב העליות ה-ALT הללו היו חולפות והוערכו כקשורות ל-ombitasvir/dasabuvir/ritonavir/paritaprevir. עליות ב-ALT לא היו קשורות בדרך כלל לעליות בילירובין. שחמת לא היוותה גורם סיכון לעלייה ב-ALT (ראה סעיף 4.4). רוב העליות ה-ALT הללו היו חולפות והוערכו כקשורות ל-dasabuvir/ritonavir/paritaprevir/paritaprevir/ritonavir. עליות ב-ALT לא היו קשורות בדרך כלל לעליות בילירובין. שחמת לא היוותה גורם סיכון לעלייה ב-ALT (ראה סעיף 4.4). רוב העליות ה-ALT הללו היו חולפות והוערכו כקשורות ל-dasabuvir/ritonavir/paritaprevir/ritonavir. עליות ב-ALT לא היו קשורות בדרך כלל לעליות בילירובין. שחמת לא היוותה גורם סיכון לעלייה ב-ALT (ראה סעיף 4.4).

עליות בילירובין בסרום

עליות חולפות בבילירובין בסרום (בעיקר עקיפות) נצפו בנבדקים שקיבלו dasabuvir ו-ritonavir/paritaprevir/ritonavir עם ombitasvir/paritaprevir עם ribavirin, הקשורות לעיכוב של מעבירי הבילירובין OATP1B1/1B3 על ידי hemmolysis המושרה על ידי paritaprevir ו-ribavirin. עליות בילירובין התרחשו לאחר התחלת הטיפול, הגיעו לשיא בשבוע 1 של המחקר, ובדרך כלל חלפו עם טיפול מתמשך. עליות בילירובין לא היו קשורות לעליות aminotransferase. התדירות של עליות בילירובין עקיפות הייתה נמוכה יותר בקרב נבדקים שלא קיבלו ריבאוויירין.

מושתלי כבד

פרופיל הבטיחות הכולל במושתלים נגועים ב-HCV שקיבלו dasabuvir ו-ritonavir/paritaprevir/ritonavir עם ombitasvir-ribavirin (בנוסף לתרופות המדכאות את מערכת החיסון שלהם) היה דומה לנבדקים שטופלו ב-dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם ובלי 1% ribavirin בשלב 3. ניסויים, אם כי כמה תגובות לוואי עלו בתדירותם. ל-10 נבדקים (29.4%) היה לפחות ערך המוגלובין אחד לאחר הבסיס של פחות מ-10 גרם/ד"ל. 10 מתוך 34 נבדקים (29.4%) עם שינוי במינון של ריבאוויירין עקב ירידה בהמוגלובין ול-2.9% (1/34) היה

הפסקה של ribavirin. שינוי מינון Ribavirin לא השפיע על שיעורי SVR. 5 נבדקים נזקקו לאריתרופויאטין, כולם התחילו ריבאוירין במינון התחלתי של 1000 עד 1200 מ"ג ביום. אף נבדק לא קיבל עירוי דם.

חולים שנבדקו ב-HIV/HCV במקביל

פרופיל הבטיחות הכולל שנבדקים שנבדקו במקביל ב-HIV-1/HCV היה דומה לזה שנצפה בנבדקים חד-נגועים ב-HCV. עליות חולפות בבילירובין הכולל מעל 3 ULN x (בעיקר עקיף) התרחשו ב-17 (27.0%) נבדקים; 15 מהנבדקים הללו קיבלו atazanavir. לאף אחד מהנבדקים עם היפרבילירובינמיה לא היו עליות נלוות של aminotransferases.

נבדקים הנגועים ב-GT1 עם או בלי שחמת עם ליקוי כליות חמור או מחלת כליות סופנית (ESRD)

לא נראו תופעות לוואי של אנמיה בנבדקים אלה; GT4-1 ו-GT1a-18 חולים הנגועים ב ribavirin הוערכה גם ללא dasabuvir עם או בלי Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. שלא קיבלו ריבאוירין GT1b-11 מהנבדקים הללו טופלו גם באריתרופויאטין. ארבעה נבדקים חוו רמת המוגלובין > 8 גרם/ד"ל. שני נבדקים קיבלו עירוי דם. תופעות לוואי של אנמיה לא נראו ב-18 הנבדקים הנגועים ב ribavirin, נזקקו להפסקה של ribavirin הייתה 1.2 גרם/ד"ל. 39 מתוך 50 הנבדקים שקיבלו RBV בהמוגלובין בסרום. רמת ההמוגלובין הבסיסית הממוצעת הייתה 12.1 גרם/ד"ל והירידה הממוצעת בהמוגלובין בסיום הטיפול בנבדקים הנוטלים ribavirin-פרופיל הבטיחות הכולל בנבדקים עם ליקוי כליות חמור היה דומה לזה שנראה במחקרי שלב 3 קודמים בנבדקים ללא ליקוי כליות חמור, אלא שחלק גדול יותר מהנבדקים נזקקו להתערבות עקב ירידות הקשורות ל (ראה סעיף 5.1) ESRD הוערכו ב-68 נבדקים עם זיהום גנוטיפ 1 עם או בלי שחמת חמורה הסובלים מליקוי כליות חמור או ribavirin עם או בלי Dasabuvir i-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

אוכלוסיית ילדים

הבטיחות של dasabuvir בילדים ובני נוער מתחת לגיל 18 טרם הוכחה. אין נתונים זמינים.

דיווח על חשד לתופעות לוואי

חשוב לדווח על חשד לתופעות לוואי לאחר אישור המוצר. הוא מאפשר מעקב מתמשך אחר מאז התועלת/סיכון של המוצר התרופתי. בריאות אנשי מקצוע מתבקשים לדווח על כל חשד לתופעות לוואי דרך [רשום בנספח ו'](#).

מערכת הדיווח הלאומית

4.9 מנת יתר

המינון היחיד המתועד הגבוה ביותר של dasabuvir שניתן למתנדבים בריאים היה 2 גרם. לא נצפו תגובות לוואי הקשורות לתרופות במחקר או חריגות מעבדתיות משמעותיות מבחינה קלינית. במקרה של מנת יתר, מומלץ שהמטופל יהיה במעקב אחר סימנים או תסמינים של תופעות לוואי או השפעות וטיפול סימפטומטי מתאים מיידית.

5. מאפיינים פרמקולוגיים

5.1 תכונות פרמקודינמיות

קבוצה תרופתית: אנטי-וירוסים לשימוש מערכתי; תרופות אנטי-וירוס הפועלות ישירות, קוד J05AP09: ATC

מנגנון פעולה

החיוני לשכפול של הגנום הנגיפי, NS5B המקודד על ידי הגן RNA HCV תלוי RNA הוא מעכב שאינו נוקלאוזיד של פולימראז Dasabuvir

מתן משותף של dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir משלב שלושה תכשירים אנטי-ויראליים בעלי פעולה ישירה עם מנגנוני פעולה מובהקים ופרופילי עמידות שאינם חופפים כדי להתמקד ב-HCV במספר שלבים במחזור החיים הנגיפי. עיין בסיכום מאפייני המוצר של ritonavir/ombitasvir/paritaprevir לגבי תכונותיו הפרמקולוגיות.

פעילות בתרבית תאים ומחקרים ביוכימיים

ה-EC₅₀ של dasabuvir נגד זני גנוטיפ 1a-H77 ו-1b-Con1 במבחני תרבית תאי רפליקון HCV היה 7.7 ו-1.8 ננומטר, בהתאמה. פעילות הרפליקון של dasabuvir נחלשה פי 12 עד 13 בנוכחות פלזמה אנושית של 40%. ה-EC₅₀ הממוצע של dasabuvir נגד רפליקונים המכילים NS5B מפאנל של מבודדים גנוטיפ 1a ו-1b לא-איביים לטיפול במבחן תרבית תאי רפליקון HCV היה 0.77 nM (טווח 0.4 עד 2.1 nM; n=11) ו-0.46 nM (טווח 0.2 עד 1.0 nM), בהתאמה. במבחנים ביוכימיים, dasabuvir עיכב פאנל של פולימראזות גנוטיפ 1a ו-1b עם IC₅₀ ממוצע ערך של 4.2 ננומטר (טווח 2.2 עד 10.7 ננומטר; n=7).

למטבוליט M1 של dasabuvir היה EC₅₀ ערכים של 39 ו-8 ננומטר כנגד זני גנוטיפ 1a-H77 ו-1b-Con1 במבחני תרבית תאי רפליקון HCV, בהתאמה, ופעילות המטבוליט M1 הוחלשה פי 3 עד 4 בנוכחות פלזמה אנושית של 40%. ל-Dasabuvir הייתה פעילות מופחתת במבחנים ביוכימיים נגד פולימראזות NS5B מגנוטיפים HCV 2a, 2b, 3a ו-IC₅₀ (ערכים הנעים בין 900 ננומטר ל-20 מיקרומטר).

התנגדות

בתרבית תאים

עמידות ל-dasabuvir הניתנת על ידי וריאנטים ב-NS5B שנבחרו בתרבית תאים או שזוהו בניסויים קליניים של שלב 2b ו-3 אופיינו באופן פנוטיפי בהעתקי גנוטיפ 1a או 1b המתאימים.

בגנוטיפ 1a, החלפות Y561H ו-C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R ו-HCV NS5B הפחיתו את הרגישות ל-dasabuvir. ברפליקון גנוטיפ 1a, הפעילות של dasabuvir הופחתה פי 21 עד פי 32 על ידי תחליפי M414T, S556G או Y561H; פי 152 עד פי 261 על ידי החלפות A553T, G554S או S556R; ופי 1472 ו-975 על ידי החלפות C316Y ו-Y448H, בהתאמה. G558R ו-D559G/N נצפו כתחליפים שמקורם בטיפול, אך לא ניתן היה להעריך את הפעילות של dasabuvir כנגד גרסאות אלו עקב יכולת שכפול ירודה. בגנוטיפ 1b, החלפות C316N, C316Y, M414T, Y448H ו-S556G ב-NS5B HCV הפחיתו את הרגישות ל-dasabuvir. הפעילות של dasabuvir הופחתה פי 5 ו-11 על ידי C316N ו-S556G, בהתאמה; פי 46 על ידי M414T או Y448H; ופי 1569 על ידי החלפות C316Y ברפליקון הגנוטיפ 1b. Dasabuvir שמרה על פעילות מלאה נגד רפליקונים המכילים תחליפי S282T באתר הקישור של הנוקלאוזיד, M423T באתר האגודל התחתון ו-P495A/S, P496S ו-V499A באתר האגודל העליון.

השפעת החלפות/פולימורפיזמים ב-HCV בבסיס על תגובת הטיפול

ניתוח מאוחד של נבדקים עם זיהום גנוטיפ 1 HCV, שטופלו עם dasabuvir, ombitasvir ו-paritaprevir עם או בלי ribavirin בניסויים קליניים של שלב 2b ו-3, בוצע כדי לחקור את הקשר בין תחליפים/פולימורפיזם של NS5B או NS3/4A, NS5A.

ב-500 דגימות הבסיס של גנוטיפ 1a בניתוח זה, הגרסאות הקשורות להתנגדות שנצפתה בשכיחות גבוהה היו (7.4% M28V ב-NS5A ו-2.9% S556G ב-NS5B), למרות פולימורפיזם נפוץ מאוד ב-NS3 (41.2% מהדגימות), מקנה עמידות מינימלית ל-paritaprevir. וריאנטים הקשורים להתנגדות בעמדות חומצות אמינו R155 ו-D168 ב-NS3 נצפו לעתים רחוקות (פחות מ-1%) בקו הבסיס. ב-200 דגימות הבסיס של גנוטיפ 1b בניתוח זה, הווריאציות הקשורות להתנגדות שנצפו בשכיחות גבוהה היו (7.5% Y93H ב-NS5A ו-17.0% C316N ו-15% S556G ב-NS5B). בהתחשב בשיעורי הכשל הווירולוגי הנמוכים שנצפו

עם משטרי טיפול מומלצים לנבדקים הנגועים ב-HCV גנוטיפ 1a ו-1b, נראה שיש לנוכחות של וריאנטים בסיסיים השפעה מועטה על הסבירות להשגת SVR.

במחקרים קליניים

מתוך 2,510 נבדקים נגועים ב-HCV גנוטיפ 1 שטופלו במשטרים המכילים dasabuvir, ombitasvir ו-paritaprevir עם או בלי ribavirin (למשך 8, 12 או 24 שבועות) בניסויים קליניים של 2b ו-3, סך הכל 74 נבדקים (3%) חוו כשל וירולוגי (בעיקר הישנות לאחר טיפול). גרסאות שנוצרו בטיפול ושכיחותן באוכלוסיות כשל וירולוגי אלו מוצגות בטבלה 5. ב-67 הנבדקים הנגועים בגנוטיפ 1a, נצפו גרסאות NS3 ב-50 נבדקים, גרסאות NS5A נצפו ב-46 נבדקים, גרסאות NS5B נצפו ב-37 נבדקים, וריאנטים מתעוררים לטיפול נראו בכל 3 מטרות התרופה ב-30 נבדקים. ב-7 הנבדקים הנגועים בגנוטיפ 1b, נצפו וריאנטים שהופיעו בטיפול ב-NS3 ב-4 נבדקים, ב-NS5A ב-2 נבדקים, וגם ב-NS3 וגם ב-NS5A בנבדק אחד.

טבלה 5. החלפות חומצות אמינו שנוצרו בטיפול באנליזה מאוחדת של dasabuvir ו-ritonavir / ombitasvir/paritaprevir עם ובלי משטרי RBV בניסויים קליניים בשלב 2b ו-3 (N=2510)

יעד	תחליפי חומצות אמינו מתעוררים ^א	גנוטיפ 1a n(%) ^ב	גנוטיפ 1b n(%) ^ב
NS3	V55I ^ג	(4)6	--
	Y56H ^ג	(6)9	42.9(3) ^ד
	I132V ^ג	(4)6	--
	R155K	(9)13.4	--
	D168A	(4)6	--
	D168V	(34)50.7	42.9(3) ^ד
	D168Y	(5)7.5	--
	M ^ג , D168H, E357K, F43L, V36M, V36A	>5%	--
NS5A	M28T	(14)20.9	--
	M28V ^ה	(6)9	--
	Q30R ^ה	(27)40.3	--
	Y93H	(2)28.6	--
	H58D, H58P, Y93N	>5%	--
NS5B	A553T	(4)6.1	--
	S556G	(22)33.3	--
		>5%	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H		

א. נצפה בלפחות 2 נבדקים מאותו תת-סוג.

ב. N=66 עבור יעד NS5B.

ג. תחליפים נצפו בשילוב עם תחליפים מתעוררים אחרים בעמדה NS3 R155 או D168.

ד. נצפה בשילוב נבדקים הנגועים בגנוטיפ 1b.

ה. נצפה בשילוב ב-6% (4/67) מהנבדקים.

הערה: הווריאציות הבאות נבחרו בתרבות תאים אך לא הגיעו לטיפול: וריאנטים NS3 A156T בגנוטיפ 1a, ו-1b; גרסאות NS5A Y93C/H בגנוטיפ 1a, ו-L31F/V או Y93H בשילוב עם V /L28M, L31F או P58S בגנוטיפ 1b; ו-NS5B גרסאות Y448H בגנוטיפ 1a, ו-M414T או Y448H בגנוטיפ 1b.

התמדה של תחליפים הקשורים להתנגדות

התמדה של תחליפי חומצות אמינו הקשורות ל-dasabuvir, ombitasvir ו-paritaprevir ב-NS5B, NS5A, והתאמה, הוערכה בנבדקים הנגועים בגנוטיפ 1a בניסויים בשלב 2b. ב-34 נבדקים נצפו גרסאות מתעוררות לטיפול ב-Dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R ב-NS5B. ב-32 נבדקים נצפו וריאנטים מתעוררים לטיפול ב-Ombitasvir M28T, M28V או NS5A-Q30R. וריאנטים מתעוררים לטיפול ב-Paritaprevir V36A/M, R155K או D168V נצפו ב-NS3 ב-47 נבדקים.

גרסאות NS3 V36A/M ו-R155K ו-NS5B גרסאות M414T ו-S556G נותרו ניתנות לזיהוי בשבוע 48 שלאחר הטיפול, ואילו גרסת NS3 D168V וכל שאר גרסאות NS5B לא נצפו בשבוע 48 שלאחר הטיפול. כל הווריאציות שהופיעו לאחר הטיפול נותרו ניתנות לזיהוי ב-NS5A שבוע 48. עקב שיעורי SVR גבוהים בגנוטיפ 1b, לא ניתן היה לקבוע מגמות בהתמדה של וריאנטים המתעוררים בטיפול בגנוטיפ זה.

היעדר זיהוי של וירוס המכיל תחליף הקשור לעמידות אינו מצביע על כך שהנגיף העמיד אינו קיים עוד ברמות משמעותיות קלינית. ההשפעה הקלינית ארוכת הטווח של הופעה או התמשכות של וירוס המכיל ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-idasabuvir - תחליפים הקשורים לעמידות על טיפול עתידי אינה ידועה.

התנגדות צולבת

צפויה עמידות צולבת בקרב מעכבי NS5A, מעכבי פרוטאז NS3/4A ומעכבי NS5B שאינם נוקליאוזידים לפי סוגים. ההשפעה של ניסיון קודם בטיפול ב-ombitasvir, dasabuvir, paritaprevir או על היעילות של מעכבי NS5A אחרים, מעכבי פרוטאז NS3/4A או מעכבי NS5B לא נחקרה.

יעילות ובטיחות קלינית

היעילות והבטיחות של dasabuvir בשילוב עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם ובלי ribavirin הוערכו בשמונה ניסויים קליניים שלב 3, כולל שני ניסויים אך ורק בנבדקים עם שחמת מפוצה (A-Pugh - Child), בלמעלה מ-2,360 נבדקים עם גנוטיפ 1 זיהום כרוני בהפטיטיס C כפי שמסוכם בטבלה 6.

טבלה 6. ניסויים גלובליים רב-מרכזיים שלב 3 שנערכו עם dasabuvir 1 ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם או בלי (RBV) ribavirin.

ניסוי	מספר של נושאים שטופלו	גנוטיפ HCV (GT)	סיכום עיצוב הלימודים
טיפול נאיבי, ללא שחמת			
ספיר I	631	GT1	זרוע /ritonavir + RBV-1 A: dasabuvir זרוע ombitasvir/paritaprevir B: פלצבו
פנינה III	419	GT1b	זרוע /ritonavir + RBV-1 A: dasabuvir זרוע ombitasvir/paritaprevir 1B: dasabuvir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
פנינה IV	305	GT1a	זרוע /ritonavir + RBV-1 A: dasabuvir זרוע ombitasvir/paritaprevir 1B: dasabuvir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
נופך (תווית פתוחה)	166	GT1b	1 dasabuvir (שבועות 8) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
בעל ניסיון ב-Peginterferon+ribavirin, ללא שחמת			
ספיר II	394	GT1	זרוע /ritonavir + RBV-1 A: dasabuvir זרוע ombitasvir/paritaprevir B: פלצבו
פנינה II (תווית פתוחה)	179	GT1b	זרוע /ritonavir + RBV-1 A: dasabuvir זרוע ombitasvir/paritaprevir 1B: dasabuvir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
טיפול נאיבי ובעל ניסיון ב-Peginterferon+ribavirin עם שחמת פיצוי			
טורקיז II (תווית פתוחה)	380	GT1	זרוע /ritonavir + RBV-1 A: dasabuvir (12 שבועות) ombitasvir/paritaprevir זרוע /ritonavir + RBV-1 B: dasabuvir (24 שבועות) ombitasvir/paritaprevir

dasabuvir 1 (paritaprevir/ritonavir/ombitasvir) שבועות 12	GT1b	60	טורקיז III (תווית פתוחה)
--	------	----	-----------------------------

בכל שמונת הניסויים, המינון של dasabuvir היה 250 מ"ג פעמיים ביום ומינון האומביטאסוויר/פאריתפרוויר/ריטונביר היה 25 מ"ג/150 מ"ג/100 מ"ג פעם ביום. עבור נבדקים שקיבלו ribavirin, מינון ribavirin היה 1000 מ"ג ליום עבור נבדקים ששוקלים פחות מ-75 ק"ג או 1200 מ"ג ליום עבור נבדקים שמשקלם עולה על 75 ק"ג או שווה לו.

תגובה וירולוגית מתמשכת (SVR) הייתה נקודת הסיום העיקרית לקביעת שיעור הריפוי של HCV במחקרי שלב 3 והוגדרה כ-HCV RNA בלתי ניתן לכימות או בלתי ניתן לגילוי 12 שבועות לאחר סיום הטיפול (SVR12). משך הטיפול נקבע בכל ניסוי ולא הונחה על ידי רמות ה-HCV RNA של הנבדקים (ללא אלגוריתם מונחה תגובה). ערכי פלזמה HCV RNA נמדדו במהלך הניסויים הקליניים באמצעות מבחן COBAS TaqMan HCV (גרסה 2.0), לשימוש עם High Pure System (למעט GARNET שהשתמש ב-COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0). למבחן מערכת ה-High Pure היה גבול תחתון של כימות (LLOQ) של 25 IU למ"ל ולבדיקת AmpliPrep היה GLOQ של 15 IU למ"ל.

ניסויים קליניים במבוגרים תמימים לטיפול

גנוטיפ 1, טיפול נאיבי, ללא שחמת - SAPPHERE-I

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, כפול סמיות, מבוקר פלצבו
 יחס: עם ריבאוויירין מבוסס משקל למשך 12 שבועות dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

לנבדקים שטופלו (N=631) היה גיל חציוני של 52 שנים (טווח: 18 עד 70); 54.5% היו גברים; 5.4% היו שחורים; ל-15.2% היה היסטוריה של דיכאון או הפרעה דו-קוטבית; ל-79.1% היו רמות HCV RNA של 800,000 IU/mL לפחות; 15.4% סבלו מפירוזיס פורטלי (F2) ול-8.7% היו פיברוזיס גישור (F3); 67.7% סבלו מזיהום HCV גנוטיפ 1a; 32.3% סבלו מהדבקה ב-HCV גנוטיפ 1b.

טבלה 7. SVR12 עבור נבדקים נאיבים לטיפול בגנוטיפ 1 ב-SAPPHERE-I

dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם RBV			תוצאת טיפול
למשך 12 שבועות			
95%CI	%	n/N	
98.1,94.7	96.4	456/473	בסך הכל SVR12
97.9,93.4	95.7	308/322	גנוטיפ HCV 1a
100.0,95.8	98.0	148/151	גנוטיפ HCV 1b
תוצאה למקצועות ללא SVR12			
	0.2	1/473	במהלך הטיפול VF ^a
	1.5	7/463	להרע
	1.9	9/473	אחר

א. HCV מאושר $25 \leq$ IU/mL לאחר HCV RNA > 25 IU/mL במהלך הטיפול, אושר יומן אחד¹⁰ עלייה של IU/mL ב-HCV RNA מהשפל, או HCV RNA מתמשכת $25 \leq$ IU/mL עם לפחות 6 שבועות של טיפול.
 ב. אחר כולל הפסקה מוקדמת של תרופה שלא עקב כשל וירולוגי וחסרים ערכי HCV RNA בחלון SVR12.

אף נבדק עם זיהום HCV גנוטיפ 1b לא חוו כישלון וירולוגי במהלך הטיפול ונבדק אחד עם זיהום HCV גנוטיפ 1b חוזה הישנות.

טיפול נאיבי, ללא שחמת, בגנוטיפ 1 - PEARL-III

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, כפול סמיות, מבוקר משטר
 יחס: מבוסס משקל למשך 12 שבועות ribavirin או עם ribavirin ללא paritaprevir/ritonavir/ombitasvir 1-dasabuvir

לנבדקים שטופלו (N=419) היה גיל חציוני של 50 שנים (טווח: 19 עד 70); 45.8% היו גברים; 4.8% היו שחורים; ל-9.3% היה היסטוריה של דיכאון או הפרעה דו-קוטבית; 73.3% היו בעלי HCV RNA של 800,000 IU/mL לפחות; 20.3% סבלו מפיברוזיס פורטלי (F2) ול-10.0% היו פיברוזיס גישור (F3).

טבלה 8. SVR12 עבור נבדקים נאיבי טיפול נגועים בגנוטיפ 1b ב-PEARL III

למשך 12 שבועות dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir						תוצאת טיפול
בלוי RBV			עם RBV			
95%CI	%	n/N	95%CI	%	n/N	
100.0,98.2		100 209/209	100.0 ,98.6	99.5	209/210	בסך הכל SVR12
תוצאה למקצועות ללא SVR12						
	0	0/209	0.5		1/210	במהלך הטיפול VF
	0	0/209	0		0/210	להרע
	0	0/209	0		0/210	אחר

טיפול נאיבי, ללא שחמת, PEARL-IV-גנוטיפ 1a

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, כפול סמיות, מבוקר משטר
 יחס: מבוסס משקל למשך 12 שבועות ribavirin או עם ribavirin ללא paritaprevir/ritonavir / dasabuvir 1-ombitasvir

לנבדקים שטופלו (N=305) היה גיל חציוני של 54 שנים (טווח: 19 עד 70); 65.2% היו גברים; 11.8% היו שחורים; ל-20.7% היה היסטוריה של דיכאון או הפרעה דו-קוטבית; ל-86.6% היו רמות HCV RNA של 800,000 IU/mL לפחות; 18.4% סבלו מפיברוזיס פורטלי (F2) ו-17.7% סבלו מפיברוזיס גישור (F3).

טבלה 9. SVR12 עבור נבדקים נאיבי טיפול נגועים בגנוטיפ 1a ב-PEARL IV

למשך 12 שבועות dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir						תוצאת טיפול
בלוי RBV			עם RBV			
95%CI	%	n/N	95%CI	%	n/N	
94.3 ,86.2	90.2	185/205	100.0 ,93.7	97.0	97/100	בסך הכל SVR12
תוצאה למקצועות ללא SVR12						
	2.9	6/205	1.0		1/100	במהלך הטיפול VF
	5.2	10/194	1.0		1/98	להרע
	2.0	4/205	1.0		1/100	אחר

טיפול נאיבי ללא שחמת, בגנוטיפ 1 - GARNET

לעצב: תווית פתוחה, זרוע אחת, רב-מרכזי גלובלי
 יחס: למשך 8 שבועות dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

לנבדקים שטופלו (N=166) היה גיל חציוני של 53 שנים (טווח: 22 עד 82); 56.6% היו נשים; 3.0% היו אסייתים; 0.6% היו שחורים; ל-7.2% היו רמות HCV RNA בסיסיות של לפחות 6,000,000 IU למ"ל; 9% סבלו מפיברוזיס מתקדם (F3) ו-98.2% סבלו מזיהום HCV גנוטיפ 1b (נבדק אחד לכל אחד סבל מזיהום גנוטיפ 1a, 1d ו-6).

טבלה 10. SVR12 לנבדקים נגועים בטיפול גנוטיפ 1b ללא שחמת

למשך 8 שבועות dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir n/N)%(
(98.2)160/163	12SVR
100.0,96.1	95%CI ^א
138/139 (99.3) ^ב	F0-F1
(100)9/9	F2
13/15 (86.7) ^ג	F3

א. מחושב באמצעות הקירוב הנורמלי להתפלגות הבינומית
 ב. מטופל אחד הופסק עקב אי ציות
 ג. הישנות ב-2/15 חולים (אומת HCV RNA ≤ 15 IU/mL לאחר הטיפול לפני או במהלך חלון SVR12 בקרב נבדקים עם HCV RNA > 15 IU/mL בתצפית אחרונה עם לפחות 51 ימי טיפול).

ניסויים קליניים במבוגרים בעלי ניסיון ב-peginterferon+ribavirin

ללא שחמת, pegIFN+RBV גנוטיפ 1, מנוסה ב - SAPPHERE-II

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, כפול סמיות, מבוקר פלצבו
 יחס: עם ריבאוירין מבוסס משקל למשך 12 שבועות dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

לנבדקים שטופלו (N=394) היה גיל חציוני של 54 שנים (טווח: 19 עד 71); 49.0% היו מגיבים קודמים ל-pegIFN/RBV; 21.8% היו מגיבים חלקיים קודמים ל-pegIFN/RBV; ו-29.2% היו חולי pegIFN/RBV חוזרים קודמים; 57.6% היו גברים; 8.1% היו שחורים; ל-20.6% היה היסטוריה של דיכאון או הפרעה דו-קוטבית; ל-87.1% רמות HCV RNA בסיסיות של לפחות 800,000 IU למ"ל; 17.8% סבלו מפיברוזיס פורטלי (F2) ו-14.5% סבלו מפיברוזיס גישור (F3); 58.4% סבלו מזיהום HCV גנוטיפ 1a; 41.4% סבלו מהדבקה ב-HCV גנוטיפ 1b.

טבלה 11. SVR12 לנבדקים מנוסים עם גנוטיפ 1 עם פגאינטרפרון+ריבוירין ב-SAPPHERE-II

dasabuvir 1 עבור RBV עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 שבועות			תוצאת טיפול
95%CI	%	n/N	
98.4,94.1	96.3	286/297	בסך הכל SVR12
98.9,93.0	96.0	166/173	גנוטיפ 1a HCV
99.8,91.0	95.4	83/87	מגיב pegIFN/RBV ריק קודם מגיב
100.0,100.0	100	36/36	חלקי ל-pegIFN/RBV משיב /RBV
100.0,87.4	94.0	47/50	pegIFN קודם
99.9,93.6	96.7	119/123	גנוטיפ 1b HCV
100.0,89.3	94.9	56/59	מגיב pegIFN/RBV ריק קודם מגיב
100.0,100.0	100	28/28	חלקי ל-pegIFN/RBV משיב /RBV
100.0,91.9	97.2	35/36	pegIFN קודם
			תוצאה למקצועות ללא SVR12
	0	0/297	במהלך הטיפול VF
	2.4	7/293	להרע
	1.3	4/297	אחר

אף נבדק עם זיהום HCV גנוטיפ 1b לא חוו כישלון וירולוגי במהלך הטיפול ושני נבדקים עם זיהום HCV גנוטיפ 1b חוו הישנות.

ללא שחמת, pegIFN+RBV בעל ניסיון ב, בגנוטיפ 1 - PEARL-II

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, תווית פתוחה, מבוקרת משטר
 יחס: מבוסס משקל למשך 12 שבועות ribavirin או עם ribavirin ללא /paritaprevir/ritonavir
 dasabuvir 1-ombitasvir

לנבדקים שטופלו (N=179) היה גיל חציוני של 57 שנים (טווח: 26 עד 70); 35.2% היו מגיבים קודמים ל-pegIFN/RBV; 28.5% היו מגיבים חלקיים קודמים ל-pegIFN/RBV; ו-36.3% היו חוזרים קודמים של-pegIFN/RBV; 54.2% היו גברים; 3.9% היו שחורים; ; ל-12.8% היה היסטוריה של דיכאון או הפרעה דו קוטבית; ל-87.7% היו רמות HCV RNA של 800,000 IU/mL לפחות; 17.9% סבלו מפיברוזיס פורטלי (F2) ו-14.0% סבלו מפיברוזיס גישור (F3).

טבלה 12. SVR12 עבור נבדקים מנוסים עם גנוטיפ 1b עם פנאינטרפרון+ריבווירין ב-PEARL II

עבור 12 dasabuvir i-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir שבועות						תוצאת טיפול	
בלוי RBV			עם RBV				
95%CI	%	n/N	%	95%CI	n/N		
100.0,95.9	100	91/91	100.0	94.6-97.7	86/88	בסך הכל SVR12	
100.0,89.3	100	32/32	100.0	90.6-96.8	30/31	תגובה מוקדמת null pegIFN/RBV	
100.0,87.1	100	26/26	100.0	88.3	96.0	24/25	pegIFN/RBV קודמת חלקית מגיב
100.0,89.6	100	33/33	100.0	89.3	100	32/32	pegIFN/RBV חוזר קודם
						תוצאה למקצועות ללא SVR12	
	0	0/91	0	0	0/88	במהלך הטיפול VF	
	0	0/91	0	0	0/88	להרע	
	0	0/91	2.3	2	2/88	אחר	

ניסוי קליני בנבדקים עם שחמת פיזי

TURQUOISE-II - מנוסה עם שחמת פיזי RBV + pegIFN טיפול נאיבי או

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, תווית פתוחה
 יחס: עם ריבאוירין מבוסס משקל למשך 12 או 24 שבועות i-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
 dasabuvir

לנבדקים שטופלו (N=380) היה גיל חציוני של 58 שנים (טווח: 21 עד 71); 42.1% היו תמימים לטיפול, 36.1% היו מגיבים קודמים ל-8.2% pegIFN/RBV; 8.2% היו מגיבים חלקיים קודמים ל-pegIFN/RBV, 13.7% היו חולי pegIFN/RBV חוזרים קודמים; 70.3% היו גברים; 3.2% היו שחורים; ל-14.7% היו ספירת טסיות של פחות מ-90 על 10⁹. בנגוטיפ 1 HCV ל-31.3% היה זיהום ב, גנוטיפ 1 HCV לפחות; ל-24.7% היה היסטוריה של דיכאון או הפרעה דו-קוטבית; ל-68.7% היה זיהום ב IU/mL של HCV RNA 800,000 ל-49.7% היה אלבומין נמוך מ-40 גרם/ליטר; ל-86.1% היו רמות /L;

טבלה 13. SVR12 עבור נבדקים נגועים בגנוטיפ 1 עם שחמת פיצויים שהיו טיפול נאיבי או טופלו בעבר ב-pegIFN/RBV

תוצאת טיפול						תוצאת טיפול
dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם RBV						
24 שבועות			12 שבועות			
αCI	%	n/N	αCI	%	n/N	
99.6	93.4	96.5	96.1	87.6	91.8	בסך הכל SVR12
98.9	91.2	95.0	93.8	83.3	88.6	גנוטיפ HCV 1a
	94.6	53/56		92.2	59/64	טיפול נאיבי
	92.9	39/42		80.0	40/50	קודם pegIFN/RBV null מגיבים
	100	10/10		100	11/11	מגיבים חלקיים קודמים של pegIFN/RBV
	100	13/13		93.3	14/15	קודם pegIFN/RBV חוזרים
100	93.0	100	100	95.7	98.5	גנוטיפ HCV 1b
	100	18/18		100	22/22	טיפול נאיבי
	100	20/20		100	25/25	קודם pegIFN/RBV null מגיבים
	100	3/3		85.7	6/7	מגיבים חלקיים קודמים של pegIFN/RBV
	100	10/10		100	14/14	קודם pegIFN/RBV חוזרים
						תוצאה לנושאים ללא SVR12
	1.7	3/172		0.5	1/208	במהלך הטיפול VF
	0.6	1/164		5.9	12/203	להרע
	1.21	2/172		1.9	4/208	אחר

א. רווחי סמך של 97.5% משמשים עבור מדדי היעילות העיקריים (שיעור SVR12 כולל); רווחי סמך של 95% משמשים לנקודות קצה נוספות של יעילות (שיעורי SVR12 בנבדקים הנגועים ב-HCV גנוטיפ 1a ו-1b).

שיעורי הישנות בנבדקים שחמת GT1a לפי ערכי מעבדה בסיסיים מוצגים בטבלה 14.

טבלה 14. TURQUOISE-II: שיעורי הישנות לפי ערכי מעבדה בסיסיים לאחר 12 ו-24 שבועות של טיפול בנבדקים עם זיהום גנוטיפ 1a ושחמת פיצויים.

dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם RBV זרוע של 24 שבועות	dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם RBV זרוע של 12 שבועות	
113	135	מספר המגיבים בסיום הטיפול
/L, AND AFP* > 20 ng/mL, 90 ≤ x10 טסיות דם		
(0%)0/68	(1%)1/87	כן (עבור כל שלושת הפרמטרים המפורטים למעלה)
(2%)1/45	(21%)10/48	לא (עבור כל פרמטר המפורט למעלה)
* AFP=fetoprotein סרום אלפא		

בנבדקים עם כל שלושת ערכי המעבדה הבסיסיים הטובים (AFP > 20 ng/mL, טסיות דם ≤ 90 x 10⁹/L, ואלבומין ≤ 35 גרם/ליטר), שיעורי הישנות היו דומים בנבדקים שטופלו במשך 12 או 24 שבועות, /L, AND AFP* > 20 ng/mL, 90 ≤ x10 טסיות דם.

TURQUOISE-III: מנוסה עם שחמת פיצויי-pegIFN + RBV טיפול נאיבי או

לעצב: רב-מרכזי גלובלי, תווית פתוחה
יחס: למשך 12 שבועות ribavirin ללא dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

60 חולים חולקו באקראי וטופלו, ו-60/60 (100%) השיגו SVR12. המאפיינים העיקריים מוצגים להלן.

לוח 15. נתונים דמוגרפיים עיקריים ב-TURQUOISE-III

מאפיינים	N =60
גיל, חציון (טווח) שנים	60.5 (26-78)
מין זכר, n (%)	37 (61)
טיפול קודם ב-HCV:	
נאיבי, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
אלבומין בסיס, חציון g/L	40.0
> 35, n (%)	10 (17)
≤ 35, n (%)	50 (83)
ספירת תסיות בסיס, חציון (10 ⁹)/L	132.0
> 90, n (%)	13 (22)
90, n (%) (-)	47 (78)

ניתוחים מאוחדים של ניסויים קליניים

עמידות התגובה

בסך הכל, ל-660 נבדקים בניסויים קליניים שלב 2 ו-3 היו תוצאות HCV RNA הן עבור נקודות הזמן SVR12 ו-SVR24. בין הנבדקים הללו, הערך הניבוי החיובי של SVR12 ב-SVR24 היה 99.8%.

ניתוח יעילות מאוחד

בניסויים קליניים שלב 3, 1075 נבדקים (כולל 181 עם שחמת פיצוי) קיבלו את המשטר המומלץ (ראה סעיף 4.2). טבלה 16 מציגה את שיעורי SVR עבור נושאים אלה.

בנבדקים שקיבלו את המשטר המומלץ, 97% השיגו SVR בסך הכל (מתוכם 181 נבדקים עם שחמת פיצוי השיגו 97% SVR), בעוד 0.5% חוו פריצת דרך וירולוגית ו-1.2% חוו הישנות לאחר הטיפול.

טבלה 16. שיעורי SVR12 עבור משטרי טיפול מומלצים לפי אוכלוסיית חולים

HCV 1 גנוטיפ dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם RBV		HCV 1 גנוטיפ dasabuvir 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		משך הטיפול
עם מתוגמל שחמת	ללא שחמת	עם מתוגמל שחמת	ללא שחמת	
24 שבועות	12 שבועות	12 שבועות	12 שבועות	
(53/56)95%	(403/420)96%	(27/27)100%	(210/210)100%	טיפול נאיבי
(62/65)95%	(166/173)96%	(33/33)100%	(91/91)100%	pegIFN +RBV- מנוסה
(13/13)100%	(47/50)94%	(3/3)100%	(33/33)100%	הישנות קודם
(10/10)100%	(36/36)100%	(5/5)100%	(26/26)100%	חלקי קודם תגובה
(39/42)93%	(83/87)95%	(7/7)100%	(32/32)100%	תגובת ריק קודמת
0	0	+(18/18)100%	0	אחר pegIFN/RBV כשלים
(115/121)95%	(569/593)96%	(60/60)100%	(301/301)100%	סך הכל

+סיוגים אחרים של כשל pegIFN/RBV כוללים חוסר תגובה מתועד פחות טוב, הישנות/פריצת דרך או כשל pegIFN אחר.

השפעת התאמת מינון ריבאוירין על ההסתברות ל-SVR בניסויים קליניים שלב 3, 91.5% מהנבדקים לא נזקקו להתאמת מינון ריבאוירין במהלך הטיפול. ב-8.5% מהנבדקים שעברו התאמות במינון ribavirin במהלך הטיפול, שיעור ה-SVR (98.5%) היה דומה לנבדקים ששמרו על מינון ה-ribavirin ההתחלתי שלהם במהלך הטיפול.

ללא שחמת או עם שחמת פיצוי, GT4/HIV-1 או HCV GT1 מנוסה עם זיהום משותף של RBV +
pegIFN טיפול נאיבי או TURQUOISE-I

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, תווית פתוחה
יחס: מנוהל יחד עם או בלי ריבאוירין על בסיס משקל למשך 12 או 24 שבועות dasabuvir עם
או בלי ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

ראה סעיף 4.2 להמלצות מינון בחולים שנבדקו ב-1 HCV/HIV-1 במקביל. הנבדקים היו במשטר טיפול אנטי-רטרו-ויראלי יציב ב-ART (HIV-1) שכלל atazanavir או raltegravir מוגבר ב-Ritonavir, dolutegravir- (חלק 2 בלבד), או darunavir (חלק 1b וחלק 2 GT4 בלבד) - בשילוב עם עמוד השדרה של tenofovir בתוספת emtricitabine או lamivudine. חלק 1 של המחקר היה קבוצת פיילוט שלב 2 המורכבת מ-2 חלקים, חלק 1a (63 נבדקים) וחלק 1b (22 נבדקים). חלק 2 היה קבוצת שלב 3 שכללה 233 נבדקים.

בחלק 1a, כל הנבדקים קיבלו dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם ribavirin במשך 12 או 24 שבועות. לנבדקים שטופלו (N = 63) היה גיל חציוני של 51 שנים (טווח: 31 עד 69); 24% היו שחורים; 19% סבלו משחמת פיצויים; 67% היו תמימים לטיפול; 33% נכשלו בטיפול קודם ב-pegIFN/RBV; 89% סבלו מזיהום HCV גנוטיפ 1a.

בחלק 1b, כל הנבדקים קיבלו dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם ribavirin במשך 12 שבועות. לנבדקים שטופלו (N = 22) היה גיל חציוני של 54 שנים (טווח: 34 עד 68); 41% היו שחורים; 14% סבלו משחמת פיצויים; 86% היו תמימים לטיפול ב-14% HCV; נכשלו בטיפול קודם ב-68% /RBV; 89% סבלו מזיהום HCV גנוטיפ 1a.

בחלק 2, נבדקים עם HCV GT1 קיבלו dasabuvir ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם או בלי ribavirin במשך 12 או 24 שבועות. נבדקים עם HCV GT4 קיבלו היה גיל חציוני של 49 שנים (טווח: 26 עד 69); 10% היו שחורים; ל-12% היו שחמת פיצויים; 66% (N = 233) למשך 12 או 24 שבועות. לנבדקים שטופלו עם ribavirin ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

טיפול נאיבי; 32% נכשלו בטיפול קודם ב-2% pegIFN/RBV; נכשלו בטיפול קודם ב-sofosbuvir.

טבלה 17 מציגה את ניתוח היעילות העיקרי של SVR12 שבוצע על נבדקים עם זיהום משותף ב-HIV-1/HCV GT1 שקיבלו משטר מומלץ בחלק 2 של מחקר TURQUOISE-I.

טבלה 17. הערכת SVR12 ראשונית עבור חלק 2, נבדקים עם זיהום משותף של HCV GT1/HIV-1 ב-I-TURQUOISE

עם או dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ללא ריבאוירין עבור 12 או 24 שבועות n=200		נקודת קצה
[98.6, 93.6] (97.0)194/200		SVR12, n/N (%) [95% CI]
תוצאה עבור נבדקים שאינם משיגים SVR12		
1	כשל וירולוגי במהלך הטיפול	
1	הישנות לאחר הטיפול	
4	אחר	

א. כולל את כל נבדקי HCV GT1 בחלק 2 למעט נבדקים בזרוע G שלא קיבלו משטר מומלץ.

ב. כולל נבדקים שהפסיקו את הטיפול עקב אירוע לוואי, איבדו עקב מעקב או נסיגה, ונבדקים עם זיהום חוזר

ניתוחי יעילות שבוצעו בחלקים אחרים של המחקר הדגימו שיעורי SVR12 גבוהים באופן דומה. בחלק SVR12, 1a הושג על ידי 29/31 (93.5%) נבדקים בזרוע 12 השבועות (95% CI: 79.3% - 98.2%) ועל ידי 29/32 (90.6%) נבדקים בזרוע 24 השבועות (95% CI: 75.8% - 96.8%). הייתה הישנות אחת בזרוע של 12 השבועות וכשל וירולוגי אחד במהלך הטיפול בזרוע של 24 השבועות. בחלק SVR12, 1b הושג על ידי 22/22 (100%) נבדקים (95% CI: 85.1%, 100%). בחלק 2, SVR12 הושג על ידי 27/28 (96.4%) נבדקים עם זיהום משותף של (95% CI: 82.3%, 99.4%) HCV GT4/HIV-1 ללא כשלים וירולוגיים.

שיעורי SVR12 שנבדקו במקביל ב-HCV/HIV-1 היו עקביים עם שיעורי SVR12 בניסויי שלב 3 של נבדקים חד-נגועים ב-HCV.

לפחות 3 חודשים לאחר השתלת כבד או 12 חודשים לאחר השתלת כליה, GT4 או GT1 נגוע ב-RBV + pegIFN טיפול נאיבי או בעל ניסיון ב-CORAL-I.

לעצב: אקראי, רב-מרכזי גלובלי, תווית פתוחה
יחס: למשך 12 או 24 שבועות עם או בלי **dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir** (GT1 ו-GT4 לזיהום) מינון שנבחר על ידי החוקר (ribavirin)

נבדקים עם השתלת כבד, ללא שחמת זיהום GT1, חולים קיבלו מינון של **dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir** במשך 12-24 שבועות, עם ובלי RBV. מושטלי כבד עם שחמת כבד קיבלו מינון של **dasabuvir 1-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir** עם RBV (GT1a) למשך 24 שבועות [n=4], GT1b (למשך 12 שבועות [n=2]). לנבדקים עם השתלת כליה וללא שחמת הכבד קיבלו מינון במשך 12 שבועות (עם RBV עבור [n=9] GT1a, ללא RBV עבור [n=3] GT1b). לנבדקים עם השתלת כבד זיהום GT4 קיבלו מינון אומביטאסוויר/פאריתאפרוור/ריטונוויר עם RBV (לא שחמת במשך 12 שבועות [n=2] ושחמת כבד במשך 24 שבועות [n=1]). המינון של ribavirin הותאם אישית לפי שיקול דעתו של החוקר, כאשר רוב הנבדקים קיבלו 600 עד 800 מ"ג כמנה התחלתית,

בסך הכל טופלו 129 נבדקים, 84 עם GT1a, 41 עם GT1b, 1 עם GT1, 3 עם זיהום GT4. בסך הכל, 61% סבלו משלב הפירוזיס F3, 9%, F2, 26%, F0-F1 ו-4% F4. ל-61% היה ניסיון קודם בטיפול ב-HCV לפני ההשתלה. עבור תרופות מדכאות חיסון, רוב הנבדקים נטלו טקרולימוס (81%), והשאר נטלו ציקלוספורין.

מבין כל הנבדקים GT1 שעברו השתלת כבד, 1111/114 (97.4%) השיגו SVR12; עם 2 לאחר טיפול חוזר ופריצת דרך אחת בטיפול. מבין הנבדקים GT1 שעברו השתלת כליה, 9/12 (75%) השיגו SVR12; עם זאת, לא היו כשלים וירולוגיים. כל 3 (100%) הנבדקים עם זיהום GT 4 שעברו השתלת כבד השיגו SVR12

ניסוי קליני בחולים המקבלים טיפול תחליפי כרוני באופיואידים

בשלב 2, רב-מרכזי, מחקר פתוח, זרוע אחת, 38 טיפול נאיבי או pegIFN/RBV מנוסים, נבדקים שאינם שחמת שחמת עם זיהום גנוטיפ 1, שהיו במינונים יציבים של מתדון (N=19) או בופרנורפין עם או ללא נלוקסון (N=19) קיבלו 12 שבועות של dasabuvir בשילוב עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1 ribavirin-לנבדקים שטופלו היה גיל חציוני של 51 שנים (טווח: 26 עד 64); 65.8% היו גברים ו-5.3% היו שחורים. לרובם (86.8%) היו רמות בסיסיות של HCV RNA של לפחות 800,000 IU/mL ולרוב (84.2%) היה זיהום גנוטיפ 1a; 15.8% סבלו מפיברוזיס פורטלי (F2) ו-5.3% סבלו מפיברוזיס גישור (F3); ו-94.7% היו תמימים לטיפול קודם ב-HCV.

בסך הכל, 37 (97.4%) מתוך 38 נבדקים השיגו SVR12. אף נבדק לא חוו כשל וירולוגי במהלך הטיפול או הישנות.

רובי-איי; טיפול נאיבי או RBV + pegIFN מנוסים עם או בלי שחמת הסובלים מליקוי כליות חמור או מחלת כליות סופית (ESRD)

לעצב: רב מרכזי, תווית פתוחה
יחס: למשך 12 או 24 שבועות RBV עם או בלי ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-1 dasabuvir

ליקוי כליות חמור או ESRD כולל CKD שלב 4 המוגדר כ- $eGFR >30-15$ מ"ל/דקה/1.73 מ'2או CKD שלב 5 מוגדר כ- >15 מ"ל/דקה/1.73 מ'2או דורשים המודיאליזה. לנבדקים שטופלו (N=68) היה גיל חציוני של 58 שנים (טווח: 32-77 שנים); 83.8% היו גברים; 58.8% היו שחורים; 73.5% מהנבדקים נדבקו ב-75.0% HCVGT1a; סבלו מ-CKD שלב 5 ו-69.1% היו בטיפול המודיאליזה.

64 מתוך 68 (94.1%) נבדקים השיגו SVR12. נבדק אחד חווה הישנות בשבוע 4 שלאחר הטיפול, 2 נבדקים הפסיקו בטרם עת את תרופת המחקר ולנבדק אחד חסרו נתוני SVR12.

ראה גם סעיף 4.8 לדיון במידע בטיחותי עבור RUBY-I.

במחקר שלב 3b פתוח אחר, שהעריך 12 שבועות של ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם או בלי dasabuvir ללא RBV בחולי GT1a ו-GT4 ללא שחמת, תמימים לטיפול עם CKD שלב 4 או 5 (Ruby II), שיעור SVR12 היה 94.4% (17/18), ללא נבדקים שחוו כשל וירולוגי או הישנות בטיפול.

אוכלוסיית ילדים

סוכנות התרופות האירופית דחתה את החובה להגיש תוצאות של מחקרים עם dasabuvir ו-ritonavir/ombitasvir/paritaprevir באחת או יותר תת-קבוצות של אוכלוסיות ילדים בטיפול בהפטיטיס C כרונית (ראה סעיף 4.2 למידע על שימוש בילדים).

5.2 תכונות פרמקוקינטיות

התכונות הפרמקוקינטיות של השילוב של dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir הוערכו בנבדקים מבוגרים בריאים ובנבדקים עם הפטיטיס כרונית C. טבלה 18 מציגה ממוצע C_{max} ומקסימום AUC של dasabuvir 250 מ"ג פעמיים ביום עם 25 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 150 מ"ג/100 מ"ג פעם ביום לאחר מנות מרובות עם מזון אצל מתנדבים בריאים.

טבלה 18. ממוצע גיאומטרי C_{מקסימום} מ"ג פעמיים ביום ואומביטאסוויר/פאריטאפריטור/ריטונביר 25 מ"ג/150 מ"ג פעם ביום עם אוכל במתנדבים בריאים dasabuvir 250 של מינונים מרובים של AUC ,

AUC ng*hr/ml()CV%(ng/ml()CV%(גמקסימום)
(32)6840	(31)1030	Dasabuvir

קליטה

ממוצע T נספג לאחר מתן פומי עם Dasabuvir מ_{מקסימום} של כ-4 עד 5 שעות. חשיפות Dasabuvir עלו באופן פרופורציונלי במינון והצטברות מינימלית. מצב יציב פרמקוקינטי עבור dasabuvir כאשר הוא מנוהל יחד עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir מושג לאחר כ-12 ימים של מינון.

השפעות של מזון

יש לתת Dasabuvir עם מזון. כל הניסויים הקליניים עם dasabuvir נערכו לאחר מתן עם מזון.

מזון העלה את החשיפה (AUC) של dasabuvir עד 30% ביחס למצב הצום. העלייה בחשיפה הייתה דומה ללא קשר לסוג הארוחה (למשל, עתירת שומן לעומת שומן בינוני) או תכולת קלוריות (כ-600 קק"ל לעומת כ-1000 קק"ל). כדי למקסם את הספיגה, יש ליטול את dasabuvir עם מזון ללא קשר לתכולת השומן או הקלוריות.

הפצה

הוא כ-0.6. בהתחשב בקשירת החלבון ו-dasabuvir 7-M1 במצב יציב יחס החשיפות של g/mL- היה קשור ב-94.5% לחלבוני פלזמה אנושיים בטווח ריכוז של 0.05 עד 5 Dasabuvir של M1 היה גבוה מ-99.5%, והמטבוליט העיקרי Dasabuvir. קשור מאוד לחלבוני פלזמה. קשירת חלבון פלזמה אינה משתנה באופן משמעותי בחולים עם ליקוי כליות או כבד. יחסי ריכוז הדם לפלסמה בבני אדם נעו בין 0.5 ל-0.7, מה שמצביע על כך שדסאבוביר הופץ מועדף בתא הפלזמה של דם מלא Dasabuvir במבחנה פעילות של M1 נגד HCV גנוטיפ 1, תרומתו ליעילות צפויה להיות דומה לזו של dasabuvir. בנוסף, M1 הוא מצע למשפחת הספיגה הכבדית OATP ו-OCT1 ולפיכך, ריכוז ההפטוציטים ובכך התרומה ליעילות, עשוי להיות גדול יותר מ-dasabuvir.

טרנספורמציה ביולוגית

לאחר 400 מ"ג. CYP3A ובמידה פחותה על ידי CYP2C8 עובר חילוף חומרים בעיקר על ידי Dasabuvir¹⁴ מינון C-dasabuvir בבני אדם, ללא שינוי היה המרכיב העיקרי (כ-60%) של רדיואקטיביות הקשורה לתרופות בפלזמה. שבעה מטבוליטים זוהו בפלזמה. מטבוליט הפלזמה הנפוץ ביותר היה M1, שייצג 21% מהרדיואקטיביות הקשורה לתרופות (AUC) במחזור לאחר מנה בודדת; הוא נוצר באמצעות חילוף חומרים חמצוני בעיקר על ידי CYP2C8.

חיסול

לאחר מינון של dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, זמן מחצית החיים הממוצע בפלזמה של dasabuvir היה כ-6 שעות. לאחר 400 מ"ג¹⁴ מינון C-dasabuvir, כ-94% מהרדיואקטיביות נמצאה בצואה עם רדיואקטיביות מוגבלת (כ-2%) בשתן. Dasabuvir ללא שינוי היווה 26.2% ו-M1 עבור 31.5% מהמינון הכולל בצואה. M1 מפונה בעיקר באמצעות הפרשה ישירה של המרה עם תרומה של גלוקורונידציה בתיווך UGT ובמידה קטנה, מטבוליזם חמצוני.

(OAT1) אינו מעכב מעביר אניונים אורגניים Dasabuvir *in vivo* ואינו צפוי לעכב מובילי קטונים אורגניים (OAT2), מעבירי אניונים אורגניים (OAT3), או ריבוי תרופות ורעלן

חלבוני שחול (MATE1 ו-MATE2K) בריכוזים רלוונטיים קלינית; לכן, dasabuvir אינו משפיע על הובלת תרופות על ידי חלבונים אלו.

אוכלוסיות מיוחדות

קשיש

בהתבסס על ניתוח פרמקוקינטי אוכלוסייה של נתונים ממחקרים קליניים שלב 3, עלייה או ירידה של 10 שנים בגיל מ-54 שנים (גיל חציוני במחקרי שלב 3) תגרום לשינוי של פחות מ-10% בחשיפה ל-dasabuvir. אין מידע פרמקוקינטי בחולים מעל 75 שנים.

מין או משקל גוף

בהתבסס על ניתוח פרמקוקינטי של אוכלוסייה של נתונים ממחקרים קליניים שלב 3, לנבדקים יהיו חשיפות גבוהות ב-14 עד 30% ל-dasabuvir בהשוואה לנבדקים גברים. שינוי של 10 ק"ג במשקל הגוף מ-76 ק"ג (משקל חציוני במחקרי שלב 3) יביא לשינוי של פחות מ-10% בחשיפה ל-dasabuvir.

גזע או מוצא אתני

בהתבסס על ניתוח פרמקוקינטי של אוכלוסייה של נתונים ממחקרים קליניים שלב 3, לנבדקים אסייתים היו חשיפות גבוהות ב-29% עד 39% ל-dasabuvir בהשוואה לנבדקים שאינם אסייתים.

ליקוי כליות

פרמקוקינטיקה של השילוב של 25 ombitasvir מ"ג, 150 paritaprevir מ"ג ו-100 ritonavir מ"ג, עם 400 dasabuvir מ"ג הוערכה בנבדקים עם קל (CrCl: 60 עד 89 מ"ל/דקה), בינוני (CrCl: 30 עד 59 מ"ל/דקה) ופגיעה חמורה בכליות (CrCl: 15 עד 29 מ"ל/דקה), ביחס לנבדקים עם תפקוד כליות תקין.

בנבדקים עם ליקוי כליות קל, מתון וחמור, ערכי ה-AUC הממוצעים של dasabuvir היו גבוהים ב-21%, ב-37% וב-50% גבוהים יותר, בהתאמה. ערכי ה-AUC של Dasabuvir M1 היו נמוכים ב-6%, ב-10% וב-13% נמוכים בהתאמה.

השינויים בחשיפה ל-dasabuvir בנבדקים עם ליקוי כליות קל, בינוני וחמור אינם נחשבים למשמעותיים מבחינה קלינית. נתונים מוגבלים בחולים עם מחלת כליות סופנית מצביעים על שינויים קליניים משמעותיים בחשיפה גם בקבוצת חולים זו. אין צורך בהתאמת מינון של dasabuvir לחולים עם ליקוי כליות קל, מתון או חמור, או מחלת כליות סופנית בדיאליזה (ראה סעיף 4.2).

ספיקת כבד

פרמקוקינטיקה של השילוב של 400 dasabuvir מ"ג, עם 25 ombitasvir מ"ג, 200 paritaprevir מ"ג ו-100-ritonavir מ"ג הוערכה בנבדקים עם קל (Child-Pugh A), בינוני (Child-Pugh B) וחמור (Child-Pugh C) (Child) ליקוי כבד, יחסית לנבדקים עם תפקוד כבד תקין.

בנבדקים עם ליקוי כבד קל, בינוני וחמור, ערכי ה-AUC של dasabuvir היו גבוהים ב-17%, נמוכים ב-16% וב-325% גבוהים יותר, בהתאמה. ערכי ה-AUC של מטבוליט M1 של dasabuvir היו ללא שינוי, נמוכים ב-57% וב-77% גבוהים יותר, בהתאמה. קישור חלבון פלזמה של dasabuvir ומטבוליט M1 שלו לא היה שונה באופן משמעותי בנבדקים עם ליקוי כבד בהשוואה לנבדקי ביקורת רגילים (ראה סעיפים 4.2, 4.4 ו-4.8).

אוכלוסיית ילדים

הפרמקוקינטיקה של dasabuvir עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir בחולים ילדים לא נחקרה (ראה סעיף 4.2).

5.3 נתוני בטיחות פרה-קליניים

לא היה גנוטקסי בסוללה של Dasabuvir במבחנה, *in vivo* מבחני, כולל מוטגניות חיידקית, סטיית כרומוזמים באמצעות לימפוציטים בדם היקפיים אנושיים *in vivo* מבחני מיקרוגרעין של חולדה.

(גבוהה פי 19 בקירוב מאלו בבני אדם במינון המומלץ של 500 מ"ג (250). מ"ג פעמיים ביום Dasabuvir של AUC לא היה מסרטן במחקר מהונדס של עכברים שנמשך 6 חודשים עד למינון הגבוה ביותר שנבדק (2גרם/ק"ג ליום), וכתוצאה מכך חשיפת Dasabuvir

באופן דומה, dasabuvir לא היה מסרטן במחקר בן שנתיים של חולדות עד למינון הגבוה ביותר שנבדק (800מ"ג/ק"ג ליום), וכתוצאה מכך חשיפות ל-dasabuvir גבוהות בקירוב פי 19 מאלו של בני אדם ב-500 מ"ג.

ל-Dasabuvir לא היו השפעות על הכדאיות העוברית-עוברית או על הפוריות במכרסמים ולא היו טרטוגניות בשני מינים. לא דווחו השפעות שליליות על התנהגות, רבייה או התפתחות של צאצאים. המינון הגבוה ביותר של dasabuvir שנבדק יצר חשיפות השווה לפי 16 עד 24 (חולדה) או פי 6 (ארנב) מהחשיפה בבני אדם במינון הקליני המרבי המומלץ.

הועבר באופן מינימלי דרך השליה בחולדות הרות Dasabuviri -ההפצה לחלב עשויה להשתנות אם טרנספורטר זה מעוכב או מושרה על ידי מתן משותף של מוצרים תרופתיים אחרים. חומר שמקורו ב BCRP, היה בערך פי שניים מזה שבפלזמה. מכיוון שדסאבוויר הוא מצע AUC-היה המרכיב השולט שנצפה בחלב של חולדות מניקות, ללא השפעה על גורים יונקים. זמן מחצית החיים של חיסול בחלב חולדות היה קצר מעט יותר מאשר בפלזמה, ה Dasabuvir

6. פרטים תרופתיים

6.1 רשימת חומרי העזר

ליבת טאבלט

תאית מיקרו-גבישית (E 460)i
מונוהידראט לקטוז
קופובידון
מיג נתרן
סיליקה ללא מים קולואידיית (551)
(E 470b) סטארט

ציפוי סרט

פולי(ויניל אלכוהול) (E 1203)
טיטניום דו חמצני (E 171)
מאקרוגול (3350)
טלק (E 553b)
תחמוצת ברזל צהוב (E 172)
תחמוצת ברזל אדום (E 172)
תחמוצת ברזל שחור (E 172)

6.2 אי התאמה

לא ישים.

6.3 חיי מדף

3שנים

6.4. אמצעי זהירות מיוחדים לאחסון

מוצר זה אינו דורש תנאי אחסון מיוחדים.

6.5. אופי ותכולת המיכל

חבילות שלפוחיות של רדיד אלומיניום PVC/PE/PCTFE.

גודל אריזה של 56 טבליות (קרטון רב-אריזה המכיל 4 קרטונים פנימיים של 14 טבליות כל אחד).

6.6. אמצעי זהירות מיוחדים לסילוק

יש להשליך כל מוצר תרופתי שאינו בשימוש או פסולת בהתאם לדרישות המקומיות.

7. בעל אישור שיווק

GmbH & Co. KG
Knollstrasse
AbbVie Deutschland
7061
לודוויגסהפן
גרמניה

8. מספרי הרשאות שיווק

EU/1/14/983/001

9. תאריך האישור הראשון/חידוש ההרשאה

תאריך האישור הראשון: 15 בינואר 2015
תאריך החידוש האחרון: 26 בספטמבר 2019

10. תאריך עדכון הטקסט

מידע מפורט על מוצר תרופתי זה זמין באתר האינטרנט של סוכנות התרופות האירופית
<http://www.ema.europa.eu>

נספח II

- א. יצרן(ים) אחראי לשחרור אצווה
- ב. תנאים או הגבלות לגבי אספקה ושימוש
- ג. תנאים ודרישות אחרים של אישור השיווק
- ד. תנאים או הגבלות ביחס לשימוש בטוח ויעיל במוצר הרפואי

א. יצרן(ים) אחראי לשחרור אצווה

GmbH & Co. KGKnollstrasse
AbbVieDeutschland
767061 לודוויגסהפן
גרמניה

ב. תנאים או הגבלות לגבי אספקה ושימוש

תכשיר המחייב מרשם רפואי מוגבל (ראה נספח I: סיכום מאפייני המוצר, סעיף 4.2).

ג. תנאים ודרישות אחרים של אישור השיווק

-דוחות עדכון בטיחות תקופתיים (PSURs)

הדרישות להגשת PSURs עבור תרופה זו מפורטות ברשימת תאריכי ההתייחסות של האיחוד (רשימת EURD) המפורטת בסעיף 7(c)107 של הוראה EC/2001/83 וכל העדכונים הבאים שפורסמו ברשת התרופות האירופית- שער.

ד. תנאים או הגבלות ביחס לשימוש בטוח ויעיל במוצר הרפואי

-תוכנית לניהול סיכונים (RMP)

בעל אישור השיווק (MAH) יבצע את הפעילויות וההתערבויות הנדרשות של מעקב תרופתי המפורטות ב RMP המוסכם המוסכם במודול 1.8.2 של אישור השיווק וכל עדכונים מוסכמים לאחר מכן של ה-RMP.

יש להגיש RMP מעודכן:

- לבקשת סוכנות התרופות האירופית;
- בכל פעם שמערכת ניהול הסיכונים משתנה, במיוחד כתוצאה ממידע חדש שמתקבל שעשוי להוביל לשינוי משמעותי בפרופיל התועלת/סיכון או כתוצאה מהשגת אבן דרך חשובה (מעקב תרופתי או מזעור סיכונים).

-חובה לבצע צעדים לאחר אישור

רשות הפיקוח ישלים, במסגרת הזמן הנקוב, את האמצעים שלהלן:

תאריך להגשה	תיאור
Q42021	על מנת להעריך הישנות של קרצינומה hepatocellular הקשורה ל-dasabuvir, רשות הפיקוח יערוך ויגיש את התוצאות של מחקר בטיחות פרוספקטיבי תוך שימוש בנתונים הנובעים מקבוצה של קבוצת חולים מוגדרת היטב, בהתבסס על פרוטוקול מוסכם. דוח המחקר הסופי יוגש על ידי:

נספח III

תיוג ועלון אריזה

א. תיוג

פרטים שיופיעו על האריזה החיצונית

קרטון חיצוני של רב-אריזה המכיל 56 (4 אריזות של 14) טבליות מצופות סרט - כולל קופסה כחולה

1.שם המוצר הרפואי

dasabuvir מ"ג טבליות מצופות סרט 250
Exviera

2.הצהרה על חומרים פעילים

כל טבליה מצופה בסרט מכילה 250 מ"ג של dasabuvir (כמונתרן מונוהידראט).

3.רשימת חומרי העזר

מכיל גם לקטוז. ראה עלון למידע נוסף.

4.צורת תרופות ותכולה

רב אריזה: 56 (4 אריזות של 14) טבליות מצופות סרט

5.שיטת ונתיב(ים) של ניהול

קרא את העלון לפני השימוש. שימוש
בעל פה
לקחת אחד טבליה בבוקר. לקחת
אחד טבליה בערב.

6.אזהרה מיוחדת כי יש לאחסן את התכשיר הרחק מטווח הראייה וההישג של ילדים

יש להרחיק מטווח הראייה וההישג של ילדים.

7.אזהרות מיוחדות אחרות, במידת הצורך

8.תאריך תפוגה

EXP

9.תנאי אחסון מיוחדים

10.אמצעי זהירות מיוחדים לסילוק מוצרים רפואיים שאינם בשימוש או חומרי פסולת שמקורם
במוצרים רפואיים אלה, אם הדבר מתאים.

11. שם וכתובת בעל אישור השיווק

GmbH & Co. KGKnollstrasse
AbbVieDeutschland
לודוויגסהפן 67061
גרמניה

12. מספרי הרשאות שיווק

EU/1/14/983/001

13. מספר אצווה

מגרש

14. סיווג כללי לאספקה

15. הוראות שימוש

16. מידע בברייל

exviera

17. מזהה ייחודי - ברקוד דו מימדי

ברקוד דו מימדי הנושא את המזהה הייחודי כלול.

18. מזהה ייחודי - נתונים ניתנים לקריאה אנושית

PC:
SN:
NN:

פרטים שיופיעו על האריזה החיצונית
קרטון פנימי של חבילה של 14 טבליות מצופות - ללא קופסה כחולה

1. שם המוצר הרפואי

dasabuvir מ"ג טבליות מצופות סרט 250
Exviera

2. הצהרה על חומרים פעילים

כל טבליה מצופה בסרט מכילה 250 מ"ג של dasabuvir (כמונתרן מונוהידראט).

3. רשימת חומרי העזר

מכיל גם לקטוז.

4. צורת תרופות ותכולה

14 טבליות מצופות סרט
רכיב של חבילה מרובה, לא ניתן למכירה בנפרד.

5. שיטת ונתיב(ים) של ניהול

קרא את העלון לפני השימוש. שימוש
בעל פה
לקחת אחד טבליה בבוקר. לקחת
אחד טבליה בערב.

6. אזהרה מיוחדת כי יש לאחסן את התכשיר הרחק מטווח הראייה וההישג של ילדים

יש להרחיק מטווח הראייה וההישג של ילדים.

7. אזהרות מיוחדות אחרות, במידת הצורך

8. תאריך תפוגה

EXP

9. תנאי אחסון מיוחדים

10.אמצעי זהירות מיוחדים לסילוק מוצרים רפואיים שאינם בשימוש או חומרי פסולת שמקורם במוצרים רפואיים אלה, אם הדבר מתאים.

11.שם וכתובת בעל אישור השיווק

GmbH & Co. KGKnollstrasse
AbbVieDeutschland
לודוויגסהפן 67061
גרמניה

12.מספרי הרשאות שיווק

EU/1/14/983/001

13.מספר אצווה

מגרש

14.סיווג כללי לאספקה

15.הוראות שימוש

16.מידע בברייל

exviera

17.מזהה ייחודי - ברקוד דו מימדי

18.מזהה ייחודי - נתונים ניתנים לקריאה אנושית

מינימום פרטים להופיע על שלפוחיות או רצועות

FOILBLISTER

1. שם המוצר הרפואי

dasabuvir מ"ג טבליות 250
Exviera

2. שם בעל אישור השיווק

AbbVie (כלוגו)

3. תאריך תפוגה

EXP

4. מספר אצווה

מגרש

5. אחר

ב. עלון אריזה

עלון אריזה: מידע למטופל

מ"ג טבליות מצופות סרט Exviera 250
dasabuvir

▼ תרופה זו כפופה לניטור נוסף. זה יאפשר זיהוי מהיר של מידע בטיחות חדש. אתה יכול לעזור על ידי דיווח על כל תופעות הלוואי שאתה עשוי לקבל. עיין בסוף סעיף 4 כיצד לדווח על תופעות לוואי.

קרא בעיון את כל העלון הזה לפני שתתחיל ליטול את התרופה מכיוון שהוא מכיל מידע חשוב עבורך.

- שמור עלון זה. ייתכן שתצטרך לקרוא אותו שוב.
- אם יש לך שאלות נוספות, שאל את הרופא או הרוקח.
- תרופה זו נרשמה עבורך בלבד. אל תעביר את זה לאחרים. זה עלול להזיק להם, גם אם סימני המחלה שלהם זהים לשלך.
- אם אתה מקבל תופעות לוואי כלשהן, שוחח עם הרופא או הרוקח. זה כולל כל תופעות לוואי אפשריות שאינן מופיעות בעלון זה. ראה סעיף 4.

מה יש בעלון זה

1. מהי אקביירה ולמה היא משמשת
2. מה אתה צריך לדעת לפני שאתה לוקח Exviera
3. כיצד לקחת את אקביירה
4. תופעות לוואי אפשריות
5. איך לאחסן את אקביירה
6. תוכן החבילה ומידע נוסף

1. מהי אקביירה ולמה היא משמשת

(C)מחלה זיהומית הפוגעת בכבד, הנגרמת על ידי וירוס הפטיטיס (כרונית (ארוכת טווח) C אקביירה היא תרופה אנטי-ויראלית המשמשת לטיפול במבוגרים עם הפטיטיס. dasabuvir מכיל את החומר הפעיל Exviera

מלהתרבות ולהדביק תאים חדשים, ובכך מנקה את הנגיף מהדם שלך לאורך תקופה C פועלת על ידי עצירת נגיף ההפטיטיס Exviera

טבליות Exviera אינן פועלות בפני עצמן. הם תמיד נלקחים עם תרופה אנטי-ויראלית אחרת המכילה אומביטסוויר/פארטיטרוויר/ריטונוויר. חלק מהחולים עשויים גם ליטול תרופה אנטי-ויראלית הנקראת ribavirin. הרופא שלך ישוחח איתך על איזו מהתרופות האלה לקחת עם אקביירה.

חשוב מאוד שתקראו גם את עלוני החבילה של שאר התרופות האנטי-ויראליות שאתם נוטלים עם אקביירה. אם יש לך שאלות כלשהן לגבי התרופות שלך, אנא שאל את הרופא או הרוקח.

2. מה אתה צריך לדעת לפני שאתה לוקח Exviera

אין ליטול אקביירה:

- אם אתה אלרגי ל-dasabuvir או לאחד מהמרכיבים האחרים של תרופה זו (המפורטים בסעיף 6). אם יש לך בעיות כבד בינוניות עד חמורות מלבד הפטיטיס C.
- אם אתה נוטל אחת מהתרופות המפורטות בטבלה הבאה. הסיבה לכך היא שהשפעות חמורות או מסכנות חיים עלולות להתרחש כאשר אקביירה ואומביטאסוויר/פריטרוויר/ריטונוויר נלקחות יחד עם תרופות אלו. תרופות אלו יכולות להשפיע על אופן הפעולה של Exviera-1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-1 Exviera /ritonavir-1/ombitasvir/paritaprevir יכולים להשפיע על אופן הפעולה של תרופות אחרות אלו.

תרופות שאסור ליטול עם אקביירה	
מטרת התרופה	תרופה או חומר פעיל
לאפילפסיה	קרמזפין, פניטואין, פנוברביטל
לזיהום ב-HIV	efavirenz, etravirine, nevirapine
לסרטן הערמונית	אפלוטמיד, אנזלוטמיד
לאמצעי מניעה	תרופות המכילות אתנילאסטרדיול כמו אלו הכלולות ברוב הגלולות למניעת הריון וטבעות הנרתיק המשמשות למניעת הריון
להורדת כולסטרול ושומנים אחרים בדם	gemfibrozil
עבור כמה גידולים של בלוטות יותרת הכליה	מיטוטן
לזיהומים חיידקיים	ריפמפיצין
תרופה צמחית לטיפול בחרדה ודיכאון קל. תרופה זו זמינה ללא מרשם	סנט ג'ון וורט (<i>hypericum perforatum</i>)

אל תיקח את Exviera אם אחד מהדברים לעיל חל עליך. אם אינך בטוח, שוחח עם הרופא או הרוקח לפני נטילת אקביירה.

אזהרות ואמצעי זהירות

שוחח עם הרופא או הרוקח שלך לפני נטילת אקביירה אם אתה:
 - יש מחלת כבד מלבד הפטיטיס C;
 - יש לך זיהום נוכחי או קודם בנגיף הפטיטיס B, מכיוון שהרופא שלך ירצה לעקוב אחריו מקרוב יותר.

-יש סוכרת. ייתכן שתזדקק למעקב הדוק יותר אחר רמות הגלוקוז בדם ו/או התאמה של תרופות הסוכרת לאחר תחילת השימוש ב-Exviera. חלק מחולי סוכרת חוו רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה) לאחר התחלת טיפול בתרופות כמו אקביירה.

בעת נטילת Exviera ו-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ספר לרופא שלך אם יש לך את התסמינים הבאים מכיוון שהם עשויים להיות סימן להחמרה בבעיות כבד:
 -מרגישים חולים (בחילות), חולים (הקאות) או מאבדים את התיאבון.
 -שימו לב להצהבה של העור או העיניים.
 -השתן שלך כהה מהרגיל.
 -בלבול
 -שימו לב לנפיחות באזור הבטן

אם אחד מהדברים לעיל חל עליך (או שאינך בטוח), שוחח עם הרופא או הרוקח שלך לפני נטילת אקביירה.

ספר לרופא שלך אם יש לך היסטוריה של דיכאון או מחלה פסיכיאטרית. דיכאון, כולל מחשבות והתנהגויות אובדניות, דווח בחלק מהחולים הנוטלים תרופה זו, במיוחד בחולים עם היסטוריה קודמת של דיכאון או מחלה פסיכיאטרית או בחולים הנוטלים ריבאוירין עם תרופה זו. אתה או המטפל שלך צריכים גם ליידע את הרופא מיד על כל שינוי בהתנהגות או במצב הרוח ועל כל מחשבות אובדניות שעולות להיות לך.

בדיקת דם

הרופא שלך יבדוק את הדם שלך לפני, במהלך ואחרי הטיפול שלך ב-Exviera. זאת כדי שהרופא שלך יוכל:

- החלט אילו תרופות אחרות עליך לקחת עם Exviera ולכמה זמן. אשר אם הטיפול שלך עבד ואם אתה נקי מנגיף הפטיטיס C.
- בדוק אם יש תופעות לוואי של Exviera או תרופות אנטי-ויראליות אחרות שהרופא שלך רשם לך לשימוש עם Exviera (כגון "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" ו-"ribavirin").

ילדים ובני נוער

אין לתת את Exviera לילדים ולמתבגרים מתחת לגיל 18. השימוש ב-Exviera בילדים ובני נוער טרם נחקר.

תרופות אחרות ו-Exviera

ספר לרופא או לרוקח אם אתה נוטל, נטלת לאחרונה או עשוי ליטול תרופות אחרות כלשהן.

יש כמה תרופות שאתה **אסור לקחת** עם Exviera - ראה את הטבלה הקודמת "תרופות שאסור ליטול עם Exviera".

ספר לרופא או לרוקח שלך לפני נטילת Exviera, אם אתה נוטל אחת מהתרופות בטבלה למטה. ייתכן שהרופא יצטרך לשנות את מינון התרופות הללו. ספר לרופא או לרוקח שלך לפני נטילת Exviera אם אתה משתמש גם באמצעי מניעה הורמונליים. עיין בסעיף על אמצעי מניעה להלן.

תרופות שעליכם לספר לרופא לפני נטילת אקביירה	
מטרת התרופה	תרופה או חומר פעיל
לחרדות, התקפי פאניקה ובעיות שינה	אלפרזולם, דיאזפאם
לדכא את מערכת החיסון	ציקלוספורין, אוורולימוס, סירולימוס, טקרולימוס
עבור התכווצויות שרירים	cyclobenzaprine, carisoprodol
לדלל את הדם	dabigatran
כדי לעזור להפחית את רמות הברזל בדם	deferasirox
לבעיות לב או לחץ דם גבוה	דיגוקסין, אמלודיפין
להצטברות של יותר מדי נוזלים בגוף	פורוסמיד
בשביל כאב	הידרוקודון
לטיפול בכמה סוגי סרטן הדם	אימטיניב
לבעיות בבלוטת התריס	לבותירוקסין
לזיהום ב-HIV	darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirine
עבור כיבי קיבה ובעיות קיבה אחרות	אומפרזול, lansoprazole, esomeprazole
להורדת כולסטרול בדם	rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin
לאפילפסיה	מפניטואין-s
לטרשת נפוצה	טריפלונומיד
לטיפול וניהול מחלות מעי דלקתיות או לטיפול בדלקת מפרקים שגרונית	סולפסאלזין
לדלל את הדם	וורפרין ותרופות דומות אחרות הנקראות אנטגוניסטים של ויטמין K*

*ייתכן שהרופא שלך יצטרך להגביר את תדירות בדיקות הדם שלך כדי לבדוק עד כמה הדם שלך יכול להיקרש.

אם אחד מהדברים לעיל חל עליך (או שאינך בטוח), שוחח עם הרופא או הרוקח שלך לפני נטילת אקביירה.

הריון ואמצעי מניעה

ההשפעות של Exviera במהלך ההריון אינן ידועות. אין להשתמש ב-Exviera במהלך הריון או בנשים בגיל הפוריות שאינן משתמשות באמצעי מניעה יעילים.

- אתה או בן זוגך חייבים להשתמש באמצעי מניעה יעיל במהלך הטיפול. לא ניתן להשתמש בתרופות למניעת הריון המכילות אתינילאסטרדיול בשילוב עם אקביירה. שאל את הרופא שלך לגבי אמצעי המניעה הטובים ביותר עבורך.

יש צורך באמצעי זהירות נוספים אם Exviera נלקחת יחד עם ribavirin. Ribavirin עלול לגרום למומים מולדים חמורים. ריבאווירין נשאר זמן רב בגוף לאחר הפסקת הטיפול, ולכן יש צורך באמצעי מניעה יעיל גם במהלך הטיפול וגם זמן מה לאחריו.

- קיים סיכון למומים מולדים כאשר ריבאווירין ניתן למטופלת שנכנסת להריון.
- יתכן גם סיכון למומים מולדים אם ריבאווירין נלקח על ידי חולה זכר, שכן זוגה נכנסת להריון.
- קרא בעיון רב את הסעיף "אמצעי מניעה" בעלון החבילה עבור ribavirin. חשוב שגם גברים וגם נשים יקראו את המידע.
- אם אתה או בן זוגך נכנסים להריון במהלך הטיפול ב-Exviera ו-ribavirin או בחודשים שלאחר מכן, עליך לפנות מיד לרופא שלך.

הנקה

אסור להניק במהלך הטיפול ב-Exviera. לא ידוע אם החומר הפעיל ב-(Exviera) dasabuvir, עובר לחלב אם.

נהיגה ושימוש במכונות

חלק מהמטופלים דיווחו על תחושת עייפות רבה בעת נטילת אקביירה עם תרופות אחרות לזיהום בהפטיטיס C שלהם. אם אתה מרגיש עייף, אל תנהג או תשתמש במכונות כלשהן.

מכיל לקטוז Exviera

אם נאמר לך על ידי הרופא שלך שיש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים, פנה לרופא לפני נטילת התרופה.

3. כיצד לקחת את אקביירה

קח תמיד את התרופה בדיוק כפי שהרופא שלך אמר לך. בדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

טבליות Exviera אינן פועלות בפני עצמן. הם נלקחים תמיד עם תרופות אנטי-ויראליות אחרות כגון אומביטאסוויר/פאריטפרוויר/ריטונביר. הרופא שלך עשוי גם לתת לך תרופה אנטי-ויראלית בשם ריבאווירין.

כמה לקחת

המינון המומלץ הוא טבליה אחת, פעמיים ביום. קח טבליה אחת בבוקר וטבליה אחת בערב.

איך לקחת

- קח את הטבליות עם האוכל. סוג המזון אינו חשוב. יש לבלוע את
- הטבליות בשלמותן עם מים.
- אין ללעוס, לכתוש או לשבור את הטבליות מכיוון שיש להן טעם מר.

כמה זמן לקחת את Exviera

אתה תיקח את Exviera למשך 8, 12 או 24 שבועות. הרופא שלך יגיד לך כמה זמן הטיפול שלך יימשך. אל תפסיק לקחת את Exviera אלא אם כן הרופא שלך אומר לך לעשות זאת. חשוב מאוד שתסיים את כל מהלך הטיפול. זה ייתן לתרופות את הסיכוי הטוב ביותר לנקות את הזיהום בנגיף הפטיטיס C.

אם אתה לוקח יותר Exviera ממה שאתה צריך
אם אתה לוקח בטעות יותר מהמינון המומלץ, עליך לפנות לרופא שלך או לגשת מיד לבית החולים הקרוב. שמור את אריזת התרופות איתך כדי שתוכל לתאר בקלות מה נטלת.

אם שכחת ליטול אקביירה

חשוב לא להחמיץ מנה של תרופה זו. אם אתה מתגעגע למנה והיא:
- **יותר מ-6 שעות** עד המנה הבאה שלך - קח את המנה שנשכחה עם האוכל בהקדם האפשרי. **פחות מ-6 שעות** עד המנה הבאה שלך - אל תיקח את המנה שנשכחה, קח את המנה הבאה שלך כרגיל עם האוכל.

אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על מנה שנשכחה.
אם יש לך שאלות נוספות לגבי השימוש בתרופה זו, שאל את הרופא או הרוקח.

4. תופעות לוואי אפשריות

כמו כל התרופות, תרופה זו עלולה לגרום לתופעות לוואי, אם כי לא כולם מקבלים אותן.

הפסק ליטול אקביירה ודבר עם הרופא שלך או קבל עזרה רפואית מיד אם מתרחש אחד מהדברים הבאים:

תופעות לוואי בעת נטילת Exviera עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir עם או בלי ribavirin:

תדירות לא ידועה: לא ניתן להעריך על סמך נתונים זמינים

- תגובות אלרגיות חמורות, הסימנים עשויים לכלול:
 - קשיי נשימה או בליעה
 - סחרחורת או סחרחורת, אשר עשויה לנבוע מלחץ דם נמוך נפיחות של
 - הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון
 - פריחה וגרד של העור
- החמרה בבעיות כבד. התסמינים כוללים:
 - מרגישים חולים (בחילות), חולים (הקאות) או מאבדים את התיאבון
 - שימו לב להצהבה של העור או העיניים
 - השתן שלך כהה יותר מהרגיל
 - בלבול
 - שימו לב לנפיחות באזור הבטן

ספר לרופא או לרוקח אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות:

תופעות לוואי בעת נטילת אקביירה עם אומביטסוויר/פאריטפרוויר/ריטונביר:

שכיח: עשוי להשפיע על עד 1 מכל 10 אנשים
- עקצוץ.

נדיר: עשוי להשפיע על עד 1 מכל 1,000 אנשים

- נפיחות של שכבות העור שעלולה להשפיע על כל חלק בגוף כולל הפנים, הלשון או הגרון ועלולה לגרום לקשיי בליעה או נשימה (אנגיאדמה)

תופעות לוואי בעת נטילת אקביירה ואומביטסוויר/פאריטפרוויר/ריטונביר עם ריבאוירין: שכיח

מאוד: עשוי להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 אנשים

- תחושת עייפות רבה (עייפות)
- הרגשת חולי (בחילה)
- עקצוץ
- קשיי שינה (נדודי שינה)
- תחושת חולשה או חוסר אנרגיה (אסתניה).
- שלשול
- **משותף:** עשוי להשפיע על עד 1 מכל 10 אנשים
- אנמיה (מספר נמוך של תאי דם אדומים).
- הקאה

נדיר: עשוי להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים

-התייבשות

נדיר: עשוי להשפיע על עד 1 מכל 1,000 אנשים

- נפיחות של שכבות העור שעלולה להשפיע על כל חלק בגוף כולל הפנים, הלשון או הגרון ועלולה לגרום לקשיי בליעה או נשימה (אנגיואדמה)

דיווח על תופעות לוואי

אם אתה מקבל תופעות לוואי כלשהן, שוחח עם הרופא או הרוקח שלך. זה כולל כל תופעות לוואי אפשריות שאינן מופיעות בעלון זה. אתה יכול גם לדווח על תופעות לוואי ישירות דרך **מערכת הדיווח הלאומית** **רשום בנספח ו'**. על ידי דיווח על תופעות לוואי אתה יכול לעזור לספק מידע נוסף על הבטיחות של את התרופה הזו.

5. איך לאחסן את אקביירה

הרחק את התרופה מטווח הראייה וההישג של ילדים.

אין להשתמש בתרופה לאחר תאריך התפוגה המופיע על גבי הקרטון לאחר "EXP". תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

תרופה זו אינה דורשת תנאי אחסון מיוחדים.

אין לזרוק תרופות כלשהן דרך שפכים או פסולת ביתית. שאל את הרוקח כיצד לזרוק תרופות שאינן משתמש בהן יותר. אמצעים אלה יסייעו בהגנה על הסביבה.

6. תוכן החבילה ומידע נוסף

מה מכילה אקביירה

- כל טבליה מכילה 250 מ"ג של dasabuvir (כנתרן מונוהידראט). שאר המרכיבים הם:
- ליבת טבלית: תאית מיקרו-גבישית (i)(E 460), לקטוז מונוהידראט, קופובידון, נתרן קרוסקרמלוז, סיליקה מימית קולואידית (E 551), מגנזיום סטארט (E 470b). ציפוי סרט טבליות: פוליויניל
- אלכוהול (E 1203), טיטניום דו חמצני (E 171), מאקרוגול (3350), טלק (E 553b), תחמוצת ברזל צהוב (E 172), תחמוצת ברזל אדום (E 172) וברזל שחור תחמוצת (E 172).

איך נראית אקביירה ותכולת האריזה

טבליות Exviera הן טבליות בצבע בז', מצופות סרט אובלי, במידות של 14.0 מ"מ על 8.0 מ"מ, המסומנות ב-"AV2". טבליות Exviera ארוזות לתוך שלפוחיות נייר כסף המכילות 2 טבליות. כל קרטון מכיל 56 טבליות (קרטון רב-אריזה המכיל 4 קרטונים פנימיים של 14 טבליות).

בעל אישור שיווק ויצרן KG Knollstrasse & Co.
AbbVie Deutschland GmbH

617067 לודוויגסהפן
גרמניה

לכל מידע על תרופה זו, נא לפנות לנציג המקומי של בעל אישור השיווק:

ליטובה
AbbVieUAB
טלפון: +370 5 205 3023

בלגיה/בלגיה/בלגיה SA
AbbVie
טל/טל: +32 10 477811

לוקסמבורג/לוקסמבורג
AbbVieSA

България
АБВИЕООД

בלגיה/בלגיה
טל/טל: +32 10 477811

טל: +359 2 30 90 430

Magyarország
AbbVieKft.
טל: +36 1 455 8600

צ'סקה רפובליקה
AbbViesro
טל: +420 233 098 111

מלטה
טלפון: +356 22983201 Limited
VJSalomonePharma

דנמרק
AbbVie A/S
Tlf: +45 7230-20-28

הולנד
AbbVieBV
טלפון: +31 31 2843 322 88(0)

דויטשלנד
טל: +49 (0) 611 1720-0 / gebührenfrei)
טל: 00800 33 222843 GmbH & Co. KG
AbbVieDeutschland

נורווגיה
AbbVieAS
Tlf: +47 67 81 8000

Eesti
AbbVieOÜ
טלפון: +372 1011 623

אוסטרייך
AbbVieGmbH
טל: +43 1 20589-0

Ελλάδα
טלפון: +30 214 555 4165 A.E.
AbbVieΦARMAKEYTIKH

פולסקה
טל: +48 22 00 78 372
AbbVie Polska Sp. zoo

ספרד
AbbVie ספרד, SLU
טלפון: +34 91 384 10 09

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

צרפת
AbbVie
טלפון: +33 (0) 45 13 60 00

רומניה
AbbVieSRL
טלפון: +40 21 35 30 529

הרואצקה
AbbViedoo
טלפון: +385 (0) 501 5625 1

סלובניה
טלפון: +386 (1) 060 08 32 družba doo
AbbVieBiofarmaceutska

אירלנד
AbbVieLimited
טל: +353 (0) 1 4287900

סלובנסקה רפובליקה
AbbViesro
טל: +421 2 0777 5050

אי
Vistorhf.
טלפון: +354 535 7000

Suomi/פינלנד
AbbVieOy
פונ/טל: +358 (0) 10 200 2411

איטליה
AbbVieSrl
טל: +39 06 928921

שוודיה
AbbVieAB
טל: +46 (0) 8 600 44 684

Κύπρος
Tηλ: +357 22 34 7440
Lifepharma)ZAM(Ltd

בריטניה (צפון אירלנד) טלפון: +44
GmbH & Co. KG 5610901628(0)
AbbVieDeutschland

לטביה
AbbVieSIA
טל: +371 67605000

עלון זה עודכן לאחרונה ב

מקורות מידע אחרים

מידע מפורט על תרופה זו זמין באתר האינטרנט של סוכנות התרופות האירופית:
[.http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)