

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exviera 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di dasabuvir (come sodio monoidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 44,94 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film di forma ovoidale e colore beige, di dimensioni pari a 14,0 mm x 8,0 mm, con la scritta 'AV2' impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exviera è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, CHC) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Exviera deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dell'epatite C cronica.

Posologia

La dose raccomandata di dasabuvir è pari a 250 mg (una compressa) due volte al giorno (mattina e sera).

Exviera non deve essere somministrato come monoterapia. Exviera deve essere usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HCV (vedere paragrafo 5.1). Si rimanda anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con Exviera.

Il(I) medicinale(i) raccomandato(i) in co-somministrazione con Exviera e la durata del trattamento sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Medicinale(i) raccomandato(i) co-somministrato (i) con Exviera e durata del trattamento in base alla popolazione di pazienti

Popolazione di pazienti	Trattamento*	Durata
Genotipo 1b, senza cirrosi o con cirrosi compensata	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 settimane 8 settimane possono essere prese in considerazione per i pazienti con infezione da genotipo 1b non trattati in precedenza con fibrosi di intensità da minima a moderata** (vedere sezione 5.1, studio GARNET)
Genotipo 1a, senza cirrosi	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina*	12 settimane
Genotipo 1a, con cirrosi compensata	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina*	24 settimane (vedere paragrafo 5.1)
<p>*Nota: Seguire le raccomandazioni posologiche per il genotipo 1a nei pazienti con infezione da sottotipo non noto del genotipo 1 o con infezione da genotipo 1 misto.</p> <p>** Durante la valutazione della gravità della malattia epatica tramite metodologie non invasive, la combinazione di biomarcatori del sangue o una combinazione della misurazione della rigidità epatica e dell'esame del sangue migliorano l'accuratezza e devono essere tenuti in considerazione in tutti i pazienti con fibrosi di intensità moderata prima del trattamento per 8 settimane.</p>		

Dosi dimenticate

Nel caso in cui una dose di Exviera venga dimenticata, la dose prescritta può essere assunta entro 6 ore. Se sono trascorse più di 6 ore dall'orario abituale di assunzione di Exviera, la dose dimenticata NON deve essere assunta e il paziente deve assumere la dose successiva in base allo schema posologico abituale. I pazienti devono essere istruiti a non assumere una dose doppia.

Popolazioni speciali

Co-infezione da HIV-1

Seguire le raccomandazioni posologiche riportate nella Tabella 1. Per le raccomandazioni posologiche relative agli agenti antivirali anti-HIV, fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.5. Vedere i paragrafi 4.8 e 5.1 per informazioni aggiuntive.

Pazienti trapiantati di fegato

Si raccomanda un trattamento di associazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina di durata pari a 24 settimane nei pazienti trapiantati di fegato. Può essere appropriato l'impiego di una dose iniziale ridotta di ribavirina. Nello studio su pazienti dopo trapianto di fegato, la posologia di ribavirina è stata personalizzata e la maggior parte dei soggetti ha ricevuto una dose compresa tra 600 e 800 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Per le raccomandazioni posologiche con gli inibitori della calcineurina vedere il paragrafo 4.5.

Anziani

Un aggiustamento della dose di Exviera nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave o malattia renale allo stadio terminale in dialisi non è necessario alcun aggiustamento della dose di Exviera (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che necessitano di ribavirina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche di prodotto di ribavirina per le informazioni sull'uso in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh) non è necessario alcun aggiustamento della dose di Exviera. Exviera non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Exviera non deve essere impiegato nei pazienti con compromissione epatica grave (Classe C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dasabuvir nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film sono per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere (ovvero i pazienti non devono masticare, frantumare o sciogliere la compressa). Per ottimizzare l'assorbimento, le compresse di Exviera devono essere assunte con il cibo, indipendentemente dal contenuto di grassi o di calorie del cibo stesso (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Impiego di medicinali contenenti etinilestradiolo, quali la maggior parte dei contraccettivi orali di tipo combinato o degli anelli vaginali contraccettivi (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Si prevede che la co-somministrazione di Exviera con medicinali che sono induttori enzimatici forti o moderati riduca le concentrazioni plasmatiche di dasabuvir e il suo effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5). Esempi di induttori controindicati sono elencati di seguito.

Induttori enzimatici:

- carbamazapina, fenitoina, fenobarbitale
- efavirenz, nevirapina, etravirina
- enzalutamide
- mitotane
- rifampicina
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

I medicinali che sono inibitori forti del CYP2C8 possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di dasabuvir e non devono essere co-somministrati con Exviera (vedere paragrafo 4.5). Esempi di inibitori del CYP2C8 controindicati sono elencati di seguito.

Inibitori del CYP2C8:

- gemfibrozil

Exviera è somministrato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Per le controindicazioni con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

Exviera non è raccomandato per la somministrazione in monoterapia e deve essere utilizzato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Rischio di scompenso epatico e insufficienza epatica in pazienti con cirrosi

Lo scompenso epatico e l'insufficienza epatica, inclusi il trapianto di fegato o gli esiti fatali, sono stati riportati successivamente all'immissione in commercio in pazienti trattati con Exviera con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza ribavirina. La maggior parte dei pazienti, che ha manifestato tali esiti gravi, presentava evidenza di cirrosi avanzata o scompensata prima di iniziare la terapia. Sebbene a causa della malattia epatica avanzata di base sia difficile determinarne la causalità, non è possibile escludere un potenziale rischio.

Exviera non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh). Exviera non deve essere impiegato nei pazienti con compromissione epatica grave (Classe C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Per i pazienti con cirrosi:

- Monitorare i segni e sintomi clinici di scompenso epatico (come ascite, encefalopatia epatica, emorragia da varici).
- Le analisi di laboratorio sulla funzione epatica, compresi i livelli della bilirubina diretta, devono essere eseguite al basale, entro le prime 4 settimane dall'inizio del trattamento e, successivamente, laddove clinicamente indicato.
- Interrompere il trattamento nei pazienti che sviluppano evidenza di scompenso epatico.

Aumento dei livelli di ALT

Nel corso degli studi clinici con dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina, innalzamenti transitori di ALT a livelli fino a 5 volte superiori il limite superiore di normalità si sono verificati in circa l'1% dei soggetti (35 su 3039). Gli aumenti dei livelli di ALT sono stati asintomatici e si sono verificati in genere nel corso delle prime 4 settimane di trattamento, senza innalzamenti concomitanti della bilirubina, scendendo entro circa due settimane dall'esordio con la prosecuzione della somministrazione di dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina.

Questi aumenti dei livelli di ALT sono stati significativamente più frequenti nel sottogruppo dei soggetti che stava utilizzando medicinali contenenti etinilestradiolo, quali contraccettivi orali di tipo combinato o anelli vaginali contraccettivi (6 soggetti su 25); (vedere paragrafo 4.3). Al contrario, il tasso di aumento dei livelli di ALT in soggetti che utilizzavano altri tipi di estrogeni, come quelli tipicamente impiegati nella terapia ormonale sostitutiva (ad es., estradiolo per uso orale e topico ed estrogeni coniugati), è stato simile al tasso osservato in soggetti che non stavano assumendo prodotti contenenti estrogeni (circa l'1% in ciascun gruppo).

I pazienti che stanno assumendo medicinali contenenti etinilestradiolo (ovvero, la maggior parte dei contraccettivi orali di tipo combinato o degli anelli vaginali contraccettivi) devono passare a un metodo contraccettivo alternativo (ad es., contraccettione con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sebbene gli aumenti dei livelli di ALT associati a dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir siano stati asintomatici, i pazienti devono porre attenzione ai primi segnali di infiammazione del fegato, quali affaticamento, debolezza, mancanza di appetito, nausea e vomito, così come a segni più tardivi come ittero e ipocolia (colore chiaro delle feci), e a consultare il prima possibile un medico in caso di

comparsa di tali sintomi. Non è necessario un monitoraggio di routine degli enzimi epatici. L'interruzione precoce può condurre a resistenza farmacologica, ma le implicazioni per la terapia successiva non sono note.

Gravidanza e uso concomitante di ribavirina

Si rimanda anche al paragrafo 4.6.

Quando Exviera è utilizzato in associazione con ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile, vedere paragrafo 4.6 e fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina per informazioni aggiuntive.

Utilizzo con tacrolimus, sirolimus e everolimus

La co-somministrazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con tacrolimus sistemico, sirolimus o everolimus aumenta le concentrazioni dell'immunosoppressore a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir (vedere paragrafo 4.5). Eventi gravi e/o potenzialmente letali sono stati osservati con la co-somministrazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con tacrolimus sistemico, e un rischio analogo è previsto con sirolimus e everolimus.

Evitare l'uso concomitante di tacrolimus o sirolimus con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a meno che i benefici non superino i rischi. Se tacrolimus o sirolimus sono utilizzati insieme a Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, si raccomanda cautela, consultare il paragrafo 4.5 per le dosi consigliate e le strategie di monitoraggio. Everolimus non può essere utilizzato a causa della mancanza di dosaggi adeguati ad un eventuale aggiustamento della dose.

Le concentrazioni ematiche di tacrolimus o sirolimus devono essere monitorate dopo l'inizio e durante la co-somministrazione con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e la dose e/o la frequenza di somministrazione deve essere regolata in base alle necessità. I pazienti devono essere monitorati frequentemente per eventuali variazioni nella funzionalità renale o eventi avversi associati a tacrolimus o sirolimus. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tacrolimus o sirolimus per istruzioni di dosaggio e di monitoraggio aggiuntive.

Depressione o malattia psichiatrica

Casi di depressione e più raramente di ideazione suicidaria e tentativi di suicidio sono stati segnalati con il trattamento con Exviera con o senza ombitasvir/paritaprevir/ritonavir nella maggior parte dei casi in combinazione con ribavirina. Sebbene alcuni casi avessero una precedente anamnesi di depressione, malattia psichiatrica e/o abuso di sostanze stupefacenti, non può essere esclusa una relazione causale con il trattamento con Exviera con o senza ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Si raccomanda cautela nei pazienti con una preesistente anamnesi di depressione o malattia psichiatrica. I pazienti e coloro che li assistono devono essere istruiti a segnalare al medico prescrittore ogni alterazione del comportamento o dell'umore e qualsiasi ideazione suicidaria.

Attività specifica per genotipo

Per i regimi raccomandati con i diversi genotipi di HCV, vedere il paragrafo 4.2. Per l'attività virologica e clinica specifica per genotipo, vedere il paragrafo 5.1.

L'efficacia di dasabuvir non è stata stabilita in pazienti con infezione da HCV di genotipo diverso dal genotipo 1; Exviera non deve essere usato per il trattamento di pazienti con infezione da genotipi diversi dal genotipo 1.

Co-somministrazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV

La sicurezza e l'efficacia di Exviera sono state stabilite in associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina. La co-somministrazione di Exviera con altri antivirali non è stata studiata e, quindi, non può essere raccomandata.

Ri-trattamento

L'efficacia di dasabuvir in pazienti precedentemente esposti a dasabuvir, o a medicinali che si prevede presentino resistenza crociata, non è stata dimostrata.

Uso con statine

Rosuvastatina

Si prevede che dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir aumenti l'esposizione a rosuvastatina di oltre 3 volte. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con rosuvastatina, la dose giornaliera massima raccomandata deve essere pari a 5 mg (vedere paragrafo 4.5, Tabella 2).

Pitavastatina e fluvastatina

Le interazioni con pitavastatina e fluvastatina non sono state studiate. Teoricamente, dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dovrebbe aumentare l'esposizione a pitavastatina e fluvastatina. Una sospensione temporanea dell'assunzione di pitavastatina/fluvastatina è raccomandata per la durata del trattamento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con statine, è possibile passare a una dose ridotta di pravastatina/rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5, Tabella 2).

Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV

Exviera è raccomandato in associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, e ritonavir può indurre una resistenza agli inibitori delle proteasi (*protease inhibitors*, PI) nei pazienti con co-infezione da HIV che non stanno ricevendo una terapia antiretrovirale. I pazienti con co-infezione da HIV non devono essere trattati con dasabuvir in assenza di una terapia antiretrovirale soppressiva. La possibilità di interazioni farmacologiche deve essere presa in attenta considerazione nel contesto della co-infezione da HIV (per i dettagli, vedere paragrafo 4.5, Tabella 2):

Atazanavir può essere impiegato in associazione con dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se somministrati contemporaneamente. È importante osservare che atazanavir deve essere assunto senza ritonavir, poiché ritonavir 100 mg una volta al giorno è fornito come componente dell'associazione a dose fissa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L'associazione causa un aumento del rischio di iperbilirubinemia (incluso ittero sclerale), soprattutto quando il regime di trattamento dell'epatite C comprende la ribavirina.

Darunavir, alla dose di 800 mg una volta al giorno, se somministrato contemporaneamente a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, può essere usato in assenza di resistenza estesa ai PI (riduzione dell'esposizione a darunavir). È importante osservare che darunavir deve essere assunto senza ritonavir, poiché ritonavir 100 mg una volta al giorno è fornito come componente dell'associazione a dose fissa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Per l'impiego di inibitori delle proteasi dell'HIV diversi da atazanavir e darunavir si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

L'esposizione a raltegravir aumenta in modo rilevante (di 2 volte). L'associazione non era legata ad alcun problema particolare di sicurezza in un gruppo limitato di pazienti trattati per 12-24 settimane.

L'esposizione a rilpivirina aumenta in modo rilevante (di 3 volte) quando rilpivirina viene somministrata in associazione a dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con conseguente possibilità di un prolungamento del QT. Se viene aggiunto un inibitore delle proteasi dell'HIV

(atazanavir, darunavir), l'esposizione a rilpivirina può ulteriormente aumentare, pertanto tale aggiunta non è raccomandata. Rilpivirina deve essere impiegata con cautela, nel contesto di un monitoraggio ECG ripetuto.

Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors*, NNRTI) diversi da rilpivirina (efavirenz, etravirina e nevirapina) sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

Riattivazione del virus dell'epatite B

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati segnalati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dasabuvir nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Lattosio

Exviera contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dasabuvir deve essere sempre somministrato insieme a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Quando co-somministrati, essi esercitano effetti reciproci l'uno sull'altro (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, il profilo di interazione dei composti deve essere considerato come una combinazione.

Interazioni farmacodinamiche

La co-somministrazione con induttori enzimatici può aumentare il rischio di eventi avversi e di aumento dei livelli di ALT (vedere la Tabella 2). La co-somministrazione con etinilestradiolo può aumentare il rischio di aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Gli induttori enzimatici controindicati sono elencati nel paragrafo 4.3.

Interazioni farmacocinetiche

Potenziale di Exviera di influenzare la farmacocinetica di altri medicinali

Gli studi di interazione farmacologica *in vivo* hanno valutato l'effetto netto del trattamento di associazione, incluso quello con ritonavir. La sezione che segue descrive gli specifici trasportatori ed enzimi metabolizzanti che sono influenzati da dasabuvir quando associato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vedere la Tabella 2 per una guida alle interazioni potenziali con altri medicinali e alle raccomandazioni posologiche relative a Exviera somministrato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicinali metabolizzati dal CYP3A4

Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per maggiori dettagli (vedere anche la Tabella 2).

Medicinali trasportati dalla famiglia dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (organic anion transporting polyepitides, OATP)

Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per i dettagli sui substrati di OATP1B1, OATP1B3 e OATP2B1 (vedere anche la Tabella 2).

Medicinali trasportati dalla proteina di resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

Dasabuvir è un inibitore della BCRP *in vivo*. La co-somministrazione di dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir insieme a medicinali che sono substrati di BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali substrati trasportatori, con possibile necessità di aggiustamenti di dose/monitoraggio clinico. Tali medicinali includono sulfasalazina, imatinib e alcune statine (vedere la Tabella 2). Vedere anche la Tabella 2 per avvertenze specifiche relative a rosuvastatina, che è stata valutata in uno studio di interazione farmacologica.

Medicinali trasportati dalla P-gp a livello intestinale

Sebbene dasabuvir sia un inibitore *in vitro* della P-gp, nessuna variazione significativa è stata osservata nell'esposizione al substrato della P-gp, digossina, quando somministrato con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Non si può escludere che dasabuvir aumenti l'esposizione sistemica a dabigatran etexilato a causa dell'inibizione della P-gp a livello intestinale.

Medicinali metabolizzati per glucuronidazione

Dasabuvir è un inibitore di UGT1A1 *in vivo*. La co-somministrazione di dasabuvir con medicinali che sono principalmente metabolizzati da UGT1A1 conduce a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali; un monitoraggio clinico di routine è raccomandato per i medicinali con indice terapeutico ristretto (ad es., levotiroxina). Vedere anche la Tabella 2 per le avvertenze specifiche relative a raltegravir e buprenorfina, che sono stati valutati in studi di interazione farmacologica. Inoltre, è stato scoperto che dasabuvir inibisce UGT1A4, 1A6 e UGT2B7 intestinale *in vitro* a concentrazioni rilevanti *in vivo*.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

La co-somministrazione di dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir può ridurre l'esposizione ai medicinali che sono metabolizzati dal CYP2C19 (ad es., lansoprazolo, esomeprazolo, s-mefenitoina), tale effetto può richiedere un aggiustamento della dose/di monitoraggio clinico. I substrati del CYP2C19 valutati in studi di interazione farmacologica includono omeprazolo ed escitalopram (Tabella 2).

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9

Dasabuvir somministrato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir non ha influenzato l'esposizione al substrato del CYP2C9 warfarin. Altri substrati del CYP2C9 (FANS [ad es., ibuprofene], antidiabetici [ad es., glimepiride, glipizide]) non dovrebbero richiedere aggiustamenti della dose.

Medicinali metabolizzati dal CYP2D6 o dal CYP1A2

Dasabuvir somministrato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir non ha influenzato l'esposizione al substrato del CYP2D6/CYP1A2 duloxetina. L'esposizione alla ciclobenzaprina, un substrato del CYP1A2, diminuisce. Un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose possono essere necessari per altri substrati del CYP1A2 (ad es., ciprofloxacina, ciclobenzaprina, teofillina e caffeina). I substrati del CYP2D6 (ad es., desipramina, metoprololo e destrometorfano) non dovrebbero richiedere aggiustamenti della dose.

Medicinali escreti per via renale mediante proteine di trasporto

Dasabuvir non inibisce *in vivo* il trasportatore di anioni organici (OAT1), come dimostrato dall'assenza di interazione con tenofovir (substrato di OAT1). Studi *in vitro* dimostrano che dasabuvir non è un inibitore dei trasportatori di cationi organici (OCT2), dei trasportatori di anioni organici (OAT3) o delle proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1 e MATE2K) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Pertanto, dasabuvir non dovrebbe influire sui medicinali che sono principalmente escreti per via renale attraverso questi trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

Potenziale di altri medicinali di influenzare la farmacocinetica di dasabuvir

Medicinali che inibiscono il CYP2C8

La co-somministrazione di dasabuvir con medicinali che inibiscono il CYP2C8 (ad es., teriflunomide, deferasirox) può aumentare la concentrazione plasmatica di dasabuvir. La co-somministrazione di inibitori forti del CYP2C8 è controindicata con dasabuvir (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2).

Induttori enzimatici

Si prevede che la co-somministrazione di dasabuvir con medicinali che sono induttori enzimatici moderati o forti riduca le concentrazioni plasmatiche di dasabuvir e il suo effetto terapeutico. Gli induttori enzimatici controindicati sono elencati nel paragrafo 4.3 e nella Tabella 2.

Dasabuvir è un substrato della P-gp e di BCRP e il suo principale metabolita M1 è un substrato di OCT1 *in vitro*. L'inibizione della P-gp e di BCRP non dovrebbe associarsi ad aumenti clinicamente rilevanti nell'esposizione a dasabuvir (Tabella 2).

Il metabolita M1 di dasabuvir è stato quantificato in tutti gli studi di interazione farmacologica. Le variazioni nell'esposizione al metabolita sono state generalmente coerenti con quelle osservate con dasabuvir, tranne che per gli studi con l'inibitore del CYP2C8 gemfibrozil, nei quali le esposizioni al metabolita sono diminuite fino al 95%, e con l'induttore del CYP3A carbamazepina, nei quali le esposizioni al metabolita sono diminuite solo fino al 39%.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poichè possono verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Exviera somministrato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Studi di interazione farmacologica

Le raccomandazioni per la co-somministrazione di Exviera con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per diversi medicinali sono riportate nella Tabella 2.

Se un paziente, mentre sta assumendo Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, è già in trattamento o sta iniziando un trattamento con uno o più medicinali per i quali ci si aspetta una potenziale interazione farmacologica, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose del(i) medicinale(i) concomitante(i) o deve essere considerata l'opportunità di un appropriato monitoraggio clinico (Tabella 2).

Se sono stati effettuati aggiustamenti della dose dei medicinali in co-somministrazione a causa del trattamento con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, le dosi devono essere aggiustate nuovamente una volta che il trattamento con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir è stato completato.

La Tabella 2 riporta l'effetto del rapporto delle medie dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 90%) sulla concentrazione di dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dei medicinali concomitanti.

La direzione della freccia indica la direzione della variazione nell'esposizione (C_{max} e AUC) a paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir e al medicinale co-somministrato (\uparrow = aumento maggiore del 20%, \downarrow = diminuzione maggiore del 20%, \leftrightarrow = nessun cambiamento o cambiamento inferiore al 20%).

Questo elenco non è esaustivo. Exviera è somministrato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Per le interazioni con ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Tabella 2. Interazioni tra Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e altri medicinali

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
AMINOSALICILATI						
Sulfasalazina Meccanismo: inibizione di BCRP da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↑ sulfasalazina				Deve essere prestata cautela quando sulfasalazina è co-somministrata con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARITMICI						
Digossina 0,5 mg in dose singola Meccanismo: inibizione della P-gp da parte di dasabuvir, paritaprevir e ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ digossina	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Sebbene non sia necessario un aggiustamento della dose di digossina, è raccomandato un appropriato monitoraggio dei livelli sierici di digossina.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTIBIOTICI (SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA)						
Sulfametossazolo, trimetoprim 800/160 mg due volte al giorno Meccanismo: aumento del dasabuvir probabilmente dovuto all'inibizione del CYP2C8 da parte di trimetoprim	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ Sulfametossazolo, ↑ trimetoprim	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Non è necessario un aggiustamento della dose per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ dasabuvir	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↓ paritaprevir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
			0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
AGENTI ANTITUMORALI						
Enzalutamide Mitotane Meccanismo: induzione di CYP3A4 da parte di enzalutamide o mitotane.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Imatinib Meccanismo: inibizione di BCRP da parte di	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↑ imatinib				Si raccomandano un monitoraggio clinico e/o dosi più basse di imatinib.

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.						
ANTICOAGULANTI						
Warfarin 5 mg in dose singola e altri antagonisti della vitamina K	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Sebbene non siano attese variazioni della farmacocinetica di warfarin, si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatran etexilato Meccanismo: inibizione della P-gp a livello intestinale da parte di paritaprevir e ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↑ dabigatran etexilato				Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran etexilato. Usare con cautela.
ANTICONVULSIVANTI						
carbamazepina 200 mg una volta al giorno, seguita da 200 mg due volte al giorno Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di carbamazepina.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ carbamazepina	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↓ carbamazepina 10, 11-epossido	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
Fenobarbitale Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di fenobarbitale.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Fenitoina	Exviera + ombitasvir/	Non studiati. Attesi:				L'uso concomitante è controindicato (vedere

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di fenitoina.	paritaprevir /ritonavir	↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				paragrafo 4.3).
S-mefenitoina Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Non studiati. Attesi: ↓ s-mefenitoina				Monitoraggio clinico e aggiustamento della dose possono rendersi necessari per s-mefenitoina.
ANTIDEPRESSIVI						
Escitalopram 10 mg in dose singola	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per escitalopram.
		↑ S-dimetilcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetina 60 mg in dose singola	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ duloxetina	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per duloxetina
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIFUNGINI						
Ketoconazolo 400 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione di CYP3A4/P-gp da parte di ketoconazolo e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ ketoconazolo	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	L'uso concomitante è controindicato (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
IPOLIPEMIZZANTI						

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
Gemfibrozil 600 mg due volte al giorno Meccanismo: l'incremento dell'esposizione a dasabuvir è dovuto all'inibizione del CYP2C8 e l'aumento dell'esposizione a paritaprevir è dovuto probabilmente all'inibizione di OATP1B1 da parte di gemfibrozil.	Exviera + paritaprevir /ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	
ANTIMICOBATTERICI						
Rifampicina Meccanismo: induzione del CYP3A4/CYP2C8 da parte di rifampicina.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Non studiati. Attesi: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
IPOGLICEMIZZANTI ORALI BIGUANIDI						
Metformina 500 mg in dose singola	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ metformina	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di metformina quando co-somministrata con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
CALCIO-ANTAGONISTI						
Amlodipina 5 mg in dose singola Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ amlodipina	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Ridurre la dose di amlodipina del 50% e monitorare i pazienti per gli effetti clinici.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
CONTRACCETTIVI						
Etinil estradiolo/ Norgestimato 0,035/0,25 mg una	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ etinil estradiolo	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	I contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).
		Metaboliti del norgestimato:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,5)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
volta al giorno Meccanismo: dovuto probabilmente all'inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.					7)	
		↑ norelgestromina	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Noretindrone (pillola contenente solo progestinico) 0,35 mg una volta al giorno	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ noretindrone	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per noretindrone o Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
DIURETICI						
Furosemide 20 mg in dose singola Meccanismo: dovuto probabilmente all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ furosemide	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Monitorare i pazienti per gli effetti clinici; può essere richiesta una riduzione della dose di furosemide fino al 50%.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HCV						
Sofosbuvir 400 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione del BCRP e P-gp da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir quando somministrato con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
PRODOTTI ERBORISTICI						
Erba di San Giovanni	Exviera + ombitasvir	Non studiati. Attesi:				L'uso concomitante è controindicato (vedere

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
(<i>hypericum perforatum</i>) Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte dell'erba di San Giovanni.	/paritaprevir/ritonavir	↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI						
Per un commento generale sul trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV, tra cui una discussione sui diversi regimi antiretrovirali che possono essere adottati, si rimanda al paragrafo 4.4 (Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV) e al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Atazanavir 300 mg una volta al giorno (somministrato contemporaneamente)	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	La dose raccomandata di atazanavir è di 300 mg, senza ritonavir, in associazione con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir deve essere somministrato contemporaneamente a Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. La dose di ritonavir all'interno di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir produrrà un potenziamento farmacocinetico di atazanavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno (somministrato alla sera)	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L'associazione di atazanavir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir aumenta i livelli di bilirubina, soprattutto quando il regime di trattamento dell'HCV include la ribavirina, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
Meccanismo: l'aumento nell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione degli OATP da parte di atazanavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L'associazione di atazanavir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir aumenta i livelli di bilirubina, soprattutto quando il regime di trattamento dell'HCV include la ribavirina, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
Meccanismo: l'aumento nell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP1B1/B3 e del CYP3A da parte di atazanavir e del CYP3A da parte della dose aggiuntiva di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L'associazione di atazanavir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir aumenta i livelli di bilirubina, soprattutto quando il regime di trattamento dell'HCV include la ribavirina, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunavir 800 mg una volta al giorno (somministrato contemporaneamente)	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	La dose raccomandata di darunavir è di 800 mg una volta al giorno, senza ritonavir, quando somministrato contemporaneamente a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (la dose di ritonavir all'interno di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir produrrà un potenziamento farmacocinetico di darunavir). Questo regime può essere impiegato in assenza di resistenza estesa ai PI (ovvero, assenza di mutazioni di resistenza [resistance associated mutations, RAM] associate a darunavir), vedere anche paragrafo 4.4.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
Meccanismo: non noto.		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Questo regime può essere impiegato in assenza di resistenza estesa ai PI (ovvero, assenza di mutazioni di resistenza [resistance associated mutations, RAM] associate a darunavir), vedere anche paragrafo 4.4.
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
Meccanismo: non noto.		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno (somministrato alla sera)	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Darunavir associato con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir non è raccomandato in pazienti con resistenza estesa ai PI.
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
Meccanismo: non noto.		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno ¹	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno o 800/200 mg una volta al giorno è controindicato con dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a causa dell'aumento dell'esposizione a paritaprevir (vedere il Riassunto delle
Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione del		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
CYP3A/dei trasportatori di efflusso da parte di lopinavir e di dosi più alte di ritonavir.		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	Caratteristiche del Prodotto di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA						
Rilpivirina ² 25 mg una volta al giorno, al mattino, con il cibo Meccanismo: inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rilpivirina	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La co-somministrazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con rilpivirina una volta al giorno deve essere considerata solo nei pazienti senza prolungamento noto del QT e che non stiano assumendo in concomitanza altri farmaci che prolungano il QT. In caso di impiego dell'associazione, è necessario effettuare monitoraggi ECG ripetuti, vedere paragrafo 4.4. Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/300/200 mg una volta al giorno Meccanismo: possibile induzione enzimatica da parte di efavirenz.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	La co-somministrazione di regimi a base di efavirenz (induttore enzimatico) con paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ha portato a un aumento dei livelli di ALT e, quindi, a un'interruzione precoce dello studio.			L'impiego concomitante con regimi a base di efavirenz è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
Nevirapina Etravirina	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI						
Dolutegravir 50 mg una volta al giorno Meccanismo: probabilmente dovuto all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, dasabuvir e ombitasvir e all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per dolutegravir quando somministrato con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir 400 mg due volte al giorno Meccanismo: inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per raltegravir o Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NUCLEOSIDICI						
Abacavir/ Lamivudina 600/300 mg una volta al giorno	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per abacavir o lamivudina quando somministrati con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ lamivudina	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabina/ Tenofovir 200 mg una volta al giorno/300 mg una volta al giorno	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ emtricitabina	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per emtricitabina/tenofovir ed Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
INIBITORI DELLA HMG CoA REDUTTASI						
Rosuvastatina 5 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione di OATP1B da parte di paritaprevir e inibizione di BCRP da parte di paritaprevir e ritonavir o dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rosuvastatina ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	7,13 (5,11-9,96) 1,07 (0,92-1,24) 0,92 (0,82-1,04) 1,59 (1,13-2,23)	2,59 (2,09-3,21) 1,08 (0,92-1,26) 0,89 (0,83-0,95) 1,52 (1,23-1,90)	0,59 (0,51-0,69) 1,15 (1,05-1,25) 0,88 (0,83-0,94) 1,43 (1,22-1,68)	La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Pravastatina 10 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione di OATP1B1 da parte di paritaprevir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ pravastatina ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69) 1,00 (0,87-1,14) 0,95 (0,89-1,02) 0,96 (0,69-1,32)	1,82 (1,60-2,08) 0,96 (0,85-1,09) 0,94 (0,89-0,99) 1,13 (0,92-1,38)	1,03 (0,91-1,15) 0,94 (0,89-0,99) 1,39 (1,21-1,59)	Ridurre la dose di pravastatina del 50%. Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Fluvastatina Meccanismo: inibizione di OATP1B/BCRP da parte di paritaprevir. Pitavastatina Meccanismo: inibizione di OATP1B da parte di paritaprevir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↑ fluvastatina ↑ pitavastatina ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				L'uso concomitante con fluvastatina e pitavastatina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Una sospensione temporanea della terapia con fluvastatina e pitavastatina è raccomandata per la durata del trattamento. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con statine, è possibile passare a pravastatina o rosuvastatina a dose ridotta. Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
IMMUNOSOPPRESSORI						
Ciclosporina 30 mg una volta al giorno in dose	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ciclosporina ↓ dasabuvir	1,01 (0,85-1,20) 0,66 (0,58-0,75)	5,82 (4,73-7,14) 0,70 (0,65-0,76)	15,8 (13,8-18,09) 0,76 (0,71-0,8)	Quando si inizia la co-somministrazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, somministrare

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
singola ³ Meccanismo: gli effetti sulla ciclosporina sono dovuti all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir e l'aumento della concentrazione di paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP/BCRP/P-gp da parte di ciclosporina.					2)	un quinto della dose giornaliera totale di ciclosporina una volta al giorno con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Monitorare i livelli di ciclosporina e, se necessario, aggiustare la dose e/o la frequenza di somministrazione. Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Everolimus 0,75 mg in dose singola Meccanismo: l'effetto su everolimus è dovuto alla inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	La co-somministrazione di Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con everolimus non è raccomandata, a causa di un aumento significativo delle esposizioni a everolimus, che non possono essere adeguatamente aggiustate con i dosaggi disponibili.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Sirolimus 0,5 mg in dose singola ⁵ Meccanismo: l'effetto su sirolimus è dovuto alla inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ Sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	L'uso concomitante di sirolimus con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4). Se sirolimus viene utilizzato con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, somministrare 0,2 mg di sirolimus due volte a settimana (ogni 3 o 4 giorni sempre negli stessi due giorni ogni settimana). Le concentrazioni ematiche di sirolimus devono essere monitorate ogni 4 - 7 giorni finché le concentrazioni di sirolimus non risultino stabili per 3 rilevazioni ematiche consecutive. La dose di sirolimus e/o la frequenza delle somministrazioni devono essere aggiustate in base alle necessità.
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
						5 giorni dopo il completamento del trattamento con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, devono essere riprese la dose e la frequenza delle somministrazioni di sirolimus stabilite prima dell'inizio della somministrazione di Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, insieme al monitoraggio di routine delle concentrazioni ematiche di sirolimus.
Tacrolimus 2 mg in dose singola ⁷ Meccanismo: gli effetti su tacrolimus sono dovuti all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	L'uso concomitante di tacrolimus con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4). Se si utilizzano in concomitanza tacrolimus con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, tacrolimus non deve essere somministrato il giorno dell'inizio della somministrazione di Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Iniziare la somministrazione il giorno dopo l'inizio della somministrazione di Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; riprendere la somministrazione di tacrolimus ad un dosaggio ridotto in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Il dosaggio raccomandato di tacrolimus è di 0,5 mg ogni 7 giorni. Le concentrazioni ematiche di tacrolimus devono essere monitorate dopo l'avvio della somministrazione e durante la co-
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
						somministrazione con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e la dose e/o frequenza di somministrazione deve essere aggiustata in base alle necessità. Al completamento del trattamento con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, la dose e la frequenza di somministrazioni appropriate per tacrolimus devono essere valutate in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus.
CHELANTI DEL FERRO						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↑ dasabuvir				Deferasirox può aumentare l'esposizione di dasabuvir e deve essere usato con cautela.
MEDICINALI UTILIZZATI NELLA SCLEROSI MULTIPLA						
Teriflunomide	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↑ dasabuvir				Teriflunomide può aumentare l'esposizione di dasabuvir e deve essere usato con cautela.
OPPIOIDI						
Metadone 20-120 mg una volta al giorno ⁸	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-metadone	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per metadone e Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-metadone	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir e dasabuvir (in base ad un confronto incrociato tra studi)				
Buprenorfina/ Naloxone 4-24 mg/1-6 mg una volta al giorno ⁸ Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir e inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorfina	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per buprenorfina/naloxone e Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxone	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir e dasabuvir (in base a un confronto incrociato tra studi)				

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
MIORILASSANTI						
Carisoprodolo 250 mg dose singola Meccanismo: induzione di CYP2C19 da parte di ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ Carisopro dolo	0,54 (0,47- 0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per carisoprodolo; incrementare la dose se clinicamente indicato.
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91- 1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92- 1,10)	
		↔ ombitasvi r	0,98 (0,92- 1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92- 0,99)	
		↔ paritaprev ir	0,88 (0,75- 1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02- 1,27)	
Ciclobenzaprina 5 mg dose singola Meccanismo: diminuzione probabilmente dovuta all'induzione di CYP1A2 da parte di ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ ciclobenz aprina	0,68 (0,61- 0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ciclobenzaprina; incrementare la dose se clinicamente indicato.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90- 1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07- 1,18)	
		↔ ombitasvi r	0,98 (0,92- 1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98- 1,04)	
		↔ paritaprev ir	1,14 (0,99- 1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01- 1,25)	
ANALGESICI NARCOTICI						
Paracetamolo (sommministrato in dose fissa idrocodone/ paracetamolo) 300 mg dose singola	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ Paraceta molo	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per paracetamolo quando sommministrato con
		↔ ombitasv ir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05- 1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ paritapre vir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Idrocodone (sommministrato in dose fissa idrocodone/ paracetamolo) 5 mg dose singola Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ idrocodo ne	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di idrocodone pari al 50% e/o un monitoraggio clinico quando sommministrato con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ri tonavir.
		Le variazioni per dasabuvir, ombitasvir e paritaprevir sono le stesse descritte sopra per il paracetamolo.				
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA						
Omeprazolo 40 mg una volta al giorno Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ omeprazol o	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Dosi più elevate di omeprazolo devono essere usate, se clinicamente indicato.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,1 9)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98- 1,11)	Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera +

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
di ritonavir.		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
Esomeprazolo Lansoprazolo Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Non studiati. Attesi: ↓ esomeprazolo, lansoprazolo				Possono essere necessarie dosi più elevate di esomeprazolo/ lansoprazolo, se cl clinicamente indicato.
SEDATIVI/IPNOTICI						
Zolpidem 5 mg in dose singola	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per zolpidem.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam 2 mg in dose singola Meccanismo: Induzione di CYP2C19 da parte del ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di diazepam: incrementare la dose se cl clinicamente indicato.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam 0,5 mg in dose singola Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	E' raccomandato un monitoraggio clinico dei pazienti. In base alla risposta clinica, si può considerare una riduzione della dose di alprazolam.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	Nessun aggiustamento di dose necessario per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

Medicinale/Possibile e meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C _{max}	AUC	C _{trough}	Commenti clinici
ORMONI TIROIDEI						
Levotiroxina Meccanismo: inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Non studiati. Attesi: ↑ levotiroxina				Monitoraggio clinico e aggiustamento della dose possono rendersi necessari per levotiroxina.
<p>1. Anche lopinavir/ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (sommministrato alla sera) è stato somministrato con dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Gli effetti su C_{max} e AUC dei DAA e di lopinavir sono stati simili a quelli osservati quando lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno è stato somministrato con dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>2. Nell'ambito dello studio, rilpivirina è stata somministrata anche alla sera con il cibo e 4 ore dopo la cena insieme a Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Gli effetti sull'esposizione a rilpivirina sono stati simili a quelli osservati quando rilpivirina è stata somministrata al mattino con il cibo insieme a Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>3. Ciclosporina 100 mg somministrata da sola e ciclosporina 30 mg somministrata con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Sono mostrati i rapporti normalizzati per la dose di ciclosporina per l'interazione con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>4. C₁₂:= concentrazione 12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di everolimus.</p> <p>5. Sirolimus 2 mg è stato somministrato da solo, 0,5 mg somministrato con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. I rapporti normalizzati tra le dosi di sirolimus sono indicati per l'interazione con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>6. C₂₄:= concentrazione 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus.</p> <p>7. Tacrolimus 2 mg è stato somministrato da solo e con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Sono mostrati i rapporti normalizzati per la dose di tacrolimus relativi all'interazione con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>8. Per metadone, buprenorfina e naloxone sono riportati i parametri normalizzati per la dose.</p> <p>Nota: Le dosi utilizzate per Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sono state: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg e dasabuvir 400 mg due volte al giorno o 250 mg due volte al giorno. L'esposizione a dasabuvir riscontrata con la formulazione da 400 mg e la compressa da 250 mg è simile. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir è stato somministrato come dosi multiple in tutti gli studi di interazione farmacologica, ad eccezione degli studi di interazione farmacologica con carbamazepina, gemfibrozil, ketoconazolo e sulfametossazolo/trimetoprim.</p>						

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Quando Exviera è somministrato con ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile. Sono stati dimostrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi in tutte le specie animali esposte a ribavirina; pertanto, ribavirina è controindicata nelle donne in stato di gravidanza e nei partner di sesso

maschile di donne in stato di gravidanza. Si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto ribavirina per informazioni aggiuntive.

Pazienti di sesso femminile: le donne in età fertile non devono assumere ribavirina, a meno che non utilizzino un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e per 4 mesi dopo la fine del trattamento.

Pazienti di sesso maschile e relative partner di sesso femminile: sia i pazienti di sesso maschile che le rispettive partner in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e per 7 mesi dopo la fine del trattamento.

Etinilestradiolo è controindicato in associazione con Exviera (vedere paragrafo 4.3). Vedere paragrafi 4.3 e 4.4 per informazioni ulteriori su specifici contraccettivi ormonali.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Exviera in donne in stato di gravidanza sono molto limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Exviera durante la gravidanza.

In caso di co-somministrazione di ribavirina con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, si applicano le controindicazioni relative all'uso di ribavirina durante la gravidanza (vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina).

Allattamento

Non è noto se dasabuvir e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati farmacocinetici disponibili negli animali hanno dimostrato un'escrezione di dasabuvir e dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa dei potenziali effetti indesiderati del medicinale nei bambini allattati al seno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento oppure il trattamento con Exviera, tenendo in considerazione l'importanza del trattamento per la madre. Le pazienti che assumono ribavirina devono fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di dasabuvir sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Exviera in associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina è stato segnalato un senso di affaticamento (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza è basato sui dati aggregati provenienti da studi clinici di fase 2 e 3 condotti in più di 2600 soggetti che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (più del 20% dei soggetti) nei soggetti che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina sono state affaticamento e nausea. La percentuale di soggetti che ha sospeso definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse è stata dello 0,2% (5/2044) e la dose di ribavirina è stata ridotta a causa dell'insorgenza di reazioni avverse nel 4,8% (99/2044) dei soggetti.

Gli eventi avversi tipicamente associati alla ribavirina (ad es. nausea, insonnia, anemia) sono stati meno frequenti nei soggetti che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir senza ribavirina e nessun soggetto (0/588) ha sospeso definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse.

Il profilo di sicurezza di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir era simile in pazienti senza cirrosi e con cirrosi compensata, con l'eccezione di un incremento transitorio dei tassi di iperbilirubinemia quando la ribavirina faceva parte del regime di trattamento.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono elencate le reazioni avverse per le quali una relazione causale tra dasabuvir in associazione con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, con o senza ribavirina, e l'evento avverso è per lo meno una possibilità ragionevole. La maggior parte delle reazioni avverse presentate nella Tabella 3 è stata di grado 1 per i regimi contenenti Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) o molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 3. Reazioni avverse riscontrate con Exviera in associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir o ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina

Frequenza	Exviera ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ribavirina* N = 2044	Exviera ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Comune	Anemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Molto comune	Insonnia	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Molto comune	Prurito	
Comune		Prurito
Rara	angioedema	angioedema
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Molto comune	Astenia	
	Affaticamento	

*Il set di dati include tutti i soggetti con infezione da genotipo 1 in studi clinici di fase 2 e 3, inclusi i soggetti con cirrosi. Nota: Per le anomalie di laboratorio si rimanda alla Tabella 4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Anomalie di laboratorio

Alterazioni in parametri di laboratorio selezionati sono descritte nella Tabella 4. Si fornisce una tabella comparativa per facilitare la presentazione dei dati; si sconsiglia un confronto diretto tra gli studi a causa delle differenze nei disegni sperimentali.

Tabella 4. Anomalie di laboratorio selezionate emergenti dal trattamento

Parametri di laboratorio	SAPPHIRE I e II	PEARL II, III e IV	TURQUOISE II (sofferenti con cirrosi)
	Exviera e ombitasvir/paritaprevir /ritonavir+ ribavirina 12 settimane N = 770 n (%)	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 settimane N = 509 n (%)	Exviera e ombitasvir/paritaprevir /ritonavir+ ribavirina 12 o 24 settimane N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (grado 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (grado 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Emoglobina			
<100-80 g/L (grado 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/L (grado 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/L (grado 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Bilirubina totale			
>3-10 × ULN (grado 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (grado 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: limite superiore di normalità			

Aumento dei livelli sierici di ALT

In un'analisi aggregata degli studi clinici su Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza ribavirina, l'1% dei soggetti ha mostrato livelli sierici di ALT superiori a 5 volte il limite superiore di normalità (ULN) dopo l'inizio del trattamento. Dal momento che l'incidenza di tali aumenti è stata del 26% nelle donne che assumevano in concomitanza medicinali contenenti etinilestradiolo, tali medicinali sono controindicati con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Nessun incremento nell'incidenza degli aumenti di ALT è stato osservato con altri tipi di estrogeni comunemente impiegati per la terapia ormonale sostitutiva (ad es., estradiolo ed estrogeni coniugati). Gli aumenti dei livelli di ALT sono stati tipicamente asintomatici, si sono verificati in genere durante le prime 4 settimane di trattamento (media di 20 giorni, intervallo 8-57 giorni) e per la maggior parte si sono risolti nel corso della prosecuzione della terapia. Due pazienti hanno sospeso Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a causa di livelli elevati di ALT, inclusa una paziente che assumeva etinilestradiolo. Tre pazienti hanno interrotto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per un numero di giorni da uno a sette, inclusa una paziente che assumeva etinilestradiolo. La maggior parte di questi aumenti di ALT è stata transitoria e valutata come correlata a Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Gli aumenti di ALT non si sono associati in genere a innalzamenti della bilirubina. La cirrosi non è stata un fattore di rischio per l'aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafo 4.4).

Aumento dei livelli sierici di bilirubina

Innalzamenti transitori dei livelli sierici di bilirubina (in predominanza indiretta) sono stati osservati in soggetti che ricevevano Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina, correlati all'inibizione dei trasportatori della bilirubina OATP1B1/1B3 da parte di paritaprevir e all'emolisi indotta da ribavirina. Gli innalzamenti della bilirubina si sono verificati dopo l'inizio del trattamento, hanno raggiunto il picco entro la settimana 1 dello studio e si sono generalmente risolti nel corso della prosecuzione della terapia. Gli innalzamenti della bilirubina non si sono associati ad aumenti delle aminotransferasi. La frequenza degli innalzamenti della bilirubina indiretta è stata minore nei soggetti che non ricevevano ribavirina.

Pazienti trapiantati di fegato

Il profilo complessivo di sicurezza in soggetti trapiantati di fegato con infezione da HCV che hanno ricevuto Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina (in aggiunta ai loro medicinali immunosoppressori) è stato simile a quello dei soggetti trattati con Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina in studi clinici di fase 3, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse sia stata superiore. Dieci soggetti (29,4%) hanno presentato almeno un valore post-basale di emoglobina inferiore a 10 g/dl. Dieci soggetti su 34 (29,4%) hanno modificato la dose di ribavirina a causa di una riduzione dei livelli di emoglobina e il 2,9% (1/34) ha avuto un'interruzione del trattamento con ribavirina. La modifica della dose di ribavirina non ha influito sui tassi di risposta virologica sostenuta (*sustained virological response*, SVR). Cinque soggetti hanno richiesto la somministrazione di eritropoietina, in tutti i casi il trattamento era stato avviato con una dose di partenza pari a 1000 - 1200 mg al giorno. Nessun soggetto è stato sottoposto a trasfusione di sangue.

Pazienti con co-infezione da HIV/HCV

Il profilo complessivo di sicurezza in soggetti con co-infezione da HCV/HIV-1 è stato simile a quello osservato in soggetti con sola infezione da HCV. Aumenti transitori dei livelli di bilirubina totale superiori a 3 volte l'ULN (prevalentemente indiretta) si sono verificati in 17 (27,0%) soggetti; 15 di questi stavano ricevendo atazanavir. Nessuno dei soggetti con iperbilirubinemia ha mostrato aumenti concomitanti delle aminotransferasi.

Soggetti con infezione da genotipo 1 con o senza cirrosi con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (ESRD)

Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina sono stati studiati in 68 soggetti con infezione da genotipo 1 con o senza cirrosi con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale o ESRD (vedere paragrafo 5.1). Il profilo complessivo di sicurezza in soggetti con insufficienza renale grave era simile a quello osservato nei precedenti studi di fase 3 in soggetti senza insufficienza renale grave eccetto il fatto che un numero maggiore di soggetti ha richiesto un intervento dovuto alla diminuzione dei livelli sierici di emoglobina associata all'uso di ribavirina. Il valore medio al basale di emoglobina era di 12,1 g/dl e la diminuzione media di emoglobina al termine del trattamento nei soggetti che assumevano ribavirina era di 1,2 g/dl. Trentanove dei 50 soggetti che assumevano ribavirina hanno richiesto l'interruzione della ribavirina, e 11 di questi pazienti hanno richiesto trattamento anche con eritropoietina. Quattro soggetti hanno manifestato un livello di emoglobina < 8 g/dl. Due soggetti hanno ricevuto una trasfusione di sangue. Gli eventi avversi ascrivibili all'anemia non sono stati riscontrati nei 18 soggetti con infezione da genotipo 1b che non hanno ricevuto ribavirina. In 18 pazienti con infezione da genotipo 1a e genotipo 4 è stato valutato anche ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza Exviera senza l'uso di ribavirina; in questi soggetti non sono stati riscontrati eventi avversi ascrivibili all'anemia.

Reazioni avverse insorte nella fase successiva alla commercializzazione

Le seguenti reazioni avverse insorte nella fase successiva alla commercializzazione sono state osservate durante il trattamento con Exviera con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina. La frequenza di questi eventi non è nota. Le reazioni avverse sono presentate per classificazione sistemica-organica.

Disturbi del sistema immunitario: Reazioni anafilattiche.

Patologie epatobiliari: Scompenso epatico e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Exviera in bambini e adolescenti di età < 18 anni non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La più alta dose documentata di dasabuvir somministrata a volontari sani è stata una singola dose di 2 g. Non sono state osservate reazioni avverse correlate al farmaco in studio o anomalie di laboratorio clinicamente significative. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per eventuali segni e sintomi di reazioni o effetti avversi e deve essere istituito immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico; antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AP09

Meccanismo d'azione

Dasabuvir è un inibitore non nucleosidico dell'RNA polimerasi RNA-dipendente di HCV, codificata dal gene NS5B, che è essenziale per la replicazione del genoma virale.

La co-somministrazione di dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combina tre agenti antivirali ad azione diretta, con meccanismi di azione distinti e con profili di resistenza non sovrapposti per colpire l'HCV a livelli multipli del suo ciclo di vita. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per le relative proprietà farmacologiche.

Attività in colture cellulari e negli studi biochimici

L'EC₅₀ di dasabuvir contro i ceppi di genotipo 1a-H77 e 1b-Con1 nei saggi di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 7,7 e 1,8 nM. L'attività di dasabuvir sul replicone è risultata attenuata da 12 a 13 volte in presenza del 40% di plasma umano. La EC₅₀ media di dasabuvir contro repliconi contenenti NS5B derivati da un gruppo di isolati di genotipo 1a e 1b naïve al trattamento nel saggio di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 0,77 nM (intervallo 0,4–2,1 nM; n = 11) e 0,46 nM (intervallo 0,2–2 nM; n = 10). In saggi biochimici, dasabuvir ha inibito un gruppo di polimerasi con genotipo 1a e 1b con un valore medio di IC₅₀ di 4,2 nM (intervallo 2,2–10,7 nM; n = 7).

Il metabolita M1 di dasabuvir ha mostrato valori di EC₅₀ pari rispettivamente a 39 e 8 nM contro i ceppi di genotipo 1a-H77 e 1b-Con1 nei saggi di coltura cellulare del replicone HCV e l'attività del metabolita M1 è risultata attenuata da 3 a 4 volte in presenza del 40% di plasma umano. In saggi biochimici, dasabuvir ha mostrato un'attività ridotta contro la polimerasi NS5B di HCV di genotipo 2a, 2b, 3a e 4a (valori di IC₅₀ da 900 nM a >20 µM).

Resistenza

In coltura cellulare

La resistenza a dasabuvir conferita dalle varianti di NS5B, selezionate in colture cellulari o identificate in studi clinici di fase 2b e 3, è stata caratterizzata fenotipicamente in repliconi appropriati di 1a o 1b.

Nel genotipo 1a, le sostituzioni C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R e Y561H nell'NS5B di HCV hanno ridotto la sensibilità a dasabuvir. Nel replicone di genotipo 1a, l'attività di dasabuvir è apparsa ridotta da 21 a 32 volte dalle sostituzioni M414T, S556G o Y561H; da 152 a 261 volte dalle sostituzioni A553T, G554S o S556R; e di 1472 e 975 volte dalle sostituzioni C316Y e Y448H, rispettivamente. G558R e D559G/N sono state riscontrate come sostituzioni emergenti dal trattamento, ma l'attività di dasabuvir contro queste varianti non può essere valutata a causa della scarsa capacità di replicazione. Nel genotipo 1b, le sostituzioni C316N, C316Y, M414T, Y448H e S556G nell'NS5B di HCV hanno ridotto la sensibilità a dasabuvir. L'attività di dasabuvir è apparsa ridotta di 5 e 11 volte da C316N e S556G, rispettivamente; di 46 volte da M414T o Y448H e di 1569 volte dalle sostituzioni C316Y nel replicone di genotipo 1b. Dasabuvir ha mantenuto una piena attività contro repliconi contenenti sostituzioni S282T nel sito di legame nucleosidico, M423T nel dominio "lower thumb" e P495A/S, P496S o V499A nel dominio "upper thumb".

Effetto delle sostituzioni/polimorfismi di HCV al basale sulla risposta al trattamento

Un'analisi dei dati aggregati dei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, trattati con dasabuvir, ombitasvir e paritaprevir con o senza ribavirina nell'ambito di studi clinici di fase 2b e 3, è stata condotta per valutare l'associazione tra sostituzioni/polimorfismi di NS3/4A, NS5A o NS5B al basale e l'esito del trattamento con questi regimi raccomandati.

Negli oltre 500 campioni basali di genotipo 1a considerati in questa analisi, le varianti associate a resistenza più frequentemente osservate sono state M28V (7,4%) per NS5A e S556G (2,9%) per NS5B. Q80K, nonostante rappresenti un polimorfismo altamente prevalente in NS3 (41,2% dei campioni), conferisce una resistenza minima a paritaprevir. Le varianti associate a resistenza nelle posizioni amminoacidiche R155 e D168 di NS3 sono state osservate raramente (meno dell'1% dei casi) al basale. Negli oltre 200 campioni basali di genotipo 1b considerati in questa analisi, le varianti associate a resistenza più frequentemente osservate sono state Y93H (7,5%) per NS5A e C316N (17,0%) e S556G (15%) per NS5B. Dati i bassi tassi di fallimento virologico osservati con i regimi di trattamento consigliati in soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a e 1b, la presenza di varianti al basale sembra avere scarso impatto sulla probabilità di ottenere una SVR.

In studi clinici

Dei 2510 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 trattati con regimi contenenti dasabuvir, ombitasvir e paritaprevir con o senza ribavirina (per 8, 12, o 24 settimane) in studi clinici di fase 2b e 3, un totale di 74 soggetti (3%) ha mostrato un fallimento virologico (essenzialmente recidiva post-trattamento). Nella Tabella 5 sono mostrate le varianti emergenti dal trattamento e la loro prevalenza in queste popolazioni con fallimento virologico. Nei 67 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a, varianti di NS3 sono state osservate in 50 soggetti, varianti di NS5A in 46 soggetti, varianti di NS5B in 37 soggetti e varianti emergenti dal trattamento di tutti e 3 i bersagli farmacologici in 30 soggetti. Nei 7 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b, varianti emergenti dal trattamento sono state osservate in NS3 in 4 soggetti, in NS5A in 2 soggetti e sia in NS3 che in NS5A in 1 soggetto. Nessun soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha mostrato varianti emergenti dal trattamento in tutti e 3 i bersagli farmacologici.

Tabella 5. Sostituzioni amminoacidiche emergenti dal trattamento nell'analisi dei dati aggregati di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, in regimi con e senza RBV, negli studi clinici di fase 2b e 3 (N = 2510)

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

- Osservata in almeno 2 soggetti dello stesso sottotipo.
- N = 66 per il bersaglio NS5B.
- Sono state osservate sostituzioni in combinazione con altre sostituzioni emergenti nella posizione R155 o D168 di NS3.
- Osservata in combinazione in soggetti con infezione di genotipo 1b.
- Osservata in combinazione nel 6% (4/67) dei soggetti.

Nota: Le seguenti varianti sono state selezionate in coltura cellulare, ma non sono state varianti emergenti dal trattamento: NS3, varianti A156T nel genotipo 1a e R155Q e D168H nel genotipo 1b; NS5A, varianti Y93C/H nel genotipo 1a e L31F/V o Y93H in combinazione con L28M, L31F/V o P58S nel genotipo 1b; e NS5B, varianti Y448H nel genotipo 1a e M414T e Y448H nel genotipo 1b.

Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza

La persistenza delle sostituzioni amminoacidiche associate a resistenza a dasabuvir, ombitasvir e paritaprevir in NS5B, NS5A e NS3, rispettivamente, è stata valutata in studi di fase 2b in soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a. Le varianti di NS5B emergenti dal trattamento con dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R o D559G/N sono state osservate in 34 soggetti. Le varianti di NS5A emergenti dal trattamento con ombitasvir M28T, M28V o Q30R sono state osservate in 32 soggetti. Le varianti di NS3 emergenti dal trattamento con paritaprevir V36A/M, R155K o D168V sono state osservate in 47 soggetti.

Le varianti V36A/ M e R155K di NS3 e le varianti M414T e S556G di NS5B sono risultate rilevabili alla settimana 48 post-trattamento, mentre la variante D168V di NS3 e tutte le altre varianti di NS5B non sono state osservate alla settimana 48 post-trattamento. Tutte le varianti di NS5A emergenti dal trattamento sono rimaste rilevabili alla settimana 48 post-trattamento. Dati gli alti tassi di SVR nel genotipo 1b, non è stato possibile stabilire l'andamento della persistenza delle varianti emergenti dal trattamento in questo genotipo.

La mancata rilevazione del virus contenente una sostituzione associata a resistenza non indica che il virus resistente non è più presente a livelli clinicamente significativi. Non è noto l'impatto clinico a lungo termine della comparsa o della persistenza del virus con sostituzioni associate a resistenza a Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sulla terapia successiva.

Resistenza crociata

Una resistenza crociata è attesa tra le classi degli inibitori di NS5A, degli inibitori della proteasi NS3/4A e degli inibitori non nucleosidici di NS5B. Non è stato studiato l'impatto di un precedente trattamento con dasabuvir, ombitasvir o paritaprevir sull'efficacia di altri inibitori di NS5A, della proteasi NS3/4A o di NS5B.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Exviera in combinazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina sono state valutate in otto studi clinici di fase 3, tra cui due studi condotti esclusivamente su soggetti con cirrosi compensata (Classe A secondo Child-Pugh), su oltre 2360 soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, come riassunto nella Tabella 6.

Tabella 6. Studi multicentrici globali, di fase 3, con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina (RBV).

Studio	Numero di soggetti trattati	Genotipo (GT) dell'HCV	Riassunto del disegno sperimentale
Soggetti naïve alla trattamento, senza cirrosi			
SAPPHIRE I	631	GT1	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (in aperto)	166	GT1b	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 settimane)
Soggetti già trattati in precedenza con peginterferone + ribavirina, senza cirrosi			
SAPPHIRE II	394	GT1	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Braccio B: Placebo
PEARL II (in aperto)	179	GT1b	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Soggetti naïve al trattamento e soggetti già trattati in precedenza con peginterferone + ribavirina, con cirrosi compensata			
TURQUOISE II (in aperto)	380	GT1	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 settimane) Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 settimane)
TURQUOISE III (in aperto)	60	GT1b	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 settimane)

In tutti e otto gli studi, la dose di Exviera era di 250 mg due volte al giorno e la dose di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir era di 25 mg/150 mg/100 mg una volta al giorno. Nei soggetti che hanno ricevuto ribavirina, la dose di ribavirina è stata di 1000 mg al giorno per i soggetti di peso inferiore a 75 kg o di 1200 mg al giorno per i soggetti di peso eguale o superiore a 75 kg.

La risposta virologica sostenuta (SVR) è stata l'endpoint primario per la determinazione del tasso di guarigione dell'infezione da HCV negli studi di fase 3; essa è stata definita come HCV RNA non quantificabile o non rilevabile alla settimana 12 dopo la fine del trattamento (SVR12). La durata del trattamento era prefissata in ognuno degli studi e non è stata guidata dai livelli di HCV RNA dei soggetti (nessun algoritmo basato sulla risposta). I valori plasmatici di HCV RNA sono stati misurati negli studi clinici mediante il test COBAS TaqMan HCV (versione 2.0), utilizzato con il sistema High Pure (ad eccezione dello studio GARNET che ha utilizzato il test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV v2.0). Il saggio del sistema High Pure aveva un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 25 IU per ml ed il saggio AmpliPrep aveva un LLOQ di 15 IU per ml.

Studi clinici in adulti naïve al trattamento

SAPPHIRE-I – genotipo 1, naïve al trattamento

SAPPHIRE-I è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che è stato condotto su 631 soggetti adulti naïve al trattamento con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, senza cirrosi. Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sono stati somministrati per 12 settimane di trattamento in associazione con ribavirina. I soggetti randomizzati al braccio con placebo hanno ricevuto il placebo per 12 settimane, seguito dalla somministrazione in aperto di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinazione con ribavirina per 12 settimane.

I soggetti trattati (N = 631) avevano un'età mediana di 52 anni (intervallo: 18-70); il 54,5% era di sesso maschile; il 5,4% era di etnia nera; il 16,2% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m²; il 15,2% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 69,3% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 79,1% presentava livelli di HCV RNA al basale pari almeno a 800.000 UI/ml; il 15,4% mostrava fibrosi portale (F2) e l'8,7% fibrosi a ponte (F3); il 67,7% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 32,3% da HCV di genotipo 1b.

La Tabella 7 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, naïve al trattamento, che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinazione con ribavirina per 12 settimane all'interno dello studio SAPPHIRE-I.

Tabella 7. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 dello studio SAPPHIRE-I

Esito del trattamento	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV per 12 settimane		
	n/N	%	95% IC
SVR12 complessiva	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV di genotipo 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV di genotipo 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Esito per i soggetti senza SVR12			
VF in trattamento ^a	1/473	0,2	
Recidiva	7/463	1,5	
Altro ^b	9/473	1,9	

a. Valore confermato di HCV \geq 25 UI/ml dopo HCV RNA < 25 UI/ml durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA rispetto al nadir pari a 1 log₁₀ UI/ml, o HCV RNA persistentemente \geq 25 UI/ml con almeno 6 settimane di trattamento.

b. Altro include l'interruzione precoce del trattamento con il medicinale non dovuta a fallimento virologico e valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12.

Nessun soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha sperimentato un fallimento virologico in corso trattamento e un soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha avuto una recidiva.

PEARL-III – genotipo 1b, naïve al trattamento

PEARL-III è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato, che è stato condotto su 419 soggetti adulti naïve al trattamento con infezione cronica da virus dell'epatite C cronica di genotipo 1b, senza cirrosi. I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o senza ribavirina, per 12 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 419) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: 19-70); il 45,8% era di sesso maschile; il 4,8% era di etnia nera; il 16,5% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m²; il 9,3% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 79,0% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 73,3% presentava livelli di HCV RNA al baale pari almeno a 800.000 UI/ml; il 20,3% mostrava fibrosi portale (F2) e il 10,0% fibrosi a ponte (F3).

La Tabella 8 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b, naïve al trattamento, che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio PEARL III. In questo studio, Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir senza ribavirina hanno raggiunto tassi di SVR12 (100%) simili a quelli osservati con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina (99,5%).

Tabella 8. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1b dello studio PEARL III

Esito del trattamento	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 complessiva	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiva	0/210	0		0/209	0	
Altro	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV– genotipo 1a, naïve al trattamento

PEARL-IV è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato, che è stato condotto su 305 adulti naïve al trattamento cronica da infezione da virus dell'epatite C di genotipo 1a, senza cirrosi. I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:2 a ricevere Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o senza ribavirina, per 12 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 305) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: 19-70); il 65,2% era di sesso maschile; il 11,8% era di etnia nera; il 19,7% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m²; il 20,7% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 69,2% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 86,6% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml; il 18,4% presentava fibrosi portale (F2), il 17,7% fibrosi a ponte (F3).

La Tabella 9 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a, naïve al trattamento, che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio PEARL IV. L'associazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir senza ribavirina è stata non inferiore a Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina

Tabella 9. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1a dello studio PEARL IV

Esito del trattamento	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% IC
SVR12 complessiva	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiva	1/98	1,0		10/194	5,2	
Altro	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – genotipo 1b, naïve al trattamento e senza cirrosi.

Disegno dello studio: in aperto, a braccio singolo, multicentrico globale
 Trattamento: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per 8 settimane

I soggetti trattati (N=166) avevano un'età mediana di 53 anni (intervallo: da 22 a 82); il 56,6% era di sesso femminile; il 3,0% erano asiatici; lo 0,6% era di etnia nera; il 14,5% aveva un indice di massa corporea di almeno 30 kg per m²; il 68,5% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 7,2% aveva livelli basali di HCV RNA pari almeno a 6.000.000 UI per ml; il 9% aveva una fibrosi avanzata (F3) e il 98,2% aveva infezione da HCV di genotipo 1b (tre pazienti restanti avevano infezione rispettivamente da genotipo 1a, genotipo 1d e genotipo 6).

Tabella 10. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1b senza cirrosi

	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per 8 settimane n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

- Calcolato utilizzando la normale approssimazione della distribuzione binomiale
- Trattamento interrotto in 1 paziente a causa di mancata aderenza
- Recidiva in 2 pazienti su 15 (confermato HCV RNA \geq 15 UI/ml post trattamento prima o durante il periodo SVR12 tra i soggetti con HCV RNA < 15 UI/ml nell'ultima osservazione con almeno 51 giorni di trattamento).

Studi clinici in adulti già precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina

SAPPHIRE-II – genotipo 1, soggetti precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina

SAPPHIRE-II è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che è stato condotto su 394 soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, senza cirrosi, che non avevano ottenuto una SVR con un precedente trattamento con pegIFN/RBV. L'associazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina è stata somministrata per 12 settimane di trattamento. I soggetti randomizzati al braccio placebo hanno ricevuto il placebo per 12 settimane, seguito dalla somministrazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in associazione con ribavirina per 12 settimane

I soggetti trattati (N = 394) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: 19-71); il 49,0% era null responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 21,8% era partial responder al precedente

trattamento con pegIFN/RBV; e il 29,2% era relapser al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 57,6% era di sesso maschile; l'8,1% era di etnia nera; il 19,8% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m²; il 20,6% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; l'89,6% aveva il genotipo IL28B non CC; l'87,1% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml; il 17,8% presentava fibrosi portale (F2), il 14,5% fibrosi a ponte (F3); il 58,4% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 41,4% da HCV di genotipo 1b.

La Tabella 11 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati, che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in associazione con ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio SAPPHERE-II.

Tabella 11. SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina dello studio SAPPHERE-II

Esito del trattamento	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV per 12 settimane		
	n/N	%	95% IC
SVR12 complessiva	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV di genotipo 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV di genotipo 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Esito per i soggetti senza SVR12			
VF in trattamento	0/297	0	
Recidiva	7/293	2,4	
Altro	4/297	1,3	

Nessun soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha avuto un fallimento virologico durante il trattamento e 2 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b hanno mostrato una recidiva.

PEARL-II – genotipo 1b, soggetti precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina

PEARL-II è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in aperto, che è stato condotto su 179 soggetti adulti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1b, senza cirrosi, che non avevano ottenuto una SVR al precedente trattamento con pegIFN/RBV. I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o senza ribavirina, per 12 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 179) avevano un'età mediana di 57 anni (intervallo: 26-70); il 35,2% era null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 28,5% era partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; e il 36,3% era relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 54,2% era di sesso maschile; il 3,9% era di etnia nera; il 21,8% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m²; il 12,8% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 90,5% aveva il genotipo IL28B non-CC; l'87,7% mostrava livelli di HCV RNA al basale pari almeno a 800.000 UI/ml; il 17,9% presentava fibrosi portale (F2), il 14,0% fibrosi a ponte (F3).

La Tabella 12 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b, precedentemente trattati, che hanno ricevuto Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio PEARL II. In questo studio, i tassi di SVR12 (100%) per Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir senza ribavirina sono stati simili a quelli per Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina (97,7%).

Tabella 12. SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina dello studio PEARL II

Esito del trattamento	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% IC	n/N	%	95% IC
SVR12 complessiva	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	0/88	0		0/91	0	
Recidiva	0/88	0		0/91	0	
Altro	2/88	2,3		0/91	0	

Studi clinici in soggetti con cirrosi compensata

TURQUOISE-II– genotipo 1, soggetti con cirrosi compensata, naïve al trattamento o precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina

TURQUOISE-II è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in aperto, che è stato condotto esclusivamente su 380 soggetti con cirrosi compensata (Classe A secondo Child-Pugh) e infezione da HCV di genotipo 1, naïve al trattamento o che non avevano ottenuto una SVR con un precedente trattamento con pegIFN/RBV. L'associazione di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina è stata somministrata per 12 o 24 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 380) avevano un'età mediana di 58 anni (intervallo: 21-71); il 42,1% era naïve al trattamento, il 36,1% era null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV, l'8,2% era partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 13,7% era relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 70,3% era di sesso maschile; il 3,2% era di etnia nera; il 28,4% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m²; il 14,7% aveva una conta piastrinica inferiore a 90x10⁹/l; il 49,7% aveva valori di albumina inferiori a 40 g/l; l'86,1% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml; l'81,8% aveva il genotipo IL28B non CC; il 24,7% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 68,7% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 31,3% da HCV di genotipo 1b.

La Tabella 13 mostra i tassi di SVR12 in soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 con cirrosi compensata e che erano naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN/RBV.

Tabella 13. SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 con cirrosi compensata e che erano naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN/RBV

Esito del trattamento	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV					
	12 settimane			24 settimane		
	n/N	%	IC ^a	n/N	%	IC ^a
SVR12 complessiva	191/208	91,8	87,6,96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV di genotipo 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Naïve al trattamento	59/64	92,2		53/56	94,6	
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV di genotipo 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Naïve al trattamento	22/22	100		18/18	100	
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiva	12/203	5,9		1/164	0,6	
Altro	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Intervalli di confidenza al 97,5% sono utilizzati per gli endpoint primari di efficacia (tasso complessivo di SVR12); intervalli di confidenza al 95% sono utilizzati per gli endpoint di efficacia aggiuntivi (tassi SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a e 1b).

I tassi di recidiva in funzione dei valori di laboratorio al basale nei soggetti cirrotici con infezione da genotipo GT 1a sono presentati nella Tabella 14.

Tabella 14. TURQUOISE-II: Tassi di recidiva in funzione dei valori di laboratorio al basale dopo 12 e 24 settimane di trattamento nei soggetti con infezione da genotipo 1a e cirrosi compensata

	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV braccio con durata di trattamento di 12 settimane	Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV braccio con durata di trattamento di 24 settimane
Numero di responder alla fine del trattamento	135	113
AFP* < 20 ng/ml, piastrine $\geq 90 \times 10^9/l$ E albumina ≥ 35 g/l prima del trattamento		
Sì (per tutti i parametri di cui sopra)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
No (per qualsiasi dei parametri di cui sopra)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfafetoproteina sierica		

Nei soggetti con valori basali favorevoli per tutti e tre i parametri di laboratorio (AFP < 20 ng/ml, piastrine $\geq 90 \times 10^9/l$ e albumina ≥ 35 g/l), i tassi di recidiva sono stati simili con una durata di trattamento di 12 o 24 settimane.

TURQUOISE-III: studio clinico su soggetti con infezione da GT1b con cirrosi senza RBV

TURQUOISE-III è uno studio di fase 3b, in aperto, a braccio singolo, multicentrico volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (senza ribavirina) somministrati per 12 settimane a adulti con infezione da HCV GT1b, naïve al trattamento e già trattati precedentemente con pegIFN/RBV, con cirrosi compensata.

60 pazienti sono stati randomizzati e trattati, e 60 pazienti su 60 (100%) hanno ottenuto una SVR12.

Tabella 15. Caratteristiche demografiche principali dello studio TURQUOISE-III

Caratteristiche	N = 60
Età, mediana degli anni (intervallo)	60.5 (26-78)
Genere maschile, n (%)	37 (61)
Genotipo IL28B Non-CC, n (%)	50 (83)
Precedente trattamento per infezione da HCV:	
naïve, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Valore basale di albumina, mediana g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Valore basale della conta piastrinica, mediana	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Analisi dei dati aggregati degli studi clinici

Durata della risposta

Complessivamente, sono disponibili i risultati dell'HCV RNA per entrambi i time point, SVR12 e SVR24, di 660 soggetti arruolati in studi clinici di fase 2 e 3. In questi soggetti, il valore predittivo positivo di SVR12 su SVR24 è stato del 99,8%.

Analisi dei dati aggregati di efficacia

Negli studi clinici di fase 3, 1075 soggetti (inclusi 181 soggetti con cirrosi compensata) hanno ricevuto i dosaggi raccomandati (vedere paragrafo 4.2). La Tabella 16 mostra i valori di SVR per questi soggetti.

Nei soggetti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati, complessivamente il 97% ha ottenuto una SVR (dei 181 soggetti con cirrosi compensata, il 97% ha ottenuto l'SVR), mentre lo 0,5% ha sperimentato un breakthrough virologico e l'1,2% una recidiva post-trattamento.

Tabella 16. Tassi di SVR12 per i regimi di trattamento raccomandati in base alla popolazione di pazienti

Durata del trattamento	HCV di genotipo 1b Exviera e ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir		HCV di genotipo 1a Exviera e ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir con RBV	
	Senza cirrosi	Con cirrosi compensata	Senza cirrosi	Con cirrosi compensata
	12 settimane	12 settimane	12 settimane	24 settimane
Naïve al trattamento	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Precedentemente trattati con pegIFN+RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Precedente recidiva	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Precedente partial response	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Precedente null response	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Altri fallimenti di pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
TOTALE	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Altri tipi di fallimento di pegIFN/RBV includono mancata risposta non documentata altrettanto bene, recidiva/breakthrough o altri fallimenti di pegIFN.

Impatto dell'aggiustamento della dose di ribavirina sulla probabilità di SVR

Negli studi clinici di fase 3, il 91,5% dei soggetti non ha richiesto aggiustamenti del dosaggio di ribavirina durante la terapia. Nell'8,5% dei soggetti che hanno ricevuto aggiustamenti della dose di ribavirina durante la terapia, il tasso di SVR (98,5%) è stato paragonabile a quello dei soggetti che hanno mantenuto la dose iniziale di ribavirina nel corso di tutto il trattamento.

Studio clinico in soggetti con infezione da HCV di genotipo 1/ co-infezione da HIV-1

In uno studio clinico in aperto (TURQUOISE-I), la sicurezza e l'efficacia di 12 o 24 settimane di trattamento con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina sono state valutate in 63 soggetti con epatite C cronica di genotipo 1, co-infettati da HIV-1. Vedere il paragrafo 4.2 per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1. I soggetti seguivano un regime stabile di terapia antiretrovirale (ART) anti-HIV-1, comprendente atazanavir potenziato con ritonavir o raltegravir, co-somministrati con un backbone di tenofovir più emtricitabina o lamivudina.

I soggetti trattati (N = 63) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 31-69); il 24% dei soggetti era di etnia nera; l'81% dei soggetti presentava un genotipo IL28B non-CC; il 19% aveva una cirrosi compensata; il 67% era naïve al trattamento per infezione da HCV; il 33% aveva fallito ad un precedente trattamento con pegIFN/RBV; l'89% presentava un'infezione da HCV di genotipo 1a.

La Tabella 17 mostra i tassi di SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 e co-infezione da HIV-1 nello studio TURQUOISE-I.

Tabella 17. SVR12 nei soggetti con co-infezione da HIV-1 dello studio TURQUOISE-I

Endpoint	Braccio A 12 settimane N = 31	Braccio B 24 settimane N = 32
SVR12, n/N (%) [95% IC]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Esito per soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico in trattamento	0	1
Recidiva post-trattamento	1	2 ^a
Altro	1	0

- a. Questi fallimenti virologici sembrano essere stati provocati da una reinfezione in base alle analisi di campioni basali e dopo fallimento virologico

Nello studio TURQUOISE-I, i tassi di SVR12 nei soggetti con co-infezione da HCV/HIV-1 sono stati coerenti con i tassi di SVR12 osservati negli studi di fase 3 in soggetti con sola infezione da HCV. Sette soggetti su 7 con infezione da genotipo 1b e 51 soggetti su 56 con infezione da genotipo 1a hanno ottenuto una SVR12. Cinque soggetti su 6 con cirrosi compensata in ciascun braccio hanno ottenuto una SVR12.

Studio clinico in soggetti trapiantati di fegato

Nello studio CORAL-1, la sicurezza e l'efficacia di Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina somministrati per 24 settimane sono state studiate in 34 pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV di genotipo 1, che al momento dell'arruolamento si trovavano ad almeno 12 mesi dal trapianto. La dose di ribavirina è stata lasciata a discrezione dello sperimentatore, con la maggior parte dei pazienti trattati con una dose iniziale compresa tra 600 e 800 mg al giorno e una dose giornaliera compresa tra 600 e 800 mg anche al termine del trattamento.

Sono stati arruolati 34 soggetti (29 con infezione da HCV di genotipo 1a e 5 con infezione da HCV di genotipo 1b) che non avevano ricevuto un trattamento per l'infezione da HCV dopo il trapianto e presentavano un punteggio METAVIR per la fibrosi pari a F2 o inferiore. Trentatré soggetti su 34 (97,1%) hanno ottenuto una SVR12 (96,6% nei soggetti con infezione da genotipo 1a e 100% nei soggetti con infezione da genotipo 1b). Un soggetto con infezione da HCV di genotipo 1a ha avuto una recidiva post-trattamento.

Studio clinico in pazienti in corso di terapia cronica sostitutiva degli oppiacei

In uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, 38 soggetti con infezione da genotipo 1, non cirrotici, naïve al trattamento o già precedentemente trattati con pegIFN/RBV, in terapia con dosi stabili di metadone (N = 19) o buprenorfina con o senza naloxone (N = 19), hanno ricevuto Exviera in associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina per 12 settimane. I soggetti trattati avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 26-64); il 65,8% era di sesso maschile e il 5,3% di etnia nera. Una maggioranza (86,8%) presentava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml e una maggioranza (84,2%) aveva un'infezione da genotipo 1a; il 68,4% presentava un genotipo IL28B non-CC; il 15,8% mostrava fibrosi portale (F2) e il 5,3% fibrosi a ponte (F3); il 94,7% era naïve a precedente trattamento per infezione da HCV.

Complessivamente, 37 soggetti (97,4%) su 38 hanno ottenuto una SVR12. Nessun soggetto ha avuto un fallimento virologico in trattamento o una recidiva.

RUBY-I; naïve al trattamento o trattati in precedenza con pegINF + RBV con o senza cirrosi che hanno insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (ESRD)

Disegno dello studio: in aperto, multicentrico

Trattamento: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza RBV per 12 o 24 settimane

L'insufficienza renale grave o ESRD include la malattia renale cronica di stadio 4 definita come stima della filtrazione glomerulare compresa tra 30 e 15 mL/min/1.73 m² (eGFR <30-15 mL/min/1.73 m²) e la malattia renale cronica di stadio 5 definita come eGFR <15 mL/min/1.73 m² o che richiede emodialisi. I soggetti trattati (n=68) avevano un'età mediana di 58 anni (intervallo: 32-77 anni); l'83,8% erano di sesso maschile; il 58,8% erano di etnia nera; il 73,5% dei soggetti aveva infezione da HCV di genotipo 1a; il 75% aveva il genotipo IL28 non-CC; il 75,0% aveva malattia renale cronica di stadio 5 e il 69,1% era in emodialisi.

Sessantaquattro dei 68 (94,1%) soggetti hanno raggiunto SVR12. Un soggetto ha avuto una recidiva alla settimana 4 dopo la fine del trattamento, 2 soggetti hanno interrotto precocemente lo studio del medicinale e per 1 soggetto mancano i dati di SVR12.

Vedere anche il paragrafo 4.8 per la discussione sulle informazioni di sicurezza per lo studio RUBY-I.

In un altro studio in aperto di fase 3b che valutava 12 settimane di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza Exviera e senza RBV in pazienti con genotipo 1a e genotipo 4 non cirrotici naïve al trattamento con insufficienza renale cronica di stadio 4 o 5 (Ruby II), i tassi di SVR12 erano di 94,4% (17/18), e nessun soggetto ha avuto un fallimento virologico in trattamento o una recidiva.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'epatite cronica C (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dell'associazione di Exviera con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sono state valutate in soggetti adulti sani e in soggetti con epatite C cronica. La Tabella 18 mostra la media dei valori di C_{max} e AUC di Exviera 250 mg due volte al giorno con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg una volta al giorno dopo somministrazioni multiple con il cibo in volontari sani.

Tabella 18. Medie geometriche di C_{max} e AUC per Exviera 250 mg due volte al giorno e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg 150 mg/100 mg una volta al giorno dopo somministrazioni multiple con il cibo in volontari sani

	C _{max} (ng/ml) (CV%)	AUC (ng*h/ml) (CV%)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

Assorbimento

Dasabuvir è stato assorbito dopo somministrazione orale con un T_{max} medio di circa 4-5 ore. L'esposizione a dasabuvir è aumentata in maniera proporzionale e l'accumulo è apparso minimo. Lo stato stazionario farmacocinetico per dasabuvir, quando somministrato in associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, è raggiunto dopo circa 12 giorni di somministrazione.

Effetti dovuti all'assunzione di cibo

Dasabuvir deve essere somministrato con il cibo. Tutti gli studi clinici sono stati condotti con dasabuvir somministrato con il cibo.

Rispetto all'assunzione a digiuno, l'assunzione di cibo ha aumentato l'esposizione (AUC) a dasabuvir fino al 30%. L'aumento nell'esposizione è stato simile indipendentemente dal tipo di pasto (ad es., alto contenuto di grassi rispetto a moderato contenuto di grassi) o dal contenuto calorico (circa 600 kcal rispetto a circa 1000 kcal). Per massimizzarne l'assorbimento, Exviera deve essere assunto con il cibo, indipendentemente dal contenuto di grassi o calorie.

Distribuzione

Dasabuvir è altamente legato alle proteine plasmatiche. Il legame proteico plasmatico non è significativamente alterato nei pazienti con insufficienza renale o epatica. Nell'uomo, i rapporti tra concentrazione ematica e plasmatica sono apparsi variabili da 0,5 a 0,7, a indicare che dasabuvir si distribuisce preferenzialmente nel compartimento plasmatico del sangue intero. In un intervallo di concentrazione da 0,05 a 5 µg/ml, dasabuvir è risultato legato per oltre il 99,5% alle proteine plasmatiche umane e il metabolita principale di dasabuvir M1 per una percentuale pari al 94,5%. Allo stato stazionario, il rapporto tra l'esposizione a M1 e a dasabuvir è di circa 0,6. Tenendo conto del legame alle proteine e dell'attività *in vitro* di M1 contro l'HCV di genotipo 1, il suo contributo in termini di efficacia dovrebbe essere simile a quello di dasabuvir. Inoltre, M1 è un substrato dei trasportatori di captazione epatica della famiglia OATP e del trasportatore di captazione epatica OCT1 e, quindi, la concentrazione epatocitaria e di conseguenza il contributo in termini di efficacia possono essere maggiori di quello di dasabuvir.

Biotrasformazione

Dasabuvir è prevalentemente metabolizzato dal CYP2C8 e, in misura minore, dal CYP3A. Dopo una dose da 400 mg di ¹⁴C-dasabuvir nell'uomo, dasabuvir immodificato ha rappresentato la componente maggiore (circa il 60%) della radioattività correlata al farmaco rilevabile nel plasma. Sono stati identificati sette metaboliti nel plasma. Il metabolita plasmatico più abbondante è stato M1, che ha rappresentato il 21% della radioattività correlata al farmaco (AUC) rilevabile in circolo dopo somministrazione di una dose singola; M1 si forma per metabolismo ossidativo mediato prevalentemente dal CYP2C8.

Eliminazione

Dopo somministrazione di dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, l'emivita plasmatica media di dasabuvir è stata di circa 5,5-6 ore. A seguito di una dose da 400 mg di ¹⁴C-dasabuvir, circa il 94,4% della radioattività era rilevabile nelle feci, con una radioattività limitata (circa il 2%) rilevabile nelle urine. Dasabuvir immodificato ha rappresentato il 26,2% e M1 il 31,5% della dose totale rilevabile nelle feci. M1 viene eliminato prevalentemente attraverso l'escrezione biliare diretta, con il contributo della glucuronidazione mediata da UGT e, in misura ridotta, del metabolismo ossidativo.

Dasabuvir non inibisce il trasportatore di anioni organici (OAT1) *in vivo* e non si ritiene che inibisca i trasportatori di cationi organici (OCT2), il trasportatore di anioni organici (OAT3) o le proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1 e MATE2K) a concentrazioni clinicamente rilevanti; pertanto, Exviera non influisce sul trasporto dei medicinali da parte di tali proteine.

Popolazioni speciali

Anziani

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici di fase 3, un aumento o un decremento di 10 anni rispetto all'età di 54 anni (mediana dell'età negli studi di fase 3)

produrrebbe una variazione <10% nell'esposizione a dasabuvir. Non vi sono informazioni di farmacocinetica per i pazienti di età >75 anni.

Sesso o peso corporeo

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici di fase 3, i soggetti di sesso femminile avrebbero un'esposizione a dasabuvir del 14%-30% più elevata rispetto ai soggetti di sesso maschile. Una variazione di 10 kg rispetto a un peso corporeo di 76 kg (mediana del peso negli studi di fase 3) produrrebbe una variazione <10% nell'esposizione a dasabuvir.

Razza o etnia

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici di fase 3, i soggetti asiatici hanno mostrato un'esposizione a dasabuvir del 29%-39% più elevata rispetto ai soggetti non asiatici.

Compromissione renale

La farmacocinetica dell'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg e ritonavir 100 mg, con dasabuvir 400 mg, è stata valutata in soggetti con insufficienza renale lieve (CrCl: 60-89 ml/min), moderata (CrCl: 30-59 ml/min) e grave (CrCl: 15-29 ml/min), in rapporto a quella di soggetti con funzione renale normale.

In soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, i valori medi di AUC di dasabuvir sono stati del 21%, 37% e 50% più elevati, rispettivamente. I valori di AUC del metabolita M1 di dasabuvir sono stati del 6%, 10% e 13% più bassi, rispettivamente.

Le variazioni dell'esposizione a dasabuvir in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave non sono ritenute clinicamente significative. Dati limitati nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale non indicano un cambiamento clinicamente significativo nell'esposizione anche in questo gruppo di pazienti. Nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata, o grave, o malattia renale allo stadio terminale in dialisi non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Exviera (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica dell'associazione di dasabuvir 400 mg con ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg è stata valutata in soggetti con insufficienza epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh), moderata (Classe B secondo Child-Pugh) e grave (Classe C secondo Child-Pugh), in rapporto a quella di soggetti con funzione epatica normale.

In soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata e grave, i valori di AUC di dasabuvir sono stati del 17%, 16% e 325% più alti, rispettivamente. I valori di AUC del metabolita M1 di dasabuvir sono risultati immutati, del 57% più bassi e del 77% più alti, rispettivamente. Il legame alle proteine plasmatiche di dasabuvir e del suo metabolita M1 non è stato significativamente diverso in soggetti con insufficienza epatica rispetto a soggetti di controllo normali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Exviera con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir nei pazienti pediatrici non è stata studiata (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dasabuvir non è risultato genotossico in una batteria di saggi *in vitro* o *in vivo* comprendenti saggi di mutagenicità batterica, saggi di aberrazione cromosomica con impiego di linfociti umani da sangue periferico e test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

In uno studio di 6 mesi su topi transgenici, dasabuvir non è risultato carcinogeno fino al più alto dosaggio testato (2 g/kg/die), risultante in esposizione AUC a dasabuvir di circa 19 volte superiori a quelle nell'uomo alla dose raccomandata di 500 mg (250 mg due volte al giorno).

In maniera analoga, in uno studio di 2 anni su ratti, dasabuvir non è risultato carcinogeno fino al più alto dosaggio testato (800 mg/kg/die), risultante in esposizioni a dasabuvir di circa 19 volte superiori a quelle nell'uomo alla dose di 500 mg.

Dasabuvir non ha avuto effetti sulla vitalità embrio-fetale o sulla fertilità nei roditori e non è risultato teratogeno in due specie. Non sono stati segnalati effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole. La dose massima testata di dasabuvir ha prodotto esposizioni pari a 16-24 volte (ratto) o 6 volte (coniglio) le esposizioni nell'uomo alla dose clinica massima raccomandata.

Dasabuvir è stato il principale componente osservato nel latte di femmine di ratto in allattamento, senza effetti sui cuccioli allattati. L'emivita di eliminazione nel latte di femmine di ratto è stata leggermente inferiore a quella nel plasma, l'AUC è risultata circa doppia di quella plasmatica. Poiché dasabuvir è un substrato di BCRP, la distribuzione nel latte può variare se tale trasportatore viene inibito o indotto dalla co-somministrazione di altri medicinali. I derivati di dasabuvir hanno attraversato in minima parte la placenta in femmine di ratto gravide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460(i))

Lattosio monoidrato

Copovidone

Croscarmellosa sodica

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Alcool polivinilico (E1203)

Biossido di titanio (E171)

Glicole polietilenico 3350

Talco (E553b)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Exviera sono disponibili in blister in PVC/PE/PCTFE, rivestiti con foglio di alluminio.

56 compresse (confezione multipla contenente 4 astucci interni da 14 compresse ognuno).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/983/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato all'assunzione di Exviera, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da un gruppo ben definito di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il protocollo finale dovrà essere presentato entro:	Q2 2021

Agenzia Italiana del Farmaco