

חברת AbbVie Biopharmaceuticals Ltd. מודיעה כי העלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר Exviera 250 mg Tablets עודכנו בשינוי משטר המינון להורדת הצורך בנטילת Ribavirin בעת הטיפול עם אקסווירה ו- ויקיראקס, עבור אוכלוסיית חולי הפטיטיס C מגנוטיפ 1b, שיש להם שחמת כבד. בנוסף, נעשו מספר עדכונים בעלוני התכשיר. בהודעה זו מצוינים סעיפים בהם נעשה שינוי אשר מהווה החמרה או שינוי מהותי. עדכונים נוספים אשר אינם מהווים החמרה או שאינם מהותיים, אינם נכללים בהודעה זו (שינוי שהינו הוספה מסומן בקו תחתון, מחיקה מסומנת בקו אמצעי).

**Exviera 250 mg Tablets**  
**אקסווירה 250 מ"ג טבליות**  
**Film coated tablets**  
**Dasabuvir (as Sodium Monohydrate) 250 mg**

**ההתוויה המאושרת לתכשיר:**

Exviera is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults.

**העלון לצרכן עודכן בסעיפים הבאים:**

- לפני תחילת הטיפול באקסווירה, יש לספר לרופא או הרוקח אם אתה לוקח אחת מן התרופות המצוינות בטבלה מטה.

מהות השינוי:

שם החומר הפעיל	מטרת נטילת החומר הפעיל
אלפראזולאם - alprazolam, דיאזפם - diazepam	לטיפול בחרדה, התקפי פאניקה ובעיות שינה
ציקלובנזפרין - cyclobenzaprine, קריסופרודול - carisoprodol	להתכווצויות שרירים
הידרוקודון - hydrocodone	לטיפול בכאב

- תופעות לוואי בעת נטילה משולבת של אקסווירה ו- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir :

מהות השינוי:

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות בעד משתמש אחד מתוך 1,000):  
התנפחות של שכבות בעור אשר יכולה להשפיע על כל חלק בגוף, כולל הפנים, הלשון או הגרון, ועלולה להוביל לקשיים בבליעה או בנשימה (בצקת מקומית- אנגיואדמה).

- תופעות לוואי בעת נטילה משולבת של אקסוויירה עם ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ו-ribavirin:

מהות השינוי:

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות בעד משתמש אחד מתוך 1,000):  
התנפחות של שכבות בעור אשר יכולה להשפיע על כל חלק בגוף, כולל הפנים, לשון או גרון, ועלולה להוביל לקשיים בבליעה או  
בנשימה (בצקת מקומית- אנגיואדמה).

העלון לרופא עודכן בסעיפים הבאים:

- 4.2 Posology and method of administration

מהות השינוי:

Patient population	Treatment*	Duration
Genotype 1b, without cirrhosis <u>or</u> <u>with compensated cirrhosis</u>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 weeks
Genotype 1b, <u>with compensated cirrhosis</u>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 weeks
Genotype 1a, without cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 weeks
Genotype 1a, <u>with compensated cirrhosis</u>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 weeks

- Pharmacokinetic interactions

מהות השינוי:

*Medicinal products metabolised by CYP2D6 or CYP1A2*

Dasabuvir administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir did not affect the exposures of the CYP2D6 /CYP1A2 substrate duloxetine. Exposures of cyclobenzaprine, a CYP1A2 substrate, were decreased. Clinical monitoring and dose adjustment may be needed for other CYP1A2 substrates (e.g. ciprofloxacin, cyclobenzaprine, theophylline and caffeine). CYP2D6 substrates (e.g. desipramine, metoprolol and dextromethorphan) are not expected to require dose adjustments.

- Drug interaction studies

מהות השינוי:

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Clinical Comments
<b>MUSCLE RELAXANTS</b>						
<u>Carisoprodol</u> 250 mg single dose Mechanism:	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ <u>Carisoprodol</u>	<u>0.54</u> (0.47-0.63)	<u>0.62</u> (0.55-0.70)	NA	No dose adjustment required for carisoprodol; <u>increase dose if clinically indicated.</u>

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Clinical Comments
CYP2C19 induction by ritonavir		↔ dasabuvir	0.96 (0.91-1.01)	1.02 (0.97-1.07)	1.00 (0.92-1.10)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	0.95 (0.92-0.97)	0.96 (0.92-0.99)	
		↔ paritaprevir	0.88 (0.75-1.03)	0.96 (0.85-1.08)	1.14 (1.02-1.27)	
Cyclobenzaprine 5 mg single dose Mechanism: decrease possibly due to CYP1A2 induction by ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ cyclobenzaprine	0.68 (0.61-0.75)	0.60 (0.53-0.68)	NA	No dose adjustment for cyclobenzaprine required; increase dose if clinically indicated.
		↔ dasabuvir	0.98 (0.90-1.07)	1.01 (0.96-1.06)	1.13 (1.07-1.18)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.04)	
		↔ paritaprevir	1.14 (0.99-1.32)	1.13 (1.00-1.28)	1.13 (1.01-1.25)	
<b>NARCOTIC ANALGESICS</b>						
Hydrocodone (as given in a fixed-dose hydrocodone/paracetamol) 5 mg single dose Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir	Exviera ± ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ hydrocodone	1.27 (1.14-1.40)	1.90 (1.72-2.10)	NA	A reduction of hydrocodone dose by 50% and/or clinical monitoring should be considered when administered with Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Changes for dasabuvir and ombitasvir, paritaprevir are the same as shown for paracetamol above				
<b>SEDATIVES / HYPNOTICS</b>						
Diazepam 2 mg single dose Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ diazepam	1.18 (1.07-1.30)	0.78 (0.73-0.82)	NA	No dose adjustment required for diazepam; increase dose if clinically indicated.
		↓ 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)	

- 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

מהות השינוי:

Male patients and their female partners: Either male patients or their female partners of childbearing potential must use a form of effective contraception during treatment with ribavirin and for 7 months after treatment.

- 4.8 Undesirable effects

מהות השינוי:

Frequency	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2,044	Exviera and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
Rare	<u>angioedema</u>	<u>angioedema</u>

העלון המעודכן לרופא והעלון המעודכן לצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, AbbVie Biopharmaceuticals Ltd, רחוב החרש 4, הוד השרון או בטלפון 7909600 – 09.

בברכה,  
חופית שוורץ - רוקחת ממונה