

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg дазабувир (dasabuvir) (като натриев монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бежови, овални, филмирани таблетки с размери 14 mm x 8 mm с вдлъбнато релефно означение „AV2“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Exviera е показан за лечение на хроничен хепатит С (chronic hepatitis C, CHC) в комбинация с други лекарствени продукти при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (hepatitis C virus, HCV), вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с дазабувир трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

Препоръчителната доза е 250 mg (една таблетка) дазабувир два пъти дневно (сутрин и вечер).

Дазабувир не трябва да се прилага като монотерапия. Дазабувир трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на HCV (вж. точка 5.1). Направете справка с Кратките характеристики на лекарствените продукти, които се използват в комбинация с дазабувир.

Препоръчваният(те) лекарствен(и) продукт(и) за едновременно прилагане и продължителността на комбинираната терапия с дазабувир са представени на Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчван(и) лекарствен(и) продукт(и) за едновременно прилагане с и продължителност на лечението, според популацията на пациентите

Популация пациенти	Лечение*	Продължителност
Генотип 1b, без цироза или с компенсирана цироза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	12 седмици може да се обмисли продължителност 8 седмици при нелекувани преди това инфектирани с генотип 1b пациенти с минимална до умерена фиброза** (вж. точка 5.1, проучване GARNET)
Генотип 1a, без цироза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир + рибавирин*	12 седмици
Генотип 1a, с компенсирана цироза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир + рибавирин*	24 седмици (вж. точка 5.1.)
1 *Бележка: При пациенти с инфекция с неизвестен подтип на генотип 1 или със смесен генотип 1 да се спазват препоръките за дозиране за генотип 1a. 2 **При оценяване тежестта на чернодробното заболяване чрез неинвазивни методи, комбинация от кръвни биомаркери или комбинацията от измерване на еластичността на черния дроб и изследване на кръвта, се повишава точността и трябва да бъде предприета преди 8-седмичното лечение при всички пациенти с умерена фиброза.		

Пропуснати дози

В случай на пропусната доза дазабувир, предписаната доза може да се приеме до 6 часа. Ако са минали повече от 6 часа от времето, по което дазабувир обикновено се приема, пропуснатата доза НЕ трябва да се приема, а пациентът трябва да приеме следващата доза, според обичайната схема на прилагане. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Специални популации

Коинфекция с HIV-1

Необходимо е да се следват препоръките за дозиране в Таблица 1. За препоръките за дозиране с HIV антивирусни лекарствени продукти направете справка с точки 4.4 и 4.5. Вижте точки 4.8 и 5.1 за допълнителна информация.

Реципиенти след чернодробна трансплантация

При реципиенти след чернодробна трансплантация се препоръчва лечение с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин за 24 седмици. В началото може да бъде подходяща по-ниска доза рибавирин. В проучването за прилагане след чернодробна трансплантация, дозирането на рибавирин е индивидуализирано и повечето участници са получавали 600 до 800 mg на ден (вж. точка 5.1). За препоръките за дозиране с инхибитори на калциневрина, направете справка с точка 4.5.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата на дазабувир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата на дазабувир при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (вж. точка 5.2). При пациенти, които се нуждаят от рибавирин, обърнете внимание на Кратката характеристика на продукта за рибавирин, за информацията относно пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозите дазабувир при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Дазабувир не трябва да се използва от пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дазабувир при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на прилагане

Филмираните таблетки са за перорална употреба. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да гълтат таблетките цели (т.е. пациентите не трябва да дъвчат, чупят или разтварят таблетката). За да се постигне максимална абсорбция, таблетките дазабувир трябва да се приемат с храна, независимо от съдържанието на мазнини и калории (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C) (вж. точка 5.2).

Употреба на лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (вж. точки 4.4 и 4.5).

Очаква се едновременното прилагане на дазабувир с лекарствени продукти, които са силни или умерени ензимни индуктори, да понижат плазмените концентрации на дазабувир и да намалят терапевтичния му ефект (вж. точка 4.5). Примери за противопоказаните индуктори са дадени по-долу.

Ензимни индуктори:

- карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал
- ефавиренц, невирапин, етравирин
- апапутамид, ензалутамид
- митотан
- рифампицин
- жълт кантарион

Лекарствените продукти, които са силни инхибитори на CYP2C8, могат да повишат плазмените концентрации на дазабувир и не трябва да се прилагат едновременно с дазабувир (вж. точка 4.5). Примери за противопоказаните инхибитори на CYP2C8 са дадени по-долу.

Инхибитор на CYP2C8:

- гемфиброзил

Дазабувир се прилага с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. За противопоказания с омбитасвир/паритапревир/ритонавир направете справка с кратката характеристика на продукта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Дазабувир не се препоръчва за прилагане като монотерапия и трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хепатит С инфекция (вж. точка 4.2 и 5.1).

Риск от чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност при пациенти с цироза

Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност, включително чернодробна трансплантация или летален изход, са съобщавани в постмаркетинговия период при пациенти, лекувани с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без рибавирин. При повечето пациенти с този тежък изход е имало доказателства за напреднала или декомпенсирана цироза преди започването на терапията. Въпреки, че е трудно да се установи причинно-следствена връзка поради напредналото чернодробно заболяване, потенциален риск не може да бъде изключен.

Дазабувир не трябва да се използва от пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C) (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).

За пациенти с цироза:

- Трябва да се прави проследяване за клинични признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (като асцит, чернодробна енцефалопатия, варикозен кръвоизлив).
- Чернодробни лабораторни изследвания, включително нива на директен билирубин, трябва да се правят на изходното ниво, по време на първите 4 седмици от започването на лечението и по клинични показания след това.
- Трябва да се преустанови лечението на пациенти, при които се развиват признаци за чернодробна декомпенсация.

Повишение на ALT

По време на клиничните изпитвания с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин при приблизително 1 % от участниците (35 от 3039) са възникнали преходни повишения на ALT до повече от 5 пъти над горната граница на нормата. Повишението на ALT е асимптомно и обикновено настъпва през първите 4 седмици на лечение, без съпътстващо повишение на билирубина, като намалява в рамките на около две седмици от началото на непрекъснатото прилагане на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин.

Това повишение на ALT е значимо по-често при участниците в подгрупата, която е използвала лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като например комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (6 от 25 участници) (вж. точка 4.3). За разлика от тях, честотата на повишение на ALT при участници, използващи други видове естрогени, които обикновено се използват при хормонално-заместителна терапия (т.е. естрадиол за перорално и локално приложение и конюгирани естрогени), е подобна на честотата, наблюдавана при участници, които не са използвали естроген-съдържащи продукти (приблизително 1 % във всяка група).

Пациентките, които са приемали етинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти (т.е. повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени), трябва да ги преустановят или да преминат към алтернативен метод на контрацепция (например контрацепция само с прогестини или нехормонални методи), преди да започнат терапия с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Въпреки че повишението на ALT, свързано с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, е безсимптомно, пациентите трябва да се инструктират да следят за ранни предупредителни признаци на чернодробно възпаление като умора, слабост, липса на апетит, гадене и повръщане, както и за по-късни признаци като жълтеница и променен цвят на фекалиите и да се консултират с лекар незабавно при появата на такива симптоми. Рутинно проследяване на чернодробните ензими не е необходимо при пациенти, които нямат цироза (за пациенти с цироза, вижте по-горе). Ранното преустановяване може да доведе до лекарствена резистентност, но значението за бъдещата терапия не е известно.

Бременност и съпътстваща употреба с рибавирин

Вижте също точка 4.6.

Трябва да се вземат всички предпазни мерки, за да се избегне бременност при пациенти жени и партньорките на пациенти мъже, когато дазабувир се приема в комбинация с рибавирин (вижте точка 4.6 и направете справка с кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация).

Употреба с такролимус, сиролимус и еверолимус

Едновременното приложение на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със системно приложен такролимус, сиролимус или еверолимус увеличава концентрациите на имunosупресора поради инхибирането на CYP3A от ритонавир (вж. точка 4.5). При едновременното приложение на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със системно приложен такролимус са наблюдавани сериозни и/или животозастрашаващи събития, като може да се очаква подобен риск със сиролимус и еверолимус.

Избягвайте съпътстващата употреба на такролимус или сиролимус с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, освен ако ползите не надвишават рисковете. Препоръчва се повишено внимание, ако такролимус или сиролимус се употребяват заедно с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, като препоръчителните дози и стратегиите за наблюдение могат да бъдат намерени в точка 4.5. Еверолимус не може да се използва, поради липса на подходящи дози количество на активното вещество за адаптиране на дозата.

Концентрациите на такролимус или сиролимус в кръвта трябва да бъдат проследявани при започване и по време на едновременното приложение с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, като дозата и/или честотата на приложение трябва да бъдат коригирани, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат често проследявани за каквито и да било промени в бъбречната функция или за свързани с такролимус или сиролимус нежелани реакции. За допълнителни инструкции относно прилагането и проследяването вижте кратката характеристика на продукта на такролимус или сиролимус.

Депресия или психично заболяване

Случаи на депресия и по-рядко на суицидна идеация и опит за самоубийство са съобщени при пациенти, лекувани с дазабувир със или без омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин в повечето случаи. Въпреки че при някои случаи е имало предходни данни за депресия, психично заболяване и/или злоупотреба с вещества, не може да се изключи причинно-следствена връзка с лечението с дазабувир със или без

омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване. Пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекуващия лекар за всякакви промени в поведението или настроението и при всяка суицидна идеация.

Генотип-специфична активност

Относно препоръчителните схеми на лечение при различните HCV генотипи, вижте точка 4.2. Относно генотип-специфичната вирусологична и клинична активност, вижте точка 5.1.

Ефикасността на дазабувир не е установена при пациенти с друг HCV генотип, освен генотип 1; дазабувир не трябва да се използва за лечение на пациенти, инфектирани с други генотипи, освен 1.

Едновременно приложение с други директно действащи антивирусни средства срещу HCV

Безопасността и ефикасността на дазабувир са установени в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без рибавирин. Едновременното приложение на дазабувир с други антивирусни средства не се препоръчва, тъй като не е проучвано.

Повторно лечение

Ефикасността на дазабувир не е доказана при пациенти, които вече са били лекувани с дазабувир или с лекарствени продукти, при които се очаква кръстосана резистентност.

Употреба със статини

Розувастатин

Дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир се очаква да повиши експозицията на розувастатин повече от 3 пъти. Ако по време на периода на лечение се наложи терапия с розувастатин, максималната дневна доза на розувастатин трябва да е 5 mg (вж. точка 4.5, Таблица 2).

Питавастатин и флувастатин

Взаимодействията с питавастатин и флувастатин не са изследвани. Теоретично се очаква дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир да увеличи експозицията на питавастатин и флувастатин. Препоръчва се временно преустановяване на питавастатин/флувастатин за периода на лечение с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Ако се налага лечение със статин по време на периода на лечение, е възможно преминаване към ниска доза правастатин/розувастатин (вж. точка 4.5, Таблица 2).

Лечение на пациенти с коинфекция с HIV

Тъй като дазабувир се препоръчва в комбинация с паритапревир/омбитасвир/ритонавир като ритонавир може да предизвика резистентност към протеазния инхибитор при пациенти, коинфектирани с HIV, които не са на антиретровирусна терапия. Пациентите със съпътстваща HIV инфекция без супресивна антиретровирусна терапия не трябва да се лекуват с дазабувир. Трябва внимателно да се вземат под внимание лекарствените взаимодействия в условията на коинфекция с HIV (за подробности вж. точка 4.5, Таблица 2).

Атазанавир може да се използва в комбинация с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, ако се прилагат едновременно. Следва да се отбележи, че атазанавир трябва да се приема без ритонавир, тъй като ритонавир 100 mg веднъж дневно е предвиден като част от комбинацията с фиксирани дози омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Комбинацията носи

повишен риск от хипербилирубинемия (включително иктер на склерите), по-специално когато рибавирин е част от схемата за лечение на хепатит С.

Дарунавир, в доза от 800 mg веднъж дневно, може да се използва в комбинация с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир при липса на силна резистентност към протеазния инхибитор (понижена експозиция на дарунавир). Следва да се отбележи, че дарунавир трябва да се приема без ритонавир, тъй като дозата от ритонавир 100 mg веднъж дневно е осигурена като част от комбинацията омбитасвир/паритапревир/ритонавир с фиксирана доза.

За употребата на HIV протеазни инхибитори, различни от атазанавир и дарунавир, направете справка с кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Експозицията на ралтегравир е съществено увеличена (2 пъти). Комбинацията не е свързана с никакви конкретни проблеми с безопасността в ограничен набор от пациенти, лекувани в продължение на 12-24 седмици.

Експозицията на рилпивириин е съществено увеличена (3 пъти), когато рилпивириин се прилага в комбинация с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с възможност за удължаване на QT-интервала. Ако се добави HIV протеазен инхибитор (атазанавир, дарунавир), експозицията на рилпивириин може да се увеличи още повече и поради това не се препоръчва. Рилпивириин трябва да се използва внимателно в условията на редовно ЕКГ мониториране.

Ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs), различни от рилпивириин (ефавиренц, етравирин и невирапин) са противопоказани (вж. точка 4.3).

Реактивация на вируса на хепатит В

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вирус на хепатит В (HBV), някои от тях с летален изход. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и те трябва да бъдат проследявани и лекувани според актуалните клинични ръководства.

Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение на HCV инфекцията с директно действащо антивирусно средство при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с директно действащо антивирусно средство, трябва да се проследяват внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетните им лекарствени продукти да се променят, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

Лактоза

Ехуиза съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Дазабувир трябва винаги да се прилага заедно с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Когато се прилагат едновременно, те имат синергичен ефект (вж. точка 5.2). Следователно за профила на взаимодействие трябва да се разглежда комбинацията.

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременното прилагане с ензимни индуктори може да доведе до повишен риск от нежелани реакции и повишение на ALT (вж. Таблица 2).

Едновременното приложение с етинилестрадиол може да доведе до увеличен риск от повишение на ALT (вж. точки 4.3 и 4.4). Противопоказаните ензимни индуктори са посочени в точка 4.3.

Фармакокинетични взаимодействия

Потенциал на дазабувир да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Проучванията на лекарствените взаимодействия *in vivo* оценяват нетния ефект на комбинираното лечение, включващо ритонавир. Следващата точка описва специфичните транспортери и метаболизиращи ензими, които се повлияват от дазабувир, когато се комбинират с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Вижте Таблица 2 за указанията относно потенциалните лекарствени взаимодействия и препоръките за дозиране на дазабувир, прилаган с омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4

Направете справка с кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир за подробности. (вж. също Таблица 2)

Лекарствени продукти, транспортирани от семейството на OATP

Направете справка с КХП на омбитасвир/паритапревир/ритонавир за подробности относно субстратите на OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1 (вж. също Таблица 2).

Лекарствени продукти, транспортирани чрез BCRP

Дазабувир е инхибитор на BCRP *in vivo*. Едновременното прилагане на дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, съвместно с лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP, може да повиши плазмените концентрации на тези субстрати на транспортерите. Това може да наложи коригиране на дозата/клинично проследяване. Тези лекарствени продукти включват сулфасалазин, иматиниб и някои от статините (вж. Таблица 2). Вижте също Таблица 2 за конкретна информация относно розувастатин, която е била оценена в проучване на лекарствените взаимодействия.

Лекарствени продукти, транспортирани чрез Pgp в червата

Въпреки че дазабувир е инхибитор на P-gp *in vitro*, не е наблюдавана значима промяна в експозицията на субстрата на P-gp, дигоксин, когато е приложен с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Не се изключва, че системната експозиция на дабигатран етексилат се увеличава от дазабувир, поради инхибирането на P-gp в червата.

Лекарствени продукти, които се метаболизират чрез глюкурониране (UGT1A1)

Дазабувир е инхибитор на UGT1A1 *in vivo*. Едновременното прилагане на дазабувир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от UGT1A1, води до повишени плазмени концентрации на такива лекарствени продукти; при лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс (т.е. левотироксин) се препоръчва рутинно клинично проследяване. Вижте също Таблица 2 за конкретна информация относно ралтегравир и бупренорфин, които са били оценени в проучвания на лекарствените взаимодействия. Дазабувир също така е установено, че инхибира UGT1A4, 1A6 и чревната UGT2B7 *in vitro* в съответните *in vivo* концентрации.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19

Едновременното прилагане на дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир може да намали експозицията на лекарствените продукти, които се метаболизират чрез CYP2C19 (например ланзопразол, езомепразол, s-мефенитоин). Това може да наложи коригиране на дозата/клинично проследяване. Субстратите на CYP2C19, оценени в проучванията на лекарствените взаимодействия, включват омепразол и есциталопрам (Таблица 2).

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C9

Дазабувир, приложен с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, не повлиява експозицията на субстрата на CYP2C9 варфарин. Не се очаква при други субстрати на CYP2C9 (НСПВС (например ибупрофен), антидиабетни средства (например глимепирид, глипизид) да се наложи коригиране на дозата.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2D6 или CYP1A2

Дазабувир, приложен с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, не повлиява експозицията на субстрата на CYP2D6 /CYP1A2, дулоксетин. Експозициите на циклобензаприн, субстрат на CYP1A2, са намалели. Възможно е да са необходими клинично наблюдение и корекция на дозата на другите субстрати на CYP1A2 (например ципрофлоксацин, циклобензаприн, теофилин и кофеин). Не се очаква при други субстрати на CYP2D6 (например дезипрамин, метопролол и декстрометорфан) да се наложи коригиране на дозата.

Лекарствени продукти екскретирани през бъбреците чрез транспортни протеини

Дазабувир не инхибира транспортера на органични аниони (organic anion transporter, OAT1) *in vivo*, както се вижда от липсата на взаимодействие с тенофовир (OAT1 субстрат). *In vitro* проучванията показват, че дазабувир не е инхибитор на транспортерите на органични катиони (organic cation transporters, OCT2), транспортерите на органични аниони (OAT3) или протеините за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE1 и MATE2K) в клинично значими концентрации.

Не се очаква дазабувир да повлияе лекарствените продукти, които се екскретират предимно по бъбречен път чрез тези транспортни системи (вж. точка 5.2).

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияват фармакокинетиката на дазабувир

Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C8

Едновременното прилагане на дазабувир с лекарствени продукти, които инхибират CYP2C8 (например терифлуномид, деферазирокс), може да повиши плазмените концентрации на дазабувир. Силните инхибитори на CYP2C8 са противопоказани за приложение с дазабувир (вж. точка 4.3 и Таблица 2).

Ензимни индуктори

Очаква се едновременното прилагане на дазабувир с лекарствени продукти, които са умерени или силни ензимни индуктори, да понижи плазмените концентрации на дазабувир и да намали терапевтичния му ефект. Противопоказаните ензимни индуктори са дадени в точка 4.3 и Таблица 2.

Дазабувир е субстрат на P-гр и BCRP. Неговият основен метаболит M1 е субстрат на OCT1 *in vitro*. Не се очаква инхибирането на P-гр и BCRP да доведе до клинично значимо увеличение на експозицията на дазабувир (Таблица 2).

Метаболитът M1 на дазабувир е определян количествено във всички проучвания на лекарствените взаимодействия. Промените в експозицията на метаболита обикновено съответстват на наблюдаваните при дазабувир с изключение на проучванията с инхибитора на CYP2C8, гемфиброзил, където експозицията на метаболита намалява с до 95 % и на индуктора на CYP3A карбамазепин, където експозицията на метаболита намалява само с до 39 %.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с дазабувир, прилаган с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на стойностите на INR (Международно нормализирано съотношение).

Проучвания за лекарствени взаимодействия

Препоръките за едновременно прилагане на дазабувир и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир с редица лекарствени продукти са представени в Таблица 2.

Ако пациентът вече приема лекарствен(и) продукт(и) или започва лечение, за което се очаква лекарствено взаимодействие, докато приема дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, трябва да се обсъди коригиране на дозата на съпътстващо приемания(те) лекарствен(и) продукт(и) или да се предприеме подходящ клиничен мониторинг (Таблица 2).

Ако дозите на съпътстващо приеманите лекарствени продукти са определени спрямо лечението с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, те трябва да бъдат обратно коригирани, след като приключи приемът на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Таблица 2 показва съотношението на най-малките средни квадрати (90% доверителен интервал) на ефекта на концентрацията на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Посоката на стрелката показва посоката на промяна в експозицията (C_{max} и AUC) на паритапревир, омбитасвир, дазабувир и съпътстващо прилагания лекарствен продукт ($\uparrow$ = повишаване повече от 20%, $\downarrow$ = понижаване повече от 20%, $\leftrightarrow$ = няма промяна или промяна по-малко от 20%).

Това не е изчерпателен списък. Дазабувир се прилага с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. За взаимодействия с омбитасвир/паритапревир/ритонавир направете справка с кратката характеристика на продукта.

Таблица 2. Взаимодействия между дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНЕ	ДЕЙСТВИЕ	C_{max}	AUC	C_{trough}	Клинични коментари
АМИНОСАЛИЦИЛАТИ						
Сулфасалазин Механизъм: Инхибиране на BCRP от омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дазабувир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: $\uparrow$ сулфасалазин				Необходимо е повишено внимание, когато сулфасалазин се прилага едновременно с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА						

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Дигоксин 0,5 mg единична доза Механизъм: инхибиране на P-gr от дазабувир, паритапревир и ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ дигоксин	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата за дигоксин, се препоръчва подходящо мониториране на серумните нива на дигоксин.
		↔ дазабувир	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ омбитасвир	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ паритапревир	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
АНТИБИОТИЦИ (СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ)						
Сулфаметоксазол, триметоприм 800/160 mg два пъти дневно Механизъм: повишение при дазабувир, вероятно поради инхибиране на CYP2C8 от триметоприм	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ Сулфаметоксазол,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Не е необходимо коригиране на дозата на дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↑ триметоприм	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ дазабувир	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	Неприложимо	
		↔ омбитасвир	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	Неприложимо	
		↓ паритапревир	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	Неприложимо	
ПРОТИВОРАКОВИ СРЕДСТВА						
Апалутамид Ензалутамид Митотан Механизъм: индукция на CYP3A4 от апалутамид, ензалутамид или митотан	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Иматиниб Механизъм:Инхибиране на BCRP от паритапревир,	дазабувир+ омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ иматиниб				Препоръчва се клинично проследяване и по-ниски дози на иматиниб.

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
ритонавир и дазабувир.						
АНТИКОАГУЛАНТИ						
Варфарин 5 mg единична доза и други антагонисти на витамин К	дазабувир+ омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ R-варфарин	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Въпреки, че не се очаква промяна във фармакокинетиката на варфарин, се препоръчва внимателно мониториране на INR с всички антаонисти на витамин К. Това се дължи на промени в чернодробната функция по време на лечение с дазабувир + омбитасвир/ паритапревир /ритонавир.
		↔ S-варфарин	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ Дазабувир	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ омбитасвир	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ паритапревир	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		Не е изследвано. Очаква се:				
Дабигатран етаксилат Механизъм: инхибиране на P-gr от паритапревир и ритонавир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ дабигатран етаксилат				дазабувир + омбитасвир/ паритапревир /ритонавир може да повиши плазмената концентрация на дабигатран етаксилат. Да се използва с внимание.
АНТИКОНВУЛСАНТИ						
Карбамазепин 200 mg веднъж дневно, последвано от 200 mg два пъти дневно Механизъм: индукция на CYP3A4 от карбамазепин	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ карбамазепин	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↓ карбамазепин 10, 11-епоксид	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ дазабувир	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	Неприложимо	
		↓ омбитасвир	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	Неприложимо	
		↓ паритапревир	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Неприложимо	
		Не е изследвано. Очаква се:				
Фенобарбитал Механизъм: индукция на CYP3A4 от фенобарбитал.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓дазабувир ↓омбитасвир ↓паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Фенитоин	дазабувир +	Не е изследвано. Очаква се:				Съпътстващата употреба е

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Механизъм: индукция на CYP3A4 от фенитоин.	омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓дазабувир ↓омбитасвир ↓паритапревир				противопоказана (вж. точка 4.3).
S-мефенитоин Механизъм: индукция на CYP2C19 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ S-мефенитоин				Може да е необходимо клинично проследяване и коригиране на дозата на S-мефенитоин
АНТИДЕПРЕСАНТИ						
Есциталопрам 10 mg единична доза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ есциталопрам	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата есциталопрам.
		↑ S-десметилциталопрам	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Неприложимо	
		↔ дазабувир	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ омбитасвир	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ паритапревир	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Дулоксетин 60 mg единична доза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ дулоксетин	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата Дулоксетин.
		↔ дазабувир	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ омбитасвир	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ паритапревир	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА						
Кетоконазол 400 mg веднъж дневно Механизъм: инхибиране на CYP3A4/P-gp от кетоконазол и паритапревир/ритонавир/омбитасвир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ кетоконазол	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Неприложимо	Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. кратката характеристика на продукта омбитасвир/паритапревир/ритонавир).
		↑ дазабувир	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Неприложимо	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	Неприложимо	
		↑ паритапревир	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Неприложимо	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
АНТИХИПЕРЛИПИДЕМИЧНИ СРЕДСТВА						
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно Механизъм: Повишаване на експозицията на дазабувир, дължащо се на инхибиране на CYP2C8, а повишаването на паритапревир вероятно се дължи на инхибиране на OATP от гемфиброзил.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ дазабувир	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Неприложимо	Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↑ Паритапревир	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Неприложимо	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ						
Рифампицин Механизъм: индукция на CYP3A4/CYP2C8 от рифампицин	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
БИГВАНИДНИ ПЕРОРАЛНИ АНТИХИПЕРГЛИКЕМИЧНИ СРЕДСТВА						
Метформин 500 mg единична доза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ метформин	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на метформин при едновременна употреба с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ омбитасвир	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ паритапревир	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ						
Амлодипин 5 mg единична доза Механизъм: инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ амлодипин	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	Неприложимо	Препоръчва се намаляване на дозата амлодипин с 50% и мониториране на клиничните ефекти на пациентите.
		↔ дазабувир	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ паритапревир	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
ПРОТИВОЗАЧАТЪЧНИ						
етинилестрадиол/норгестимат 0,035/0,25 mg веднъж дневно Механизъм: вероятно се дължи на инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ етинилестрадиол	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол, са противопоказани (вж. точка 4.3).
		Производни на норгестимат:				
		↑ норгестрел	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ норелгестромин	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ дазабувир	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ омбитасвир	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
норетиндрон (само прогестиново хапче) 0,35 mg веднъж дневно	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ норетиндрон	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Не е необходимо коригиране на дозата норетиндрон или дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ паритапревир	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
ДИУРЕТИЦИ						
Фуросемид 20 mg единична доза Механизъм: вероятно се дължи на инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ фуросемид	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	--	Мониториране на пациентите за клинична ефекти; може да се наложи намаляване на дозата на фуросемид с до 50%. Не е необходимо коригиране на дозата за дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ омбитасвир	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ паритапревир	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
HCV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА						
Софосбувир 400 mg веднъж дневно	дазабувир + омбитасвир/паритапревир	↑ софосбувир	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на софосбувир при приложение с дазабувир +
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Неприложимо	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Механизъм: Инхибиране на BCRP and P-gp от паритапревир, ритонавир и дазабувир	ревир/ритонавир	↔ дазабувир	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ омбитасвир	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ паритапревир	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ						
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) Механизъм: индукция на CYP3A4 от жълт кантарион	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ						
За общ коментар на лечението на коинфектирани с HIV пациенти, включително обсъждане на различни антиретровирусни схеми, които могат да се използват, моля, вижте точка 4.4 (Лечение на пациенти с коинфекция с HIV) и кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир						
Атазанавир 300 mg веднъж дневно (давани по едно и също време) Механизъм: повишаването на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на ОАТР от атазанавир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ атазанавир дазабувир ↓ омбитасвир ↑ паритапревир	0,91 (0,84-0,99) 0,83 (0,71-0,96) 0,77 (0,70-0,85) 1,46 (1,06-1,99)	1,01 (0,93-1,10) 0,82 (0,71-0,94) 0,83 (0,74-0,94) 1,94 (1,34-2,81)	0,90 (0,81-1,01) 0,79 (0,66-0,94) 0,89 (0,78-1,02) 3,26 (2,06-5,16)	Препоръчителната доза атазанавир е 300 mg, без ритонавир, в комбинация с дазабувир +омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Атазанавир трябва да се прилага едновременно с дазабувир +омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Дозата ритонавир в омбитасвир/паритапревир/ритонавир ще осигури усиление на фармакокинетиката на атазанавир. Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
						Комбинацията атазанавир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дазабувир повишава нивата на билирубин, особено когато рибавирин е част от схемата на лечение на хепатит С, вижте точки 4.4 и 4.8.
Атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно (прилаган вечер) Механизъм: Повишаването на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на OATP1B1/B3 и CYP3A от атазанавир и инхибирането на CYP3A от допълнителната доза ритонавир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ атазанавир ↔ дазабувир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир	1,02 (0,92-1,13) 0,81 (0,73-0,91) 0,83 (0,72-0,96) 2,19 (1,61-2,98)	1,19 (1,11-1,28) 0,81 (0,71-0,92) 0,90 (0,78-1,02) 3,16 (2,40-4,17)	1,68 (1,44-1,95) 0,80 (0,65-0,98) 1,00 (0,89-1,13) 11,95 (8,94-15,98)	
Дарунавир 800 mg веднъж дневно Механизъм: неизвестен	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ дарунавир ↔ дазабувир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир	0,92 (0,87-0,98) 1,10 (0,88-1,37) 0,86 (0,77-0,95) 1,54 (1,14-2,09)	0,76 (0,71-0,82) 0,94 (0,78-1,14) 0,86 (0,79-0,94) 1,29 (1,04-1,61)	0,52 (0,47-0,58) 0,90 (0,76-1,06) 0,87 (0,82-0,92) 1,30 (1,09-1,54)	Препоръчителната дневна доза дарунавир е 800 mg веднъж дневно, без ритонавир, в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дазабувир (дозата ритонавир в омбитасвир/паритапревир/ритонавир ще осигури усиление на фармакокинетиката на

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
						дарунавир). Тази схема на лечение може да се използва при липса на обща резистентност на протеазни инхибитори (т.е. resistance-associated mutations, RAMs, липса на мутации, свързани с резистентност на дарунавир), вижте също точка 4.4 Дарунавир, комбиниран с омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дазабувир не се препоръчва при пациенти със обща резистентност към протеазни инхибитори. Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
Дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно Механизъм: неизвестен	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ дарунавир	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ дазабувир	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ омбитасвир	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (прилаган вечер) Механизъм: неизвестен	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ дарунавир	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ дазабувир	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ омбитасвир	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
лопинавир/ритонавир	дазабувир +	↔ лопинавир	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНЕ	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
400/100 mg, два пъти дневно Механизъм: Повишаването на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на CYP3A/ефлуксните транспортери от лопинавир и по-високата доза ритонавир.	омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ дазабувир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир	0,99 (0,75-1,31) 1,14 (1,01-1,28) 2,04 (1,30-3,20)	0,93 (0,75-1,15) 1,17 (1,07-1,28) 2,17 (1,63-2,89)	0,68 (0,57-0,80) 1,24 (1,14-1,34) 2,36 (1,00-5,55)	дневно или 800/200 mg веднъж дневно е противопоказан с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, поради повишаване на експозицията на паритапревир (вж. кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир).

HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НЕНУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА

Рилпивирин ² 25 mg веднъж дневно сутрин с храна Механизъм: инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ рилпивирин	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Едновременното прилагане на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рилпивирин веднъж дневно трябва да се обмисля само при пациенти без данни за удължаване на QT-интервала и без едновременното прилагане на други лекарствени продукти, които удължават QT-интервала. Ако се прилага комбинацията, трябва да се извършва и многократно ЕКГ-проследяване, вижте точка 4.4. Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ омбитасвир	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ паритапревир	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Ефавиренц/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат 600/300/200 mg веднъж дневно Механизъм: вероятна индукция на CYP3A4 от ефавиренц.	дазабувир + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Едновременно прилагане на основани на ефавиренц (ензимен индуктор) схеми с паритапревир /ритонавир + дазабувир е довело до повишаване на ALT и следователно до прекратяване на проучването.				Съпътстващото прилагане с ефавиренц е противопоказано (вж. точка 4.3).
Невирепин етрапирин	дазабувир + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓дазабувир ↓омбитасвир ↓паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ						
Долутегравир 50 mg веднъж дневно Механизъм: вероятно се дължи на инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, дазабувир и омбитасвир и на инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	дазабувир + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	↑ долутегравир	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Не е необходимо коригиране на дозата на долутегравир при приложение с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ омбитасвир	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ паритапревир	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно Механизъм: инхибиране на UGT1A1 от паритапревир,	дазабувир + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	↑ ралтегравир	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Не е необходимо коригиране на дозата ралтегравир или дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		Не са наблюдавани клинично значими промени в експозициите на дазабувир, паритапревир и омбитасвир (въз основа на сравнение с исторически данни) по време на едновременно прилагане.				

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
омбитасвир и дазабувир.						
НIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ						
Абакавир/ламивудин 600/300 mg веднъж дневно	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ абакавир	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на абакавир или ламивудин при приложение с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↓ ламивудин	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ дазабувир	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ омбитасвир	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ паритапревир	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Емтрицитабин/тенофовир 200 mg веднъж дневно/300 mg веднъж дневно	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ емтрицитабин	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Не е необходимо коригиране на дозата емтрицитабин/тенофовир и дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ тенофовир	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ дазабувир	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ омбитасвир	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ паритапревир	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
ИНХИБИТОРИ НА HMG CoA РЕДУКТАЗАТА						
Розувастатин 5 mg веднъж дневно Механизъм: инхибиране на OATP от паритапревир и инхибиране на BCRP от дазабувир,	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ розувастатин	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Максималната дневна доза на розувастатин трябва да е 5 mg (вж. точка 4.4).
		↔ дазабувир	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ омбитасвир	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↑ паритапревир	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
паритапревир и ритонавир.						
Правастатин 10 mg веднъж дневно Механизъм: инхибиране на ОАТР от паритапревир и ритонавир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ правастатин	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Неприложимо	Намалете дозата на правастатин с 50%. Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ омбитасвир	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ паритапревир	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Флувастатин Механизъм: инхибиране на ОАТР1B/BCRP от паритапревир Питавастатин Механизъм: инхибиране на ОАТР1B от паритапревир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ флувастатин ↑ питавастатин ↔ дазабувир ↔ омбитасвир ↔ паритапревир				Не се препоръчва съпътстващата употреба на флувастатин и питавастатин (вж. точка 4.4). Временното преустановяване на флувастатин и питавастатин се препоръчва за периода на лечението. Ако се налага лечение със статин по време на периода на лечение, е възможно преминаването към намалена доза розувастатин. Не е необходимо коригиране на дозата на дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
ИМУНОСУПРЕСОРИ						
Циклоспорин 30 mg веднъж дневно единична доза ³ Механизъм: ефектът върху циклоспорин се дължи на	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ циклоспорин	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4, 73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	При започване на едновременното прилагане с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир дайте една пета от общата дневна доза циклоспорин веднъж дневно, с омбитасвир/паритапревир
		↓ дазабувир	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ омбитасвир	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ паритапревир	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
инхибиране на CYP3A4 от ритонавир, а повишаването на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на OATP/BCRP/P-gp от циклоспорин.						/ритонавир. Следете нивата на циклоспорин и коригирайте дозата и/или честотата на приемите, ако е необходимо. Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
Еверолимус 0,75 mg единична доза Механизъм: Ефектът върху такролимус се дължи на инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ еверолимус	4,74 (4,29, 5,25)	27,12 (24,5, 30,1)	16,10 (14,5, 17,9) ⁴	Съпътстващото приложение на дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир с еверолимус не се препоръчва поради значително увеличение на експозицията на еверолимус, чиито дози не могат да бъдат адекватно коригирани с наличните дози количество на активното вещество.
		↔ дазабувир	1,03 (0,90, 1,18)	1,08 (0,98, 1,20)	1,14 (1,05, 1,23)	
		↔ омбитасвир	0,99 (0,95, 1,03)	1,02 (0,99, 1,05)	1,02 (0,99, 1,06)	
		↑ паритапревир	1,22 (1,03, 1,43)	1,26 (1,07, 1,49)	1,06 (0,97, 1,16)	
Сиролимус 0,5 mg единична доза Механизъм: Ефектът върху такролимус се дължи на инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ сиролимус	6,40 (5,34, 7,68)	37,99 (31,5, 45,8)	19,55 (16,7, 22,9) ⁶	Съпътстващата употреба на сиролимус с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир не се препоръчва, освен ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.4). Ако сиролимус се използва заедно с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир, прилагайте сиролимус 0,2 mg два пъти седмично (на всеки 3 или 4 дни, в едни и същи дни всяка

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНЕ	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
						седмица) Концентрацията на сиролимус в кръвта трябва да се проследява на всеки 4 до 7 дни, докато 3 последователни най-ниски плазмени концентрации не покажат стабилни нива на сиролимус. Дозата и/или честотата на прилагане на сиролимус трябва да се коригира, ако е необходимо. 5 дни след приключване на лечението с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир, трябва да бъдат възстановени дозата на сиролимус и честотата му на прилагане от преди прилагането на дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир, заедно с рутинно проследяване на концентрацията на сиролимус в кръвта.
Такролимус 2 mg единична доза ⁷ Механизъм: ефектът върху такролимус се дължи на инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ такролимус	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Съпътстващата употреба на такролимус с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир не се препоръчва, освен ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.4). Ако такролимус с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир се
		↔ дазабувир	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ омбитасвир	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ паритапревир	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
						употребяват съпътстващо, такролимус не трябва да се прилага в деня на първото приложение на дазабувир и ombitasvir/paritaprevir/ритонавир. Започвайки от деня след инициирането на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир: възобновете приложението на такролимус при намалена доза въз основа на концентрацията на такролимус в кръвта. Препоръчителната схема на прилагане на такролимус е 0,5 mg на всеки 7 дни. Концентрацията на такролимус в цяла кръв трябва да бъде проследявана при започването и по време на едновременното приложение с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дозата и/или честотата на дозиране трябва да се коригират, ако е необходимо. След завършване на лечението с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир подходящата доза и честотата на прилагане на такролимус трябва да се ръководят от оценката на

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
						концентрацията на такролимус в кръвта.
ХЕЛАТОРИ НА ЖЕЛЯЗО						
Деферазирокс	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ дазабувир				Деферазирокс може да повиши експозицията на дазабувир и трябва да се използва с повишено внимание.
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ИЗПОЛЗВАНИ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА						
Терифлуномид	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ дазабувир				Терифлуномид може да повиши експозицията на дазабувир и трябва да се използва с повишено внимание.
ОПИОИДИ						
Метадон 20-120 mg веднъж дневно ⁸	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ R-метадон	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Не е необходимо коригиране на дозата на метадон и дазабувир+омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ S-метадон	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ омбитасвир/паритапревир и дазабувир (основано на сравнения на кръстосани проучвания)				
бупренорфин/налоксон 4-24 mg/1-6 mg веднъж дневно ⁸ Механизъм: инхибиране на CYP3A4 от ритонавир и инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ бупренорфин	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Не е необходимо коригиране на дозата на бупренорфин/налоксон и дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↑ норбупренорфин	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	
		↑ налоксон	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Неприложимо	
		↔ омбитасвир/паритапревир и дазабувир (основано на сравнения на кръстосани проучвания)				
МУСКУЛНИ РЕЛАКСАНТИ						

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Каризопродол 250 mg единична доза Механизъм: индукция на CYP2C19 от ритонавир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ Каризопродол	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на каризопродол; увеличете дозата при клинични показания.
		↔ дазабувир	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ паритапревир	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Циклобензаприн 5 mg единична доза Механизъм: намаляване вероятно поради индукция на CYP1A2 от ритонавир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ циклобензаприн	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на циклобензаприн; увеличете дозата при клинични показания.
		↔ дазабувир	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ паритапревир	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ						
Парацетамол (даван като фиксирана доза хидрокодон/парацетамол) 300 mg единична доза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ Парацетамол	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на парацетамол при приложение с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ омбитасвир	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ паритапревир	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Хидрокодон (даван като фиксирана доза хидрокодон/парацетамол) 5 mg единична доза Механизъм: инхибиране на	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ хидрокодон	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Неприложимо	Трябва да се има предвид намаляване на дозата хидрокодон с 50% и/или клинично наблюдение при приложение с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		Промените при дазабувир, омбитасвир и паритапревир са същите, както при парацетамол по-горе.				

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
СУРЗА4 от ритонавир						
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА						
Омепразол 40 mg веднъж дневно Механизъм: индуциране на CYP2C19 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ омепразол	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Неприложимо	Ако е клинично показано, използвайте по-високи дози омепразол. Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ омбитасвир	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ паритапревир	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Езомепразол Ланзопразол Механизъм: индуциране на CYP2C19 от ритонавир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ езомепразол, ланзопразол				Ако е клинично показано, може да са необходими по-високи дози езомепразол/ланзопразол
СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ						
Золпидем 5 mg единична доза	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ золпидем	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата золпидем. Не е необходимо коригиране на дозата на дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ омбитасвир	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ паритапревир	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Диазепам 2 mg единична доза Механизъм: индукция на CYP2C19 от ритонавир	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ диазепам	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на диазепам; увеличете дозата при клинични показания.
		↓ нордизепам	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Неприложимо	
		↔ дазабувир	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ паритапревир	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Алпразолам	дазабувир + омбитасвир	↑ алпразолам	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Неприложимо	Препоръчва се клинично мониториране на
		↔ дазабувир	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
0,5 mg единична доза Механизъм: инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	р/паритапревир/ритонавир	↔ омбитасвир	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	пациентите. Трябва да се предвиди понижаване на дозата на алпразолам въз основа на клиничния отговор.
		↔ паритапревир	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	Не е необходимо коригиране на дозата дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

ТИРОИДНИ ХОРМОНИ

Левотироксин Механизъм: инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир.	дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ левотироксин				Клинично проследяване и коригиране на дозата може да е необходимо за левотироксин.
---	--	---	--	--	--	--

1. Лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно (прилаган вечер) също е прилаган с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Ефектът върху C_{max} и AUC на директно действащите антивирусни средства (ДАС) и лопинавир е подобен на този, наблюдаван при прилагане на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
2. Рилпивирин също е прилаган в проучването вечер с храна и 4 часа след вечеря с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Ефектът върху експозицията на рилпивирин е подобен на този, наблюдаван при прилагане на рилпивирин сутрин с храна с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
3. Циклоспорин 100 mg, прилаган самостоятелно и 30 mg, прилаган с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Коригираните съотношения на дозата на циклоспорин са показани за взаимодействие с дазабувир + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир.
4. C₁₂: = концентрация 12 часа след единична доза еверолимус.
5. Сиролимус 2 mg е прилаган самостоятелно, 0,5 mg се прилага с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Дозово нормализирани съотношения на сиरोлимус са показани за взаимодействие с омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дазабувир.
6. C₂₄: = концентрация 24 часа след единична доза от циклоспорин, такролимус или сиरोлимус.
7. Такролимус 2 mg е прилаган самостоятелно или в комбинация с дазабувир + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир. Коригираните съотношения на дозата на такролимус са показани за взаимодействие с дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
8. Параметри, нормализирани спрямо дозата, съобщени за метадон, бупренорфин и налоксон. Бележка: Дозите, използвани за дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир са били: омбитасвир 25 mg, паритапревир 150 mg, ритонавир 100 mg, веднъж дневно и дазабувир 400 mg два пъти дневно или 250 mg два пъти дневно. Експозициите на дазабувир постигнати с лекарствената форма от 400 mg и с таблетки от 250 mg са подобни. Дазабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир е прилаган като многократни дози във всичките проучвания на лекарствените взаимодействия, освен при проучванията на лекарствените взаимодействия с карбамазепин, гемфиброзил, кетоконазол и сулфаметоксазол/триметоприм.						

Педиатрична популация

Проучванията за лекарствените взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Трябва да се предприемат изключителни мерки, за да се избегне бременност при пациенти-жени и партньорките на пациенти-мъже, когато дазабувир се прилага с рибавирин. Установени са значими тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове с експозиция на рибавирин; поради това рибавирин е противопоказан при бременни жени и при техните партньори. За допълнителна информация направете справка с кратката характеристика на продукта рибавирин.

Пациенти жени: Жените с детероден потенциал не трябва да приемат рибавирин, освен ако не използват ефективни форми на контрацепция по време на лечението и за период от 4 месеца след приключването му.

Пациенти мъже и техните партньорки: И пациентите мъже, и техните партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективни форми на контрацепция по време на лечението с рибавирин и за период от 7 месеца след приключването му.

Етинилестрадиол е противопоказан в комбинация с дазабувир (вж. точка 4.3). Вижте допълнителната информация за специфични хормонални контрацептиви в точки 4.3 и 4.4.

Бременност

Данните от употребата на дазабувир при бременни жени са много ограничени. Проучванията при животни не показват вреден директен или индиректен ефект по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на дазабувир по време на бременност.

Ако рибавирин се прилага едновременно с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, валидни са противопоказанията при употреба на рибавирин по време на бременност (вж. също кратката характеристика на продукта рибавирин).

Кърмене

Не е известно дали дазабувир и метаболитите му се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на дазабувир и метаболитите му в млякото (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с дазабувир като се има предвид значението на терапията за майката, поради възможността за нежелани реакции към лекарствения продукт при кърмачета на естествено хранене. Пациентите, приемащи рибавирин, трябва да направят справка и с кратката характеристика на продукта рибавирин.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на дазабувир върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вреден ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дазабувир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има случаи на умора по време на лечение с дазабувир в комбинация с омбитасвир/ паритапревир /ритонавир и рибавирин (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При лицата, приемащи дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин, най-често съобщаваните нежелани реакции (повече от 20% от участниците) са умора и гадене. Процентът на лицата, които са прекратили окончателно лечението поради нежелани реакции е бил 0,2% (5/2 044), а при 4,8% (99/2 044) от лицата дозата на рибавирин е намалена, поради нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Обобщението на безопасността се основава на сборни данни от клинични изпитвания фаза 2 и 3 при лица, които са получили дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин. Повечето от нежеланите реакции, представени в Таблица 3, са с тежест от степен 1 в схемите на лечение, съдържащи дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3. Нежелани реакции, установени при прием на дазабувир в комбинация с омбитасвир/ паритапревир /ритонавир или омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин

Честота	Дазабувир и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир + рибавирин* N = 2044	Дазабувир и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир N = 588
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Чести	Анемия	
<i>Нарушения на имунната система</i>		
С неизвестна честота	Анафилактични реакции	Анафилактични реакции
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		
Нечести	Дехидратация	
<i>Психични нарушения</i>		
Много чести	Безсъние	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
Много чести	Гадене, Диария	
Чести	Повръщане	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		
С неизвестна честота	Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност	Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
Много чести	Пруритус	
Чести		Пруритус
Редки	Ангиедем	Ангиедем
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане</i>		
Много чести	Астения Умора	

*Получените данни включват всички лица, инфектирани с генотип 1 във фази 2 и 3 на изпитванията, включително лица с цироза. Бележка: за отклонения в лабораторните изследвания направете справка с Таблица 4.

Описание на избрани нежелани реакции

Съществува повишена честота на индиректна хипербилирубинемия при участници с компенсирана цироза в сравнение с участници без цироза, когато рибавирин е част от схемата на лечение.

Отклонения в лабораторните изследвания

Промените в избрани лабораторни параметри са описани в Таблица 4. Представени са успоредно, за да се опрости представянето; не трябва да се прави директно сравнение между изпитвания с различен дизайн.

Таблица 4. Избрани отклонения в лабораторните изследвания, появили се по време на лечението

Лабораторни параметри	SAPPHIRE I и II	PEARL II, III, и IV	TURQUOISE II (лица с цирроза)
	Дазабувир и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир+ рибавирин 12 седмици N = 770 n (%)	Дазабувир и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир 12 седмици N = 509 n (%)	Дазабувир и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир+ рибавирин 12 или 24 седмици N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (степен 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (степен 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Хемоглобин			
<100-80 g/l (степен 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (степен 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (степен 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Общ билирубин			
>3-10 × ULN (степен 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (степен 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: горна граница на нормата			

Повишения на серумната ALT

В един сборен анализ на клиничните изпитвания с дазабувир и омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир със и без рибавирин, след започване на лечението, при 1% от участниците серумните нива на ALT са над 5 пъти по-високи от горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN). Тъй като честотата на това повишение е 26% сред жените, приемащи съпътстващо етиниленестрадиол-съдържащо лекарство, такива лекарствени продукти са противопоказани за прилагане с дазабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир. Не е наблюдавано увеличение на честотата на повишение на ALT при другите видове системни естрогени, които обикновено се използват при хормонално-заместителна терапия (напр. естрадиол и конюгирани естрогени). Типично, повишението на ALT е безсимптомно и обикновено настъпва през първите 4 седмици на лечение (средно време 20 дни, граници 8-57 дни) като в повечето случаи отзвучава при продължаване на терапията. Двама пациенти са прекратили приема на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир поради повишение на ALT, единият от които е бил на етиниленестрадиол. Тримата пациенти са прекъснали приема на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за период от един до седем дни, включително пациент на етиниленестрадиол. Повечето от тези повишения на ALT са преходни и се оценяват като свързани с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Повишението на ALT обикновено не е свързано с повишение на билирубина. Цирозата не е рисков фактор за повишена ALT (вж. точка 4.4).

Повишаване на серумния билирубин

Преходни повишавания на серумния билирубин (предимно индиректния) са наблюдавани при лица, получаващи дазабувир и омбитасвир/ паритапревир /ритонавирс рибавирин, което е свързано с инхибирането на транспортерите на билирубин OATP1B1/1B3 от паритапревир и индуцираната от рибавирин хемолиза. Повишението на билирубин настъпва след започване на лечението, достига максимум при седмица 1 и обикновено отзвучава в процеса на лечението.

Повишението на билирубин не се асоциира с повишаване на аминотрансферазата. Честотата на повишаване на индиректния билирубин е по-ниска при лицата, които не получават рибавирин.

Реципиенти с чернодробна трансплантация

Общият профил на безопасност при реципиентите с чернодробна трансплантация, инфектирани с HCV, на които е прилаган дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин (в допълнение към тяхното имуносупресорно лекарство), е подобен на този при лицата, лекувани с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин в клиничните изпитвания фаза 3, въпреки че някои нежелани реакции са с по-голяма честота. 10 лица (29,4%) след изходно ниво имат най-малко една стойност на хемоглобина под 10 g/dL. При 10 от 34 лица (29,4%) дозата рибавирин е променена поради понижаване на хемоглобина, а при 2,9% (1/34) прилагане на рибавирин е прекъснато. Промяната в дозата рибавирин не повлиява честотата на SVR. При 5 лица е имало нужда от еритропоедин, като всички те са започнали рибавирин с начална доза от 1 000 до 1 200 mg дневно. Никой от участниците не е получил кръвопреливане.

Пациенти с HIV/HCV коинфекция

Общият профил на безопасност при лицата, инфектирани едновременно с HCV/HIV-1, е подобен на този, наблюдаван при лица, инфектирани само с HCV. Преходно повишение на общия билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (предимно индиректния) настъпва при 17 (27,0%) лица; 15 от тези лица са получавали атазанавир. Нито едно от лицата с хипербилирубинемия не е имало съпътстващо повишение на аминотрансферазите.

GT1-инфектирани пациенти със или без цироза с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (ESRD)

Дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин са оценени при 68 пациенти с с генотип 1 инфекция със или без цироза, които имат тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (ESRD) (вж.точка 5.1). Общият профил на безопасност при пациенти с тежко бъбречно увреждане е сходен с този, наблюдаван при предишни проучвания фаза 3 при участници без тежко бъбречно увреждане, с изключение на това, че по-голяма част от пациентите са имали нужда от интервенция поради свързано с рибавирин намаляване на серумния хемоглобин. Средното изходно ниво на хемоглобина е 12,1 g/dl, а средният спад на хемоглобина в края на лечението за пациенти, приемащи RBV, е 1,2 g/dl. Тридесет и девет от 50-те пациенти, които са получавали рибавирин, са се нуждаели от прекъсване на приема на рибавирин, а 11 от тези пациенти са били лекувани също и с еритропоедин. Четирима пациенти са имали ниво на хемоглобин <8 g/dl. При двама пациенти е извършено кръвопреливане. Анемия като нежелана реакция не е наблюдавана при 18-те инфектирани с GT1b пациенти, които не са получавали рибавирин. Омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир е оценен също и без рибавирин при 18 пациенти, инфектирани с GT1a и GT4; не са наблюдавани нежелани събития на анемия при тези пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността на дазабувир при деца и юноши на възраст < 18 години все още не е установена. Липсват данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Най-високата документирана единична доза дазабувир, приложена на здрави доброволци, е 2 g. Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с проучваното лекарство или клинично значими лабораторни отклонения. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за всякакви признаци и симптоми на нежелани реакции или ефекти и веднага да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение; директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AP09

Механизъм на действие

Дазабувир е нуклеозиден инхибитор на HCV РНК-зависимата РНК полимераза, кодиран от гена NS5B, който е жизненоважен за репликацията на вирусния геном.

Едновременното прилагане на дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир комбинира три директно действащи антивирусни лекарствени продукти с различни механизми на действие и неприпокриващи се профили на резистентност към таргетния HCV на различни етапи на жизнения цикъл на вируса. Направете справка с кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир за неговите фармакологични свойства.

Активност в клетъчни култури и биохимични проучвания

EC₅₀ на дазабувир срещу генотип 1a-H77 и 1b-Con1 щамове в изследвани клетъчни култури на HCV репликон е бил съответно 7,7 и 1,8 nM. Репликоновата активност на дазабувир отслабва 12 до 13 пъти при наличие на 40% човешка плазма. Средната EC₅₀ на дазабувир срещу репликони, съдържащи NS5B от панел на нелекувани досега генотип 1a и 1b изолати в изследване на клетъчни култури от HCV репликон е била съответно 0,77 nM (от 0,4 до 2,1 nM; n=11) и 0,46 nM (от 0,2 до 2 nM; n=10). При биохимични изследвания дазабувир инхибира панел от полимерази на генотипи 1a и 1b със средна IC₅₀ стойност 4,2 nM (от 2,2 до 10,7 nM; n=7).

Метаболитът М1 на дазабувир има стойности на EC₅₀ от 39 и 8 nM съответно срещу генотип 1a-H77 и 1b-Con1 щамове при изследване на клетъчни култури от HCV репликон, а активността на метаболита М1 отслабва 3 до 4 пъти при наличие на 40% човешка плазма. В биохимични изследвания дазабувир има намалена активност срещу NS5B полимерази от HCV генотип 2a, 2b, 3a и 4a (стойностите на IC₅₀ варират от 900 nM до >20 μM).

Резистентност

В клетъчна култура

Резистентността към дазабувир, обусловена от вариантите в NS5B, селектирани в клетъчни култури, или установени във фаза 2b и 3 клинични изпитвания са фенотипно характеризирани в съответните репликони на генотип 1a или 1b.

При генотип 1a, субституциите C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R и Y561H в HCV NS5B намаляват чувствителността към дазабувир. В реплика на генотип 1a, активността на дазабувир намалява съответно 21 до 32 пъти от M414T, S556G или Y561H субституциите; 152 до 261 пъти от A553T, G554S или S556R субституциите и 1472 и 975 пъти от C316Y и Y448H субституциите. G558R и D559G/N са наблюдавани като новопоявили се субституции, но активността на дазабувир срещу тези варианти не може да бъде установена поради слаб репликационен капацитет. В генотип 1b субституциите C316N, C316Y, M414T, Y448H и S556G в HCV NS5B редуцират възприемчивостта към дазабувир. Активността на дазабувир е редуцирана съответно 5 и 11 пъти от C316N и S556G, 46 пъти от M414T или Y448H и 1569 пъти от C316Y субституциите в генотип 1b реплика. Дазабувир запазва пълната си активност срещу репликаните, съдържащи субституции S282T в нуклеозид-свързващото място, M423T в мястото на долния палец и P495A/S, P496S или V499A в мястото на горния палец.

Ефект на HCV субституции/полиморфизъм на изходно ниво върху терапевтичния отговор

Проведен е сборен анализ на участниците генотип 1 HCV инфекция, които са лекувани с дазабувир, омбитасвир и паритапревир със или без рибавирин в клинични изпитвания фаза 2b и 3, за изследване на връзката между NS3/4A, NS5A или NS5B субституции/полиморфизми и изхода от лечение при тези препоръчани схеми на лечение.

В повече от 500 проби генотип 1a на изходно ниво в този анализ, най-често срещаните, свързани с резистентност варианти, са били M28V (7,4%) в NS5A и S556G (2,9%) в NS5B. Q80K, въпреки че преобладаващия полиморфизъм в NS3 (41,2% от пробите), дава минимална резистентност към паритапревир. Свързаните с резистентност варианти в аминокиселинни позиции R155 и D168 в NS3 са наблюдавани рядко (по-малко от 1%) на изходно ниво. В повече от 200 проби генотипа 1b на изходно ниво в този анализ, най-често наблюдаваните, свързани с резистентност варианти са били Y93H (7,5%) в NS5A и C316N (17,0%) и S556G (15%) в NS5B. Имайки предвид ниската честота на вирусологичен неуспех, наблюдавана при препоръчителните схеми на лечение за инфектирани с HCV генотипи 1a- и 1b лица, наличието на варианти на изходно ниво изглежда има малко влияние върху прогнозата за постигане на SVR.

В клинични проучвания

От 2 510 инфектирани с HCV генотип 1 участници, лекувани със схеми, съдържащи дазабувир, омбитасвир и паритапревир, със или без рибавирин (в продължение на 8, 12 или 24 седмици) в клинични изпитвания фаза 2b и 3, общо 74 участници (3%) имат вирусологичен неуспех (предимно рецидив след лечението). Новопоявилите се варианти по време на лечението и тяхната честота в популациите с вирусологичен неуспех са показани в Таблица 5. При 67 инфектирани участници с генотип 1a, NS3 варианти са наблюдавани в 50 случая, NS5A варианти — в 46 случая, NS5B варианти — в 37 случая, а новопоявили се варианти във всички 3 таргета на лекарствата има при 30 участници. При 7 инфектирани с HCV генотип 1b участници са наблюдавани новопоявили се варианти по време на лечението, при 4 участници в NS3, при 2 участници в NS5A и при 1 участник едновременно в NS3 и NS5A.

Никой от участниците, инфектирани с генотип 1b, не е имал варианти, възникващи по време на лечението, във всички 3 таргета на лекарствата.

Таблица 5. Аминокиселинни субституции, възникнали по време на лечението, в сборния анализ на схеми на лечение с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без RBV в клинични изпитвания фаза 2b и фаза 3 (N=2510)

Таргет	Новопоявили се аминокиселинни субституции ^a	Генотип 1a N=67 ^b % (n)	Генотип 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 ^c	9 (6)	--
	Q30R ^c	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%	--

a. Наблюдавани при поне 2 участници от един и същ субтип.

b. N=66 за NS5B.

c. Субституциите са наблюдавани в комбинация с други новопоявили се субституции в NS3 на позиция R155 или D168.

d. Наблюдавани в комбинация при участници, инфектирани с генотип 1b.

e. Наблюдавани в комбинация при 6% (4/67) от участниците.

Забележка: следните варианти са селектирани в клетъчни култури, но не са новопоявили се: NS3 варианти A156T при генотип 1a и R155Q и D168H при генотип 1b; NS5A варианти Y93C/H в генотип 1a и L31F/V или Y93H в комбинация с L28M, L31F/V или P58S в генотип 1b; и NS5B варианти Y448H в генотип 1a и M414T и Y448H в генотип 1b.

Персистиране на субституциите, свързани с резистентност

Персистирането на аминокиселинните субституции, свързани с резистентност към дазабувир, омбитасвир и паритапревир, съответно в NS5B, NS5A и NS3, е изследвано при участници, инфектирани с генотип 1a в изпитвания фаза 2b. Свързаните с дазабувир новопоявили се варианти M414T, G554S, S556G, G558R или D559G/N в NS5B са наблюдавани при 34 участници. Свързаните с омбитасвир новопоявили се варианти M28T, M28V или Q30R в NS5A са наблюдавани при 32 участници. Свързаните с паритапревир новопоявили се варианти V36A/M, R155K или D168V са наблюдавани в NS3 при 47 участници.

NS3 вариантите V36A/M и R155K, и NS5B варианти M414T и S556G, остават откриваеми през седмица 48 след лечението, докато NS3 варианти D168V и всички други NS5B варианти не се наблюдават през седмица 48 след лечението. Всички новопоявили се варианти в NS5A остават откриваеми през седмица 48 след лечението. Поради високата честота на SVR при генотип 1b, не може да се установи тенденция за наличие на новопоявили се варианти при този генотип.

Липсата на откриване на вируси, съдържащи субституции, свързани с резистентност, не означава, че резистентните вируси повече не присъстват в клинично значими нива.

Дългосрочното клинично въздействие на вирусите, съдържащи новопоявили се или

присъстващи резистентни субституции на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, върху бъдещото лечение, не е известно.

Кръстосана резистентност

Очаква се кръстосана резистентност между класовете инхибитори на NS5A, NS3/4A протеазните инхибитори и нуклеозидните NS5B инхибитори. Въздействието от предишния опит в лечението с дазабувир, омбитасвир или паритапревир върху ефикасността на други NS5A инхибитори, NS3/4A протеазни инхибитори или NS5B инхибитори, не е проучвано.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на дазабувир в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир със и без рибавирин, е оценена в осем клинични изпитвания фаза 3, включително две изпитвания само при участници с компенсирана цирроза (Child-Pugh A), при повече от 2 360 участници с генотип 1 хронична хепатит С инфекция, както е обобщено в Таблица 6.

Таблица 6. Глобални мултицентрови изпитвания. фаза 3, проведени с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин (RBV).

Изпитване	Брой лекувани участници	HCV генотип (GT)	Обобщен дизайн на проучването
Нелекувани досега, без цирроза			
SAPPHIRE I	631	GT1	Рамо А: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: плацебо
PEARL III	419	GT1b	Рамо А: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
PEARL IV	305	GT1a	Рамо А: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
GARNET (открито)	166	GT1b	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (8 седмици)
Лекувани преди с пегинтерферон+рибавирин, без цирроза			
SAPPHIRE II	394	GT1	Рамо А: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: плацебо
PEARL II (открито)	179	GT1b	Рамо А: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
Нелекувани и лекувани преди с пегинтерферон+рибавирин, с компенсирана цирроза			
TURQUOISE II (открито)	380	GT1	Рамо А: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV (12 седмици) Рамо В: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV (24 седмици)
TURQUOISE III (открито)	60	GT1b	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритона

Във всички осем изпитвания, дозата дазабувир е била 250 mg два пъти дневно, а дозата на омбитасвир/паритапревир/ритонавир е била 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно. За всички участници, получавали рибавирин, дозата рибавирин е била 1000 mg дневно за участници с тегло по-малко от 75 kg или 1200 mg дневно за участници с тегло по-голямо или равно на 75 kg.

Трайният вирусологичен отговор (Sustained virologic response, SVR) е бил първичната крайна точка, за определяне честотата на излекуване на HCV, в проучванията фаза 3, и е дефиниран като количествено неопределима или неоткриваема HCV РНК, 12 седмици след края на лечението (SVR12). Продължителността на лечението е фиксирана за всяко изпитване и не се ръководи от нивата на HCV РНК на участниците (алгоритъм, който не се влияе от отговора). Плазмените стойности на HCV РНК по време на изпитването са измервани посредством COBAS TaqMan HCV тест (версия 2.0), за използване с High Pure System. (освен GARNET, при което се използва COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV тест, v2.0). Тестът с High Pure System има долна граница на количествено определение (lower limit of quantification, LLOQ) от 25 IU на ml, а тестът с AmpliPrep има LLOQ от 15 IU на ml.

Клинични изпитвания при нелекувани досега възрастни

SAPPHIRE-I – участници с генотип 1, нелекувани досега, без цироза

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано
Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин съобразно теглото за 12 седмици

Лекуваните участници (N=631) са на възраст с медиана 52 години (диапазон: 18 до 70); 54,5% мъже; 5,4% от черната раса; 15,2% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 79,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 15,4% са имали портална фиброза (F2) и 8,7% са имали мостова фиброза (F3); 67,7% са имали HCV генотип 1a инфекция; 32,3% са имали HCV генотип 1b инфекция.

Таблица 7. SVR12 за генотип 1-инфектирани, нелекувани досега участници в SAPPHIRE-I

Резултат от лечението	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV генотип 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV генотип 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Резултат за пациенти без SVR12			
ВН по време на лечението ^a	1/473	0,2	
Рецидив	7/463	1,5	
Друго ^b	9/473	1,9	

а. Потвърдена HCV ≥ 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечението, потвърдено 1 log₁₀ IU/ml повишение на HCV РНК от най-ниската точка, или персистираща HCV РНК ≥ 25 IU/ml при поне 6 седмично лечение.

б. Друго включва ранно спиране на лекарството, което не се дължи на вирусологичен неуспех и липсващи HCV РНК стойности в прозореца на SVR12.

Няма участници с HCV генотип 1b инфекция, претърпели неуспех на лечението и един участник с HCV генотип 1b инфекция е получил рецидив.

PEARL-III – участници с генотип 1b, нелекувани досега, без цироза

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, контролирано по схема на лечение
Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирин или с рибавирин, съобразно теглото, за 12 седмици

Лекуваните участници (N=419) са на възраст с медиана 50 години (диапазон: 19 до 70); 45,8% мъже; 4,8% чернокожи; 9,3% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 73,3% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 20,3% са имали портална фиброза (F2) и 10,0% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 8. SVR12 за генотип 1b-инфектирани, нелекувани досега участници в PEARL III

Резултат от лечението	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 седмици					
	с RBV			без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Резултат за пациенти без SVR12						
ВН по време на лечението	1/210	0,5		0/209	0	
Рецидив	0/210	0		0/209	0	
Друго	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – участници с генотип 1a, нелекувани досега, без цироза

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, контролирано по схема на лечение
Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирин или с рибавирин, съобразно теглото, за 12 седмици

Лекуваните участници (N=305) са на възраст с медиана 54 години (диапазон: 19 до 70); 65,2% мъже; 11,8% чернокожи; 20,7% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 86,6% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 18,4% са имали портална фиброза (F2) и 17,7% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 9. SVR12 за генотип 1a-инфектирани, нелекувани досега участници в PEARL IV

Резултат от лечението	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 седмици					
	с RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Резултат за пациенти без SVR12						
ВН по време на лечението	1/100	1,0		6/205	2,9	
Рецидив	1/98	1,0		10/194	5,2	
Друго	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – участници с генотип 1b, нелекувани досега, без цироза.

Дизайн: открито, с едно рамо, глобално многоцентрово

Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 8 седмици

Лекуваните участници (N=166) са на възраст с медиана 53 години (диапазон: 22 до 82); 56,6% са жени; 3,0% са азиатци; 0,6% са чернокожи; 7,2% са имали изходни нива на HCV РНК поне 6 000 000 IU на ml; 9% са имали напреднала фиброза (F3) и 98,2% са били инфектирани с HCV генотип 1b (един участник е имал инфекция с генотип 1a, 1d и 6).

Таблица 10. SVR12 за инфектирани с генотип 1b нелекувани досега участници без цирроза

	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 8 седмици 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

a. Изчислено чрез нормалното приближение на биномно разпределение

b. 1 пациент е прекратил участието си поради неспазване на лечението

c. Рецидив при 2/15 пациенти (потвърдена HCV РНК ≥ 15 IU/ml след лечението преди или по време на SVR12 прозореца при участници с HCV РНК < 15 IU/ml при последното наблюдение при поне 51-дневно лечение).

Клинични изпитвания при възрастни вече лекувани с пегинтерферон+рибавирин

SAPPHERE-II – участници с генотип 1, вече лекувани с pegIFN+RBV, без цирроза

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано

Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин, съобразно теглото, за 12 седмици

Лекуваните участници (N=394) са на възраст с медиана 54 години (диапазон: 19 до 71); 49,0% са без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 21,8% са били с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; и 29,2% са с предходен рецидив към pegIFN/RBV; 57,6% мъже; 8,1% чернокожи; 20,6% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 87,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 17,8% са имали портална фиброза (F2) и 14,5% са имали мостова фиброза (F3); 58,4% имали HCV генотип 1a инфекция; 41,4% са имали HCV генотип 1b инфекция.

Таблица 11. SVR12 за инфектирани с генотип 1, лекувани преди участници с пегинтерферон+рибавирин в SAPPHERE-II

Резултат от лечението	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV генотип 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Без отговор към предходен pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
С частичен отговор към предходен pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
С рецидив при предходен pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV генотип 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Без отговор към pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0

Резултат от лечението	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
С частичен отговор към предходен pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
С рецидив при предходен pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Резултат за участници без SVR12			
ВН по време на лечението	0/297	0	
Рецидив	7/293	2,4	
Друго	4/297	1,3	

При нито един от участниците с HCV инфекция генотип 1b, лекувани преди, не се е наблюдавал вирусологичен неуспех, като само при двама участници се появява рецидив.

PEARL-II – участници с генотип 1b, вече лекувани с pegIFN+RBV, без цироза

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито, контролирано по схема на лечение
 Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирин или с рибавирин, съобразно теглото, за 12 седмици

Лекуваните участници (N=179) са на възраст с медиана 57 години (диапазон: 26 до 70); 35,2% са без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 28,5% са били с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; и 36,3% са с рецидив при предходен pegIFN/RBV; 54,2% мъже; 3,9% чернокожи; 12,8% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 87,7% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 17,9% са имали портална фиброза (F2) и 14,0% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 12. SVR12 за инфектирани с генотип 1b, лекувани преди с пегинтерферон+рибавирин участници в PEARL II

Резултат от лечението	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 седмици					
	С RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Без отговор към предходен pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
С частичен отговор към предходен pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
С рецидив при предходен pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Резултат за участници без SVR12						
ВН по време на лечението	0/88	0		0/91	0	
Рецидив	0/88	0		0/91	0	
Друго	2/88	2,3		0/91	0	

Клинични изпитвания при участници с компенсирана цироза

TURQUOISE-II – участници с компенсирана цироза, нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито
 Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин, съобразно теглото, за 12 или 24 седмици

Лекуваните участници (N=380) са на възраст с медиана 58 години (диапазон: 21 до 71); 42,1% не са лекувани преди; 36,1% са без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 8,2% са били с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV, 13,7% са с предходен рецидив към pegIFN/RBV; 70,3% мъже; 3,2% чернокожи; 14,7% са имали брой на тромбоцитите по-малък от $90 \times 10^9/l$; 49,7% са имали албумин под 40 g/l; 86,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 24,7% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 68,7% са били с генотип 1a HCV инфекция, 31,3% са били с генотип 1b HCV инфекция.

Таблица 13. SVR12 за генотип 1-инфектирани участници с компенсирана цирроза, нелекувани или лекувани преди с pegIFN/RBV

Резултат от лечението	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV					
	12 седмици			24 седмици		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Общ SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV генотип 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Нелекувани преди	59/64	92,2		53/56	94,6	
Без отговор към предходен pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
С частичен отговор към предходен pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
С рецидив към предходен pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV генотип 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Нелекувани преди	22/22	100		18/18	100	
Без отговор към предходен pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
С частичен отговор към предходен pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
С рецидив към предходен pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Резултат за участници без SVR12						
ВН по време на лечението	1/208	0,5		3/172	1,7	
Рецидив	12/203	5,9		1/164	0,6	
Друго	4/208	1,9		2/172	1,2	

- а. 97,5% доверителен интервал е използван за първичните крайни точки за ефикасност (обща честота на SVR12); 95% доверителен интервал е използван за допълнителни крайни точки за ефикасност (честота на SVR12 при участници, съответно инфектирани с HCV генотип 1a и 1b).

Честотата на рецидив при GT1a пациенти с цирроза, спрямо изходните нива на лабораторни показатели, е представена в таблица 14.

Таблица 14. TURQUOISE-II: Честота на рецидив при пациенти с инфекция с генотип 1a и компенсирана цирроза след 12 или 24 седмици лечение спрямо изходните нива на лабораторните показатели

	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир с RBV 12-седмично рамо	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир без RBV 24-седмично рамо
Брой отговорили пациенти в края на лечението	135	113
АФП* < 20 ng/ml, тромбоцити $\geq 90 \times 10^9/L$ И албумин ≥ 35 g/l преди лечението		
Да (за трите параметъра, изброени по-горе)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Не (за нито един параметър, изброен по- горе)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*АФП= серумен алфа-фетопротейн		

При участници с благоприятни изходни нива и на трите лабораторни показателя (АФП <20 ng/mL, тромбоцити $\geq 90 \times 10^9/l$ и албумин ≥ 35 g/l), честотата на рецидив е сходна при тези, лекувани в продължение на 12 или 24 седмици.

TURQUOISE-III – участници с компенсирана цирроза, нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV

Дизайн: глобално многоцентрово, открито

Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирин за 12 седмици

60 пациенти са рандомизирани и лекувани, и 60/60 (100%) са постигнали SVR12. Основните характеристики са показани по-долу.

Таблица 15. Основни демографски характеристики в TURQUOISE-III

Характеристики	N = 60
Възраст, медиана (диапазон) години	60,5 (26-78)
Мъжки пол, n (%)	37 (61)
Преди лечение за HCV:	
Нелекувани досега, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Изходно ниво на албумин, медиана g/l	40.0
<35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Изходно ниво на броя на тромбоцитите, медиана ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Сборен анализ на клиничните изпитвания

Продължителност на отговора

Общо 660 участници, в клинични изпитвания фази 2 и 3, са имали резултати за HCV РНК за двата момента на отчитане SVR12 и SVR24. Сред тези участници, предвижданата положителна стойност при SVR12 за SVR24 е била 99,8%.

Сборен анализ за ефикасност

В клинични проучвания фаза 3, 1 075 участници (включително 181 с компенсирана цирроза) са получили препоръчителната схема на лечение (вж. точка 4.2). В Таблица 16 е показана честотата на SVR за тези участници.

При участниците, получавали препоръчаната схема, 97% са постигнали SVR като цяло (сред тях 181 участници с компенсирана цирроза са постигнали 97% SVR), докато 0,5% са получили вирусологичен пробив и 1,2% са получили рецидив след лечението.

Таблица 16. Честота на SVR12 за препоръчителните схеми на лечение по популация пациенти

Продължителност на лечението	HCV Генотип 1b дазабавир и омбитасвир/паритапревир/ритона вир		HCV Генотип 1a дазабавир и омбитасвир/паритапревир/ритонав ир с RBV	
	Без цирроза	С компенсирана цирроза	Без цирроза	С компенсирана цирроза
	12 седмици	12 седмици	12 седмици	24 седмици
Нелекувани преди	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Лекувани преди с pegIFN+RBV	100% (91/91)	100% (3/3)	96% (166/173)	95% (62/65)
Предходен рецидив	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Предходен частичен отговор	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Липса на предходен отговор	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Друго неуспешно лечение с pegIFN/RBV		100% (18/18) ⁺	0	0
ОБЩО	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

⁺ Друго неуспешно лечение с pegIFN/RBV включва недостатъчно документирана липса на отговор, рецидив/пробив или друго неуспешно лечение с pegIFN.

Въздействие на коригирането на дозата рибавирин върху вероятността на SVR

В клинични проучвания фаза 3, 91,5% от участниците не са имали нужда от коригиране на дозата рибавирин, по време на лечението. При 8,5% от участниците, които са имали нужда от коригиране на дозата рибавирин по време на лечението, честотата на SVR (98,5%) е била сравнима с тази на участниците, които са запазили началната доза рибавирин по време на лечението.

TURQUOISE-I: нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV, с HCV GT1 или GT4/HIV-1 коинфекция, без цироза или с компенсирана цироза

Дизайн: рандомизирано, глобално, многоцентрово, открито
Лечение: омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир, прилаган едновременно със или без рибавирин съобразно теглото, за 12 или 24 седмици

Вижте точка 4.2 за препоръките за дозиране при участници, инфектирани едновременно с HCV/HIV-1. Участниците са на стабилна HIV-1 антиретровирусна терапия (ART) със схема на лечение, включваща атазанавир, усилен с ритонавир или ралтегравир, долутегравир (само част 2) или дарунавир (само част 1b и част 2 GT4) прилагани едновременно с основна терапия от тенофовир плюс емтрицитабин или ламивудин. Част 1 от проучването е пилотна кохорта от фаза 2, състояща се от 2 части: част 1a (63 участници) и част 1b (22 участници). Част 2 е кохорта от фаза 3, обхващаща 233 участници.

В част 1a всички участници приемат дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин за 12 или 24 седмици. Лекуваните участници (N = 63) са на възраст с медиана 51 години (диапазон: 31 до 69); 24% са чернокожи; 19% имат компенсирана цироза; 67% не са лекувани дотогава; при 33% предишното лечение с pegIFN/RBV е неуспешно; 89% имат инфекция с HCV генотип 1a.

В част 1b всички участници приемат дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин за 12 седмици. Лекуваните участници (N = 22) са на възраст с медиана 54 години (диапазон: 34 до 68); 41% са чернокожи; 14% имат компенсирана цироза; 86% не са лекувани преди това срещу HCV; 14% имат неуспешно предишно лечение с pegIFN/RBV; 68% имат инфекция с HCV генотип 1a.

В част 2 участниците с HCV GT1 приемат дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин за 12 или 24 седмици. Участниците с HCV GT4 приемат омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин за 12 или 24 седмици. Лекуваните участници (N = 233) имат медиана на възрастта 49 години (диапазон: 26 до 69); 10% са чернокожи; 12% имат компенсирана цироза; 66% не са лекувани преди това; 32% имат неуспешно предишно лечение с pegIFN/RBV; 2% имат неуспешно предишно лечение със софосбувир.

Таблица 17 показва анализ на първичната ефикасност на SVR12, извършен при участници с коинфекция HCV GT1/HIV-1, приемали препоръчителната схема в част 2 от проучването TURQUOISE-I.

Таблица 17. Първична оценка на SVR12 за част 2 при участници с HCV GT1/HIV-1 коинфекция в TURQUOISE-I

Крайна точка	дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин за 12 или 24 седмици N = 200 ^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6, 98,6]
Резултат при лица, непостигнали SVR12	
Вирусологичен неуспех по време на лечение	1
Рецидив след лечението	1
Други ^b	4

- a. Включва всички участници с HCV GT1 в част 2 с изключение на тези в рамо G, които не са приемали препоръчителната схема.
- b. Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие, загубени за проследяване или са се оттеглили, както и участниците с повторна инфекция.

Анализите на ефикасността, проведени върху други части от проучването, показват подобни високи честоти на SVR12. В част 1a SVR12 се постига от 29/31 (93,5%) участници в 12-седмичното рамо (95% CI: 79,3% – 98,2%) и от 29/32 (90,6%) участници в 24-седмичното рамо (95% CI: 75,8% – 96,8%). Има 1 рецидив в 12-седмичното рамо и 1 вирусологичен неуспех по време на лечение в 24-седмичното рамо. В част 1b SVR12 се постига от 22/22 (100%) участници (95% CI: 85,1%, 100%). В част 2 SVR12 се постига от 27/28 (96,4%) участници с коинфекция HCV GT4/HIV-1 (95% CI: 82,3%, 99,4%) и няма случаи на вирусологичен неуспех.

Честотата на SVR12 при участници, коинфектирани с HCV/HIV-1, съответстват на честотата на SVR12 в клиничните изпитвания фаза 3 при участници, инфектирани само с HCV.

CORAL-I: нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV, инфектирани с GT 1 или GT4, поне 3 месеца след чернодробна трансплантация или 12 месеца след бъбречна трансплантация

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито

Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 или 24 седмици, със или без рибавирин (избрана от изследователя доза) за инфекция с GT1 и GT4

Участниците с чернодробна трансплантация, без цироза и инфекция с GT1, приемат дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 – 24 седмици, със и без RBV. Участниците с чернодробна трансплантация и с цироза приемат дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV (GT1a за 24 седмици [n=4], GT1b за 12 седмици [n=2]). Участниците с бъбречна трансплантация и без цироза приемат доза в продължение на 12 седмици (с RBV за GT1a [n=9], без RBV за GT1b [n=3]). Участниците с чернодробна трансплантация и инфекция с GT4 приемат омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV (12 седмици за тези без цироза [n=2] и 24 седмици за тези с цироза [n=1]). Дозата рибавирин се определя на индивидуален принцип от изследователя, като повечето участници приемат 600 до 800 mg начална доза и също така повечето участници приемат 600 до 800 mg дневно в края на лечението.

Лекувани са общо 129 участници, 84 с GT1a, 41 с GT1b, 1 с друг GT1, 3 с инфекция на GT4. Общо 61% имат фиброза в стадий F0 – F1, 26% F2, 9% F3 и 4% F4. 61% са преминали предишно лечение на HCV преди трансплантацията. За имunosупресор повечето участници приемат такролимус (81%), а останалите – циклоспорин.

От всички участници с GT1, преминали чернодробна трансплантация, 111/114 (97,4%) постигат SVR12; 2 получават рецидив след лечението, а 1 постига пробив по време на лечението. От участниците с GT1, преминали бъбречна трансплантация, 9/12 (75%) постигат SVR12; обаче без случаи на вирусологичен неуспех. Всичките 3 (100%) участници с инфекция с GT 4, преминали чернодробна трансплантация, постигат SVR12.

Клинично изпитване при пациенти, получаващи продължителна опиоид-заместителна терапия

В едно открито многоцентрово проучване фаза 2 с едно рамо, 38 участници нелекувани дотогава или лекувани с pegIFN/RBV, с инфекция с генотип 1 без цироза, , които са били на стабилни дози метадон (N=19) или бупренорфин със или без налоксон (N=19), са получавали дазабувир в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин в продължение на 12 седмици. Лекуваните участници са на възраст с медиана 51 години (диапазон: 26 до 64); 65,8% са били мъже и 5,3% са чернокожи. Повечето (86,8%) са имали изходни нива на HCV РНК най-малко 800 000 IU/mL и мнозинството (84,2%) са били с генотип 1а инфекция; 15,8% са били с портална фиброза (F2) и 5,3% са били с мостова фиброза (F3); 94,7% не са лекувани дотогава с лечение за HCV.

Като цяло, 37 (97,4%) от 38 участници са достигали SVR12. Никой от участниците не е имал вирусологичен неуспех по време на лечението или рецидив.

RUBY-I; нелекувани или лекувани с pegIFN + RBV със или без цироза, които имат тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (ESRD)

Дизайн: многоцентрово, открито

Лечение: дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без RBV за 12 или 24 седмици

Тежко бъбречно увреждане или ESRD включва хронично бъбречно заболяване (CKD) стадий 4, дефинирано като eGFR <30-15 ml/min/1,73 m² или CKD стадий 5, дефинирано като <15 ml/min/1,73 m² или изискващо хемодиализа. Медианата на възрастта на лекуваните пациенти (N = 68) е 58 години (диапазон: 32-77 години); 83,8% са мъже; 58,8% са чернокожи; 73,5% от пациентите са инфектирани с HCV GT1a; 75,0 % имат CKD стадий 5 и 69,1% са на хемодиализа.

Шестдесет и четири от 68 (94,1%) пациенти постигат SVR12. Един пациент получава рецидив на седмица 4 след лечението, 2-ма пациенти преждевременно прекратяват приема на изследваното лекарство и при 1 пациент липсват SVR12 данни.

Вижте също точка 4.8 за информацията относно безопасността за RUBY-I.

В друго открито фаза 3b проучване, оценяващо 12 седмици омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир и без RBV при нелекувани GT1a и GT4 пациенти без цироза с CKD стадий 4 или 5 (Ruby II), честотата на SVR12 е 94,4% (17/18), без пациенти с вирусологичен неуспех или рецидив по време на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в една или повече подгрупи на педиатричната популация, при лечението на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на комбинацията на дазабувир с омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир са установени при здрави възрастни участници и при участници с хроничен хепатит С. Таблица 18 показва средната C_{max} и AUC на дазабувир 250 mg два пъти дневно с омбитасвир/паритапревир/ритонавир 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно след многократни дози с храна при здрави доброволци.

Таблица 18. Средна геометрична C_{max} , AUC при многократно приложение на дазабувир 250 mg два пъти дневно и омбитасвир/паритапревир/ритонавир 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно с храна при здрави доброволци

	C_{max} (ng/ml) (CV%)	AUC (ng*hr/ml) (CV%)
Дазабувир	1030 (31)	6840 (32)

Абсорбция

Дазабувир се абсорбира след перорално приложение със средно T_{max} приблизително 4 до 5 часа. Експозицията на дазабувир се повишава пропорционално на дозата и кумулирането е минимално. Фармакокинетично стационарно състояние за дазабувир при едновременно приложение с омбитасвир/паритапревир/ритонавир се постига след приблизително 12-дневно приложение.

Ефект на храната

Дазабувир трябва да се приема с храна. Всички клинични изпитвания с дазабувир са провеждани след прием на храна.

Храната повишава експозицията (AUC) на дазабувир до 30% в сравнение с приема на гладно. Повишаването на експозицията е сходно, независимо от вида на храната (например с високо спрямо умерено съдържание на мазнини) или калорийното съдържание (приблизително 600 kcal спрямо приблизително 1000 kcal). За да се увеличи максимално абсорбцията, дазабувир трябва да се приема с храна, без оглед на мастното или калорийно съдържание.

Разпределение

Дазабувир се свързва във висока степен с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания. Съотношението на кръвната към плазмената концентрация при хора варира от 0,5 до 0,7, което показва, че дазабувир се разпределя предимно в плазмения компартимент на цялата кръв. Дазабувир е свързан повече от 99,5%, както и основния метаболит на дазабувир – M1 в 94,5%, към човешките плазмени протеини, при концентрационен обхват от 0,05 до 5 $\mu\text{g/ml}$. В стационарно състояние, съотношението на експозиция на M1 към дазабувир е приблизително 0,6. Като се има предвид свързването с протеините и *in vitro* активността на M1 срещу HCV генотип 1, приносът му за ефикасността се очаква да бъде сходен с този на дазабувир. В допълнение, M1 е субстрат на транспортерите на чернодробното захващане на ОАТР семейството и OAT1, следователно хепатоцитната концентрация и по този начин приносът към ефикасността може да бъде по-голям в сравнение с дазабувир.

Биотрансформация

Дазабувир се метаболизира предимно от CYP2C8 и в по-малка степен от CYP3A. След прилагане на доза от 400 mg ^{14}C -дазабувир при хора, непромененият дазабувир е основната съставна част (приблизително 60%) от свързаната с лекарството радиоактивност в плазмата. В

плазмата са установени седем метаболита. В най-голямо количество е метаболитът M1, който представлява 21% от свързаната с лекарството радиоактивност (AUC) в кръвотока след единична доза; формира се чрез окислително метаболизиране, предимно от CYP2C8.

Елиминиране

След прилагане на дазабувир с омбитасвир/ паритапревир /ритонавир, средният плазмен полуживот на дазабувир е приблизително 6 часа. След прилагане на доза от 400 mg ¹⁴C-дазабувир, приблизително 94% от радиоактивността се открива в изпражненията, с ограничена радиоактивност (приблизително 2%) в урината. Непроменен дазабувир е 26,2% и M1 е 31,5% от общата доза в изпражненията. M1 се очистива основно чрез директна билиарна екскреция, с участието на UGT-медирираното глюкурониране и окислително метаболизиране в малка степен.

Дазабувир не инхибира транспортера на органични аниони (OAT1) *in vivo* и не се очаква да инхибира транспортерите на органични катиони (OCT2), транспортерите на органични аниони (OAT3) или протеините за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 и MATE2K) в клинично значими концентрации; поради това, дазабувир не повлиява транспорта на лекарствения продукт чрез тези протеини.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от клиничните проучвания фаза 3, увеличението или намалението от 10 години на възраст от 54 години (медиана на възрастта в проучванията фаза 3) би довело до промяна <10% в експозицията на дазабувир. Няма фармакокинетична информация при пациенти >75 години.

Пол или телесно тегло

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от клиничните проучвания фаза 3, жените биха имали около 14 до 30% по-висока експозиция на дазабувир, отколкото мъжете. Промяната с 10 kg в телесното тегло от 76 kg (медиана на теглото в проучванията фаза 3), би довела до промяна <10% в експозицията на дазабувир.

Раса или етническа принадлежност

На базата на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клиничните проучвания фаза 3, в Азия лицата имат от 29% до 39% по-висока експозиция на дазабувир от лицата с неазиатски произход.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на комбинацията омбитасвир 25 mg, паритапревир 150 mg и ритонавир 100 mg с дазабувир 400 mg, е оценена при лица с лека (CrCl: 60 до 89 ml/min), умерена (CrCl: 30 до 59 ml/min) и тежка степен (CrCl: 15 до 29 ml/min) на бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

При участниците с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, средните стойности на AUC за дазабувир са съответно по-високи с 21%, 37% и 50%. Стойностите на AUC за M1 на дазабувир са по-ниски съответно с 6%, 10% и 13%.

Промените в експозицията на дазабувир, при лица с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, не се считат за клинично значими. Ограничените данни при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест не показват клинично значими промени в експозицията и при тази група пациенти. Не се изисква коригиране на дозата на дазабувир за пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на комбинацията дазабувир 400 mg с омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg е оценена при участници с лека (Child-Pugh A), умерена (Child-Pugh B) и тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане, в сравнение с участници с нормална чернодробна функция.

При участниците с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, стойностите на AUC за дазабувир са съответно 17% по-високи, 16% по-ниски и 325% по-високи. Стойностите на AUC за M1 метаболита на дазабувир, са съответно непроменени, 57% по-ниски и 77% по-високи. Свързването на дазабувир и неговият метаболит M1 с плазмените протеини, не са значимо различни, при лица с чернодробно увреждане, в сравнение с контролни участници с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир не е изследвана при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дазабувир не е генотоксичен в набор от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност и хромозомни аберации с използване на човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Дазабувир не е канцерогенен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки, до най-високата изпитвана дози (2 g/kg/ден), водеща до експозиция (AUC) на дазабувир приблизително 19 пъти по-висока, отколкото при препоръчителната за хора доза от 500 mg (250 mg два пъти дневно).

Също така, при 2-годишно проучване при плъхове, дазабувир не е канцерогенен до най-високата изпитвана доза (800 mg/kg/ден), довела до експозиция на дазабувир приблизително 19 пъти по-висока в сравнение с тази при хора при 500 mg.

Дазабувир няма ефект върху ембриофеталната жизнеспособност или върху фертилитета при гризачи и не е тератогенен при двата вида. Няма съобщени нежелани ефекти върху поведението, размножаването или развитието на потомството. Най-високата тествана доза дазабувир дава експозиция, равна на 16 до 24 пъти (плъхове) или 6 пъти (зайци) по-голяма от тази при хора, при максималната препоръчителна клинична доза.

Дазабувир е бил преобладаващата съставка, наблюдаван в млякото на плъхове в период на лактация, без ефект върху малките. Времето на полуживот в млякото на плъхове е малко по-кратко, отколкото в плазмата; AUC е около 2 пъти от тази в плазмата. Тъй като дазабувир е субстрат на BCRP, разпределението в млякото може да се промени, ако този транспортер се инхибира или индуцира от едновременното прилагане на други лекарствени продукти. През плацентата на бременни плъхове преминава минимално количество материал, произведен на дазабувир.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E 460(i))

Лактоза монохидрат

Коповидон

Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)
Магнезиев стеарат (E 470b)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E 1203)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол (3350)
Талк (E 553b)
Железен оксид, жълт (E 172)
Железен оксид, червен (E 172)
Железен оксид, черен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PCTFE блистерни с алуминиево фолио.

Опаковка с 56 таблетки (групова картонена опаковка, съдържаща 4 вътрешни кутии всяка с по 14 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

18. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

18. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/983/001

18. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 26 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

18. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия на груповая упаковка, съдържаща 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки, включваща blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg филмирани таблетки
дазабувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg дазабувир (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Груповая упаковка: 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Приемайте **една** таблетка сутрин
Приемайте **една** таблетка вечер.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/983/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ексвиера

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешна картонена кутия на груповая опаковка от 14 филмирани таблетки, без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg филмирани таблетки
дазабувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg дазабувир (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка. Не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Приемайте **една** таблетка сутрин
Приемайте **една** таблетка вечер.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/14/983/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ексвиера

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg таблетки
дазабувир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Exviera 250 mg филмирани таблетки дазабувир (dasabuvir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Exviera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exviera
3. Как да приемате Exviera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Exviera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Exviera и за какво се използва

Exviera съдържа активното вещество дазабувир. Exviera е антивирусно лекарство, използвано за лечение на възрастни пациенти с хроничен (продължителен) хепатит С (заразна болест, която засяга черния дроб, причинена от вируса на хепатит С).

Exviera действа като спира размножаването на вируса на хепатит С и заразяването на нови клетки. По този начин, вирусът се изчиства от кръвта, след известен период от време.

Таблетките Exviera не действат самостоятелно. Те се приемат винаги с други антивирусни лекарства, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Някои пациенти може също да приемат антивирусно лекарство, наречено рибавирин. Вашият лекар ще Ви каже кое от тези лекарства да приемате с Exviera.

Много е важно да прочетете и листовките на другите антивирусни лекарства, които приемате с Exviera. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exviera

Не приемайте Exviera:

- Ако сте алергични към дазабувир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате умерени до тежки чернодробни нарушения, различни от хепатит С.
- Ако приемате някое от лекарствата, изброени в следващата таблица. Това се налага, защото може да настъпят сериозни или животозастрашаващи реакции, когато Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир се приемат заедно с тези лекарства. Тези лекарства могат да повлияят на начина, по който Exviera и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир

действат, както и Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир могат да повлияят на начина на действие на други лекарства.

Лекарства, които не трябва да приемате едновременно с Eхviera	
Лекарство или активно вещество	Предназначение на лекарството
карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	за епилепсия
ефавиренц, етравирин, невирапин	за инфекция с ХИВ
апалутамид, ензалутамид	за рак на простатата
Лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като например съставките в повечето контрацептивни хапчета и вагинални пръстени, използвани за предпазване от забременяване	за контрацепция
гемфиброзил	за понижаване на холестерола и другите мазнини в кръвта
митотан	за някои тумори на надбъбречните жлези
рифампицин	за бактериални инфекции
жълт кантарион	растително лекарство за безпокойство и лека депресия. Това лекарство е достъпно без рецепта

Не приемайте Eхviera, ако някое от горепосочените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera, ако:

- имате чернодробно заболяване, различно от хепатит С;
- имате настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение.
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Eхviera. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Eхviera.

По време на лечение с Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, информирайте Вашия лекар, ако имате следните симптоми, тъй като те могат да бъдат признак за влошаване на чернодробни проблеми:

- лошо Ви е (гади Ви се), болни сте (повръщате) или нямате апетит;
- забелязвате пожълтяване на кожата или очите;
- урината Ви стане по-тъмна от нормалното;
- обърканост;
- забелязвате подутина в областта на стомаха.

Ако някое от гореописаните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera.

Информирайте Вашия лекар, ако сте имали депресия или психично заболяване. При някои пациенти, приемащи това лекарство, особено при пациенти с депресия или психично заболяване в миналото или при пациенти, приемащи рибавирин заедно с това лекарство, се съобщава за депресия, включително мисли и опити за самоубийство. Вие или човекът, който се грижи за Вас, трябва незабавно да информирате Вашия лекар за всякакви промени в поведението или настроението и за всякакви мисли за самоубийство, които може да имате.

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди, по време на и след лечението с Eхviera. Това се налага, за да може Вашият лекар да:

- реши какви други лекарства ще приемате с Eхviera и за колко дълго време;
- потвърди дали лечението е подействало и дали сте се изчистили от вируса на хепатит С;
- провери за нежелани реакции от страна на Eхviera или на другите антивирусни лекарства, които Вашият лекар е предписал да приемате заедно с Eхviera (като „омбитасвир/ паритапревир/ритонавир“ и „рибавирин“).

Деца и юноши

Не давайте Eхviera на деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Eхviera при деца и юноши още не е проучена.

Други лекарства и Eхviera

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Има някои лекарства, **които не трябва да приемате** с Eхviera – вижте предишната таблица „Лекарства, които не трябва да приемате едновременно с Eхviera“.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera, ако приемате някое от лекарствата, изброени в таблицата по-долу. Може да е необходимо лекарят да промени дозата на тези лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera, ако също така приемате хормонални лекарства за предпазване от бременност. Вижте точката за контрацепция по-долу.

Лекарства, за които трябва да информирате Вашия лекар, преди да приемете Exviera	
Лекарство или активно вещество	Предназначение на лекарството
алпразолам, диазепам	за тревожност, панически атаки и нарушения на съня
циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус	за потискане на имунната система
циклобензаприн, каризопродол	за мускулни спазми
дабигартан,	за разреждане на кръвта
деферазирокс	помага за намаляване на нивата на желязо в кръвта
дигоксин, амлодипин	за проблеми със сърцето или при високо кръвно налягане
фуросемид	ако организъмът задържа много течност
хидрокодон	за болка
иматиниб	за лечение на някои видове рак на кръвта
левотироксин	за заболявания на щитовидната жлеза
дарунавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир, рилпивириин	за инфекции с ХИВ
омепразол, ланзопразол, езомепразол	за стомашна язва или други стомашни проблеми
розувастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин	за понижаване на холестерола в кръвта
s-мефенитоин	за епилепсия
терифлуномид	за множествена склероза
сулфасалазин	за лечение и контрол на възпалително чревно заболяване или за лечение на ревматоидни артрити
варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К*	за разреждане на кръвта

*Вашият лекар може да увеличи честотата на кръвните Ви тестове, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Exviera.

Бременност и контрацепция

Ефектите на Exviera по време на бременност не са известни. Exviera не трябва да се приема по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват ефективен метод за предпазване от забременяване.

- Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Контрацептивно лекарство, което съдържа етинилестрадиол не може да се приема едновременно с Exviera. Попитайте Вашия лекар кой е най-добрият метод за предпазване от забременяване за Вас.

Необходими са допълнителни предпазни мерки, ако Exviera се приема едновременно с рибавирин. Рибавирин може да причини тежки вродени дефекти. Рибавирин остава за дълго време в организма след спиране на лечението и затова е необходим ефективен метод за предпазване от забременяване по време на лечението и известно време след това.

- Съществува риск от вродени дефекти, когато рибавирин се дава на пациенти жени, които забременеят.
- Може също да има риск от вродени дефекти, когато рибавирин се приема от пациенти мъже, чиито партньорки забременеят.
- Прочетете много внимателно точка „Контрацепция“ в листовката на рибавирин. Важно е както мъжете, така и жените да прочетат информацията.
- Ако забременеете/Вашата партньорка забременее по време на лечението с Eхviera и рибавирин или в следващите месеци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението с Eхviera. Не е известно дали активното вещество в Eхviera (дазабувир) преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти съобщават, че се чувстват много уморени, когато приемат Eхviera с други лекарства за инфекция с хепатит С. Ако се почувствате изморени, не шофирайте и не работете с машини.

Eхviera съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Eхviera

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблетките Eхviera не действат самостоятелно. Те винаги се приемат с други антивирусни лекарства като омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Вашият лекар може да Ви предпише и друго антивирусно лекарство, наречено рибавирин.

Колко да приемете

Препоръчителната доза е една таблетка, два пъти дневно. Приемайте една таблетка сутрин и една вечер.

Как да приемате

- Приемайте таблетките с храна. Видът на храната няма значение.
- Гълтайте таблетките цели с вода.
- Не дъвчете, не раздробявайте и не чупете таблетките, тъй като те може да имат горчив вкус.

Колко дълго да приемате Eхviera

Вие ще приемате Eхviera в продължение на 8, 12 или 24 седмици. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще продължи лечението Ви. Не спирайте приема на Eхviera, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Много е важно е да завършите пълния курс на лечение. Това ще даде най-добрата възможност на лекарствата да изчистят инфекция с вируса на хепатит С.

Ако сте приели повече от необходимата доза Exviera

Ако случайно сте приели повече от препоръчителната доза, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или да отидете до най-близката болница. Запазете опаковката от лекарството с Вас, за да може по-лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Exviera

Важно е да не пропускате доза от това лекарство. Ако все пак пропуснете доза и има:

- **повече от 6 часа** до следващата доза – приемете пропуснатата доза възможно най-скоро с храна.
- **по-малко от 6 часа** до следващата доза – не приемайте пропуснатата доза; приемете следващата доза както обикновено, с храна.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Exviera и говорете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако Ви се случи нещо от следните:

Нежелани реакции докато приемате Exviera с омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без рибавирин:

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Сериозни алергични реакции, признаците може да включват:
 - Затруднено дишане или преглъщане
 - Замаяност или примаяване, което може да се дължи на ниско кръвно налягане
 - Подуване на лицето, устните, езика или гърлото
 - Обрив и сърбеж на кожата
- Влошаване на чернодробните проблеми. Симптомите включват:
 - Лошо Ви е (гади Ви се), болни сте (повръщате) или нямате апетит
 - Забелязвате пожълтяване на кожата или очите
 - Урината Ви стане по-тъмна от нормалното
 - Обърканост
 - Забелязвате подутина в областта на стомаха

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Нежелани реакции при прием на Exviera с омбитасвир/паритапревир/ритонавир:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Сърбеж

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Подуване на кожата, което може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото и може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)

Нежелани реакции при прием на Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Чувство на силна умора (изтощение)
- Гадене
- Сърбеж

- Проблеми със съня (безсъние)
- Чувство на слабост или липса на енергия (астения)
- Диария

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Анемия (нисък брой червените кръвни клетки)
- Повръщане

Нечести: Може да засегнат до 1 на 100 души

- Обезводняване

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Подуване на кожата, което може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото и може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Exviera

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Exviera

- Всяка таблетка съдържа 250 mg дазабувир (като натриев монохидрат).
- Другите съставки са
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E 460(i)), лактоза монохидрат, коповидон, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид (E 551), магнезиев стеарат (E 470b).
 - Филмово покритие: поли(винилов алкохол) (E 1203), титанов диоксид (E 171), макрогол (3350), талк (E 553b), жълт железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172) и черен железен оксид (E 172).

Как изглежда Exviera и какво съдържа опаковката

Таблетките Exviera са бежови, овални, филмирани таблетки с размери от 14,0 mm x 8,0 mm, обозначени с „AV2“. Таблетките Exviera са опаковани в блистери с фолио, съдържащи 2 таблетки. Всяка картонена кутия съдържа 56 таблетки (групова картонена опаковка, съдържаща 4 вътрешни кутии с по 14 таблетки).

Притежател на разрешението за употреба и производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба