

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exviera 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasabuvirum 250 mg (ve formě dasabuvirum natriicum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 44,94 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Běžová, oválná, potahovaná tableta s rozměry 14,0 mm x 8,0 mm a s vyraženým nápisem „AV2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Exviera je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro genotypově specifické působení na virus hepatitidy C (HCV) – viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Exviera musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou chronické hepatitidy C.

Dávkování

Doporučená dávka dasabuviru je 250 mg (jedna tableta) dvakrát denně (ráno a večer).

Exviera se nesmí podávat formou monoterapie. Přípravek Exviera je třeba užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky určenými k léčbě HCV (viz bod 5.1). Prostudujte si souhrn údajů o přípravku těch léčivých přípravků, které se užívají v kombinaci s přípravkem Exviera.

Léčivé přípravky, jejichž společné podání se doporučuje, a doba trvání kombinované léčby s přípravkem Exviera jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1. Léčivé přípravky, jejichž společné podání se doporučuje, a doba trvání kombinované léčby s přípravkem Exviera

Populace pacientů	Léčba*	Trvání
Genotyp 1b, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 týdnů
Genotyp 1a, bez cirhózy	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 týdnů
Genotyp 1a, s kompenzovanou cirhózou	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 týdnů (viz bod 5.1)
*Poznámka: Při volbě dávkování u pacientů s infekcí neznámým subtypem genotypu 1 nebo smíšenou infekcí genotypem 1 se řiďte doporučením pro infekci genotypu 1a.		

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání předepsané dávky přípravku Exviera, lze ji užít do 6 hodin. Pokud od posledního užití dávky přípravku Exviera uplynulo více než 6 hodin, vynechaná dávka se NESMÍ užít a pacient užije následující dávku podle obvyklého rozpisu dávkování. Je třeba pacienty poučit, že dávku nesmí zdvojit.

Zvláštní populace

Koinfekce HIV-1

Ohledně dávkování se řiďte doporučeními uvedenými v Tabulce 1. Doporučené dávkování s antivirovými přípravky proti infekci HIV je uvedeno v bodech 4.4 a 4.5. Další informace naleznete v bodech 4.8 a 5.1.

Pacienti po transplantaci jater

U pacientů s infekcí genotypem 1 HCV a po transplantaci jater se doporučuje podávat přípravek Exviera a ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir v kombinaci s ribavirinem po dobu 24 týdnů. Na počátku je vhodné podat nižší dávku ribavirinu. Ve studii sledující pacienty po transplantaci jater bylo dávkování ribavirinu individualizováno a většina pacientů dostávala 600 až 800 mg denně (viz bod 5.1). Doporučené dávkování s kalcineurinovými inhibitory je uvedeno v bodu 4.5.

Starší osoby

U starších pacientů není třeba dávku přípravku Exviera upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin na dialýze není třeba dávku přípravku Exviera upravovat (viz bod 5.2). U pacientů vyžadujících léčbu ribavirinem se prosím podívejte do souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin, kde naleznete informace týkající se použití u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce (Child-Pugh A) není třeba dávku přípravku Exviera upravovat. Exviera se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) (viz body 4.4 a 4.8). Exviera se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dasabuviru u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, že tablety se musí polykat celé (tj. pacienti tabletu nesmí např. žvýkat, lámat nebo rozpouštět). Pro maximální absorpci se tablety přípravku Exviera musí užívat s jídlem bez ohledu na obsah tuků a kalorií (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

Použití léčivých přípravků s ethinylestradiolem, který je obsažen například ve většině kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků nebo v antikoncepčních vaginálních kroužcích (viz body 4.4 a 4.5).

V případě společného podávání přípravku Exviera s přípravky, které jsou silnými nebo středně silnými enzymovými induktory, se očekává snížení plasmatické koncentrace dasabuviru a snížení jeho terapeutického účinku (viz bod 4.5). Příklady kontraindikovaných induktorů jsou uvedeny níže.

Enzymové induktory:

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

Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP2C8, mohou zvýšit koncentraci dasabuviru v plasmě a společně s přípravkem Exviera se nesmí podávat (viz bod 4.5). Příklady kontraindikovaných inhibitorů CYP2C8 jsou uvedeny níže.

Inhibitory CYP2C8:

- gemfibrozil

Přípravek Exviera se podává s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Pro kontraindikace s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem se prosím podívejte do souhrnu údajů o přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

Monoterapie přípravkem Exviera se nedoporučuje. Přípravek Exviera se při léčbě chronické hepatitidy C musí podávat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu infekce hepatitidou C (viz bod 4.2 a 5.1).

Riziko dekompenzace a selhání jater u pacientů s cirhózou

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Exviera s kombinací ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem či bez něho hlášeny případy jaterní dekompenzace a selhání jater, včetně transplantace jater nebo fatálního průběhu. U většiny pacientů s těmito závažnými projevy se již před zahájením terapie projevovaly příznaky pokročilé nebo dekompenzované cirhózy.

Přestože je kvůli výchozímu pokročilému onemocnění jater obtížné zjistit příčinnou souvislost, potenciální riziko nelze vyloučit.

Exviera se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B). Exviera se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s cirhózou:

- Monitorujte klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace (například ascites, jaterní encefalopatii, krvácení z varixů).
- Laboratorní jaterní testy včetně koncentrace přímého bilirubinu je třeba provést na počátku léčby, během prvních 4 týdnů od jejího zahájení a poté tak, jak to bude klinicky indikováno.
- U pacientů s projevy jaterní dekompenzace léčbu přerušete.

Zvýšení ALT

Během klinických hodnocení dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirinem či bez něho došlo u přibližně 1 % subjektů (35 z 3 039) k přechodnému zvýšení ALT na více než pětinasobek horní hranice běžných hodnot. Zvýšení ALT byla asymptomatická a docházelo k nim obvykle během prvních 4 týdnů léčby. Hodnota bilirubinu přitom zvýšena nebyla. Hladiny ALT při dalším podávání dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirinem či bez něho během přibližně dvou týdnů od zvýšení poklesly.

Tato zvýšení ALT byla významně častější v podskupině subjektů užívajících léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu, například kombinované perorální antikoncepční přípravky nebo antikoncepční vaginální kroužky (6 z 25 subjektů); (viz bod 4.3). Četnost zvýšení ALT u subjektů užívajících jiné typy estrogenů, například v rámci hormonální substituční terapie (tj. perorální a lokální estradiol a konjugované estrogény), se naopak podobala četnosti pozorované u subjektů, které přípravky s obsahem estrogenu neužívaly (přibližně 1 % v každé skupině).

Pacientky, které užívají léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu (tj. většina kombinované perorální antikoncepce nebo antikoncepční vaginální kroužky) musí před zahájením terapie přípravkem Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem přejít na jinou metodu antikoncepce (viz body 4.3 a 4.5).

Přestože zvýšení ALT spojené s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem byla asymptomatická, je třeba pacienty poučit, aby sledovali časné varovné známky hepatitidy, například únavu, slabost, ztrátu chuti k jídlu, nauzeu a zvracení, i známky pozdní, například žloutenku a světlou stolici, a aby se v případě výskytu takových symptomů ihned poradili s lékařem. Rutinní monitorování jaterních enzymů není nutné u pacientů bez cirhózy (pro pacienty s cirhózou viz výše). Časné přerušení terapie může vést k lékové rezistenci, ale důsledky pro budoucí léčbu nejsou známy.

Těhotenství a současné užívání s ribavirinem

Viz též bod 4.6

Při užívání přípravku Exviera s ribavirinem je třeba s extrémní opatrností dbát na to, aby pacientky a partnerky pacientů neotěhotněly. Další informace naleznete v bodu 4.6 a v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Genotypově specifická aktivita

Doporučené režimy u různých genotypů HCV jsou uvedeny v bodu 4.2. Informace o genotypově specifické virologické a klinické aktivitě naleznete v bodu 5.1.

Účinnost dasabuviru nebyla stanovena u pacientů s jinými genotypy HCV než genotyp 1. Exviera se proto pro léčbu pacientů infikovaných jinými genotypy než genotyp 1 nesmí použít.

Společné podávání s dalšími přímo působícími antivirotiky proti HCV

Byla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Exviera v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem /ritonavirem a s ribavirinem či bez něho. Společné podávání přípravku Exviera s ostatními antivirotiky nebylo studováno, a proto je nelze doporučit.

Opakovaná léčba

Účinnost dasabuviru u pacientů, kteří již dříve dostávali dasabuvir nebo léčivé přípravky, u nichž se předpokládá zkřížená rezistence, nebyla prokázána.

Použití se statiny

Rosuvastatin

Očekává se, že dasabuvir s kombinací ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zvýší expozici rosuvastatinu více než 3násobně. Pokud je léčba rosuvastatinem během terapie nutná, maximální denní dávka rosuvastatinu nemá přesáhnout 5 mg (viz bod 4.5, Tabulka 2).

Pitavastatin a fluvastatin

Interakce s pitavastatinem a fluvastatinem nebyly zkoumány. Teoreticky lze očekávat, že podání dasabuviru s kombinací ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zvýší expozici pitavastatinu a fluvastatinu. Po dobu léčby kombinací ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se doporučuje dočasně přerušit podávání pitavastatinu/fluvastatinu. Pokud je léčba statiny během terapie nutná, může se přejít na sníženou dávku pravastatinu/rosuvastatinu (viz bod 4.5, Tabulka 2).

Léčba pacientů s koinfekcí HIV

Vzhledem k tomu, že Exviera se doporučuje v kombinaci s paritaprevirem/ombitasvirem/ritonavirem a že ritonavir může u pacientů s koinfekcí HIV bez pokračující antiretrovirové terapie vyvolat rezistenci na inhibitory proteázy (IP), pacienti s koinfekcí HIV bez supresivní antiretrovirové terapie nemají být dasabuvirem léčeni. Při koinfekci HIV je třeba pečlivě zvažovat lékové interakce (podrobné informace jsou uvedeny v bodu 4.5, Tabulka 2).

Atazanavir lze použít v kombinaci s dasabuvirem s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem, jsou-li podávány současně. Je třeba dbát na to, aby se atazanavir užíval bez ritonaviru, protože 100 mg ritonaviru jednou denně je součástí fixní kombinace ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Kombinace s sebou nese zvýšené riziko hyperbilirubinemie (včetně ikteru očí), zejména tehdy, je-li součástí režimu hepatitidy C ribavirin.

Darunavir v dávce 800 mg jednou denně se může použít s ombitasvirem/ paritaprevirem/ritonavirem v nepřítomnosti větší rezistence na IP (snížená expozice darunaviru), pokud se podává současně. Je třeba dbát na to, aby se darunavir užíval bez ritonaviru, 100 mg ritonaviru jednou denně je součástí fixní kombinace ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Pro použití jiných inhibitorů HIV proteázy než atazanavir a darunavir se prosím podívejte do souhrnu údajů o přípravku pro ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Expozice raltegraviru je podstatně zvýšena (dvojnásobně). V omezeném souboru pacientů léčených po dobu 12-24 týdnů tato kombinace nebyla spojena s žádnými konkrétními problémy s bezpečností.

Expozice rilpivirinu je podstatně zvýšena (trojnásobně) při podávání rilpivirinu v kombinaci s dasabuvirem s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem, s možným následným prodloužením QT. Přidá-li se inhibitor HIV proteázy (atazanavir, darunavir), expozice rilpivirinu se může zvýšit i více, a proto se nedoporučuje. Rilpivirin je třeba používat opatrně, za opakovaného monitorování EKG.

Jiné nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) než rilpivirin (efavirenz, etravirin a nevirapin) jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Reaktivace viru hepatitidy typu B

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dasabuviru u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Laktóza

Exviera obsahuje laktózu. Tento léčivý přípravek nesmějí užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dasabuvir musí být vždy podáván společně s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Při společném podávání tyto látky na sebe vzájemně působí (viz bod 5.2). Je proto třeba vzít v úvahu jejich interakční profil v kombinaci.

Farmakodynamické interakce

Společné podávání s enzymovými induktory může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích reakcí a zvýšení ALT (viz Tabulka 2).

Společné podávání s ethinylestradiolem může vést ke zvýšenému riziku zvýšení ALT (viz body 4.3 a 4.4). Kontraindikované enzymové induktory jsou uvedeny v bodu 4.3.

Farmakokinetické interakce

Potenciál přípravku Exviera k ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků

Studie lékových interakcí *in vivo* hodnotily čistý účinek kombinované léčby, včetně ritonaviru. Následující odstavce popisují specifické transportéry a metabolizující enzymy, které ovlivňuje dasabuvir v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. V Tabulce 2 naleznete shrnutí možných lékových interakcí a dávkovacích doporučení pro přípravek Exviera podávaný s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem.

Léčivé přípravky metabolizované CYP3A4

Pro další informace viz souhrn údajů o přípravku pro ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. (Viz také Tabulka 2).

Léčivé přípravky transportované rodinou OATP

Pro další informace o substrátech OATP1B1, OATP1B3 i OATP2B1 viz souhrn údajů o přípravku pro ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. (Viz také Tabulka 2).

Léčivé přípravky transportované BCRP

Dasabuvir je inhibitorem BCRP *in vivo*. Společné podávání dasabuviru s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem spolu s léčivými přípravky, které jsou substráty BCRP, může zvýšit plasmatické koncentrace těchto substrátů transportérů a vyžadovat případnou úpravu dávky/klinické monitorování. K takovým léčivým přípravkům patří sulfasalazin, imatinib a některé statiny (viz Tabulka 2). V Tabulce 2 jsou rovněž uvedeny specifické informace k rosuvastatinu, který byl hodnocen ve studii lékových interakcí.

Léčivé přípravky transportované Pgp ve střevě

Dasabuvir je *in vitro* inhibitorem P-gp; při podání s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem však nebyla pozorována žádná významná změna v expozici substrátu P-gp, digoxinu. Nelze vyloučit, že systémová expozice dabigatran-etexilátu je dasabuvirem zvýšena vlivem inhibice P-gp ve střevě.

Léčivé přípravky metabolizované glukuronidací (UGT1A1)

Dasabuvir je inhibitorem UGT1A1 *in vivo*. Společné podávání dasabuviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány přes UGT1A1, má za následek zvýšení plasmatické koncentrace takových léčivých přípravků; u léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem (např. levothyroxin) se doporučuje rutinní klinické monitorování. V Tabulce 2 jsou rovněž uvedeny specifické informace k raltegraviru a buprenorfinu, které byly hodnoceny ve studii lékových interakcí. Bylo rovněž zjištěno, že dasabuvir inhibuje UGT1A4, 1A6 a střevní UGT2B7 *in vitro* při *in vivo* příslušných koncentracích.

Léčivé přípravky metabolizované pomocí CYP2C19

Společné podávání dasabuviru s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem může snížit expozici léčivých přípravků, které jsou metabolizovány přes CYP2C19 (např. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytin), což si vyžádá úpravu dávky/klinické monitorování. K substrátům CYP2C19 hodnoceným ve studiích lékových interakcí patří omeprazol a escitalopram (Tabulka 2).

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

Dasabuvir podávaný s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem neměl vliv na expozice substrátu CYP2C9, warfarinu. U ostatních substrátů CYP2C9 (nesteroidní antiflogistika (např. ibuprofen), antidiabetika (např. glimepirid, glipizid)) se neočekává nutnost úpravy dávky.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2D6 nebo CYP1A2

Dasabuvir podávaný s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem neměl vliv na expozice substrátu CYP2D6 /CYP1A2, duloxetinu. Expozice cyklobenzaprinu, který je substrátem CYP1A2, byly sníženy. Klinické monitorování a úprava dávky mohou být zapotřebí u ostatních substrátů CYP1A2 (např. ciprofloxacin, cyklobenzaprin, teofylin a kofein). U substrátů CYP2D6 (např. desipramin, metoprolol a dextrometorfan) se neočekává nutnost úpravy dávky.

Léčivé přípravky vylučované ledvinami prostřednictvím transportních proteinů

Dasabuvir neinhibuje transportéry organických aniontů (OAT1) *in vivo*, jak ukazuje absence interakcí s tenofovirem (substrát OAT1). Studie *in vitro* ukazují, že dasabuvir není inhibitorem transportérů organických kationtů (OCT2), transportérů organických aniontů (OAT3) nebo proteinů mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE1 a MATE2K) v klinicky relevantních koncentracích.

Neočekává se proto, že dasabuvir bude ovlivňovat léčivé přípravky, které se primárně vylučují ledvinami prostřednictvím těchto transportérů (viz bod 5.2).

Potenciál jiných léčivých přípravků k ovlivnění farmakokinetiky dasabuviru

Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C8

Společné podávání dasabuviru s léčivými přípravky, které inhibují CYP2C8 (např. teriflunomid, deferasirox), může zvýšit plasmatické koncentrace dasabuviru. Silné inhibitory CYP2C8 jsou u dasabuviru kontraindikovány (viz bod 4.3 a Tabulka 2).

Enzymové induktory

Společné podávání dasabuviru s léčivými přípravky, které jsou středně silnými nebo silnými enzymovými induktory, bude mít pravděpodobně za následek snížení koncentrace dasabuviru v plasmě a snížení jeho terapeutického účinku. Kontraindikované enzymové induktory jsou uvedeny v bodu 4.3 a Tabulce 2.

Dasabuvir je substrátem P-gp a BCRP a jeho hlavní metabolit M1 je substrátem OCT1 *in vitro*. Neočekává se, že by inhibice P-gp a BCRP měla za následek klinicky relevantní zvýšení expozice dasabuviru (Tabulka 2).

Metabolit dasabuviru M1 byl kvantifikován ve všech studiích lékových interakcí. Změny v expozici metabolitu obecně odpovídaly změnám pozorovaným u dasabuviru, kromě studií s inhibitorem CYP2C8, gemfibrozilem, kde se expozice metabolitu snížily až o 95%, a induktorem CYP3A, karbamazepinem, kde se expozice metabolitu snížily pouze nanejvýš o 39%.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vhledem k tomu, že během léčby přípravkem Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem může dojít ke změně jaterních funkcí, je doporučeno pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Studie lékových interakcí

Doporučení pro současné podávání přípravku Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem pro řadu léčivých přípravků jsou uvedena v Tabulce 2.

Pokud již pacient užívá nebo začíná užívat během léčby přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem nějaký léčivý přípravek/přípravky s očekávanou možností lékové interakce, je třeba zvážit úpravu dávky současně podávaného léčivého přípravku nebo vhodné klinické monitorování (Tabulka 2).

Pokud byly kvůli terapii přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem upraveny dávky současně podávaného léčivého přípravku, je třeba tyto dávky po dokončení terapie přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem znovu upravit.

Tabulka 2 uvádí vliv poměru průměrů nejmenších čtverců (90% interval spolehlivosti) na koncentraci dasabuviru a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a současně podávaných léčivých přípravků. Směr šipky ukazuje směr změny v expozicích (C_{max} a AUC) u paritapreviru, ombitasvirem, dasabuviru a společně podávaných léčivých přípravků (\uparrow = zvýšení o více než 20 %, \downarrow = snížení o více než 20 %, \leftrightarrow = beze změny nebo změna menší než 20 %).

Nejedná se o exkluzivní seznam. Exviera se podává s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Informace o interakcích s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

Tabulka 2. Interakce mezi přípravkem Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus us interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinické poznámky
AMINOSALICYLÁTY						
Sulfasalazin Mechanismus: inhibice BCRP paritaprevirem, ritonavirem a	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: \uparrow sulfasalazin				Při společném podávání sulfasalazinu s Exvierou s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem je třeba dbát opatrnosti.

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
dasabuvirem						
ANTIARYTMIKA						
Digoxin Jedna dávka 0,5 mg Mechanismus: inhibice P-gp dasabuvirem, paritaprevirem a ritonavirem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	I když dávku digoxinu není třeba upravovat, doporučuje se vhodné monitorování hladin digoxinu v séru.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTIBIOTIKA (SYSTÉMOVÉ PODÁNÍ)						
Sulfamethoxazol, trimethoprim 800/160 mg dvakrát denně Mechanismus: zvýšení dasabuviru možná vlivem inhibice CYP2C8 trimethoprimem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ Sulfamethoxazol,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Úprava dávky Exviery + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není třeba.
		↑ trimethoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
CYTOSTATIKA						
Enzalutamid Mitotan Mechanismus: indukce CYP3A4 enzalutamidem nebo mitotanem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).
Imatinib Mechanismus: inhibice BCRP paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ imatinib				Je doporučeno klinické monitorování a nižší dávky imatinibu.

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
ANTIKOAGULANCIA						
WarfarinJed na dávka 5 mg a jiní antagonisté vitamínu K	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	I když není očekávána žádná změna farmakokinetiky warfarinu, doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, z důvodu změn jaterních funkcí během léčby přípravkem Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatran-etexilát Mechanismus: střevní inhibice P-gp paritaprevirem a ritonavirem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ dabigatran-etexilát			Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir může zvyšovat plasmatickou koncentraci dabigatran-etexilátu. Nutno používat s opatrností.	
ANTIKNVULZIVA						
Karbamazepin 200 mg jednou denně, následováno 200 mg dvakrát denně Mechanismus: indukce CYP3A4 karbamazepinem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
		↓ karbamazepin 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	Nerelevantní	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	Nerelevantní	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Nerelevantní	
Fenobarbital Mechanismus: indukce CYP3A4 fenobarbitalem.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir			Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).	
Fenytoin Mechanismus: indukce CYP3A4 fenytoinem.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir			Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).	
S-	Exviera +	Nestudováno. Očekává se:			Klinické monitorování a	

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
mefenytin Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem.	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ S-mefenytin				úprava dávky S-mefenytinu může být zapotřebí.
ANTIDEPRESIVA						
Escitalopram Jedna dávka 10 mg	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ es-citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Nerelevantní	Úprava dávky escitalopramu není nutná.
		↑ S-desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Nerelevantní	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetin Jedna dávka 60 mg	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	Nerelevantní	Úprava dávky duloxetinu není nutná. U přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není třeba upravovat dávku.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIMYKOTIKA						
Ketokonazol 400 mg 1x denně Mechanismus: inhibice CYP3A4/P-gp ketokonazolem a paritaprevirem/ritonavirem/ombitasvirem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Nerelevantní	Současné podání je kontraindikováno (viz souhrn údajů o přípravku pro ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Nerelevantní	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	Nerelevantní	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Nerelevantní	
ANTIHYPERLIPIDEMIKA						
Gemfibrozil 600 mg 2x denně Mechanismus : zvýšení expozice dasabuviru je způsobeno inhibicí CYP2C8 a zvýšení paritapreviru je pravděpodobně způsobeno inhibicí OATP gemfibrozile	Exviera + paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Nerelevantní	Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Nerelevantní	

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus us interakce	PODÁVÁNÍ NO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
m.						
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY						
Rifampicin Mechanismus: indukce CYP3A4 rifampicine m.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ omitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA, BIGUANIDY						
Metformin 500 mg jedna dávka	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ metformin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,77 (0,71-0,83) 0,83 (0,74-0,93) 0,92 (0,87-0,98) 0,63 (0,44-0,91)	0,90 (0,84-0,97) 0,86 (0,78-0,94) 1,01 (0,97-1,05) 0,80 (0,61-1,03)	NA 0,95 (0,84-1,07) 1,01 (0,98-1,04) 1,22 (1,13-1,31)	Dávka metforminu se při společném podání s Exvierou + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem nemusí upravovat.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ						
Amlodipin Jedna dávka 5 mg Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	1,26 (1,11-1,44) 1,05 (0,97-1,14) 1,00 (0,95-1,06) 0,77 (0,64-0,94)	2,57 (2,31-2,86) 1,01 (0,96-1,06) 1,00 (0,97-1,04) 0,78 (0,68-0,88)	-- 0,95 (0,89-1,01) 1,00 (0,97-1,04) 0,88 (0,80-0,95)	Snížení dávky amlodipinu o 50% a monitorování klinických účinků u pacientů.
KONTRACEPTIVA						
Ethinylestra-diol/ norgestimát 0,035/0,25 mg 1x denně Mechanismus: možná vlivem inhibice UGT paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ ethinylestradiol Metabolity norgestimátu: ↑ norgestrel ↑ norelgestromin ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	1,16 (0,90-1,50) 2,26 (1,91-2,67) 2,01 (1,77-2,29) 0,51 (0,22-1,18) 1,05 (0,81-1,35) 0,70 (0,40-1,21)	1,06 (0,96-1,17) 2,54 (2,09-3,09) 2,60 (2,30-2,95) 0,48 (0,23-1,02) 0,97 (0,81-1,15) 0,66 (0,42-1,04)	1,12 (0,94-1,33) 2,93 (2,39-3,57) 3,11 (2,51-3,85) 0,53 (0,30-0,95) 1,00 (0,88-1,12) 0,87 (0,67-1,14)	Perorální antikoncepce s obsahem ethinylestradiolu je kontraindikována (viz bod 4.3).
Nor-ethindron (pilulka obsahující jen progestin) 0,35 mg 1x denně	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ nor-ethindron ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	0,83 (0,69-1,01) 1,01 (0,90-1,14) 1,00 (0,93-1,08) 1,24 (0,95-1,62)	0,91 (0,76-1,09) 0,96 (0,85-1,09) 0,99 (0,94-1,04) 1,23 (0,96-1,57)	0,85 (0,64-1,13) 0,95 (0,80-1,13) 0,97 (0,90-1,03) 1,43 (1,13-1,80)	Úprava dávky u norethindronu nebo přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není zapotřebí.
DIURETIKA						
Furosemid Jedna dávka	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ furosemid ↔ dasabuvir ↔	1,42 (1,17-1,72) 1,12 (0,96-1,31) 1,14	1,08 (1,00-1,17) 1,09 (0,96-1,23) 1,07	-- 1,06 (0,98-1,14) 1,12	Může být zapotřebí monitorovat klinické účinky u pacientů a případně snížit dávku až o 50 %

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
20 mg Mechanismus: možná vlivem inhibice UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem.		ombitasvir ↔ paritaprevir	(1,03-1,26) 0,93 (0,63-1,36)	(1,01-1,12) 0,92 (0,70-1,21)	(1,08-1,16) 1,26 (1,16-1,38)	U přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není třeba upravovat dávku.
HCV ANTIVIROTIKA						
Sofosbuvir 400 mg jednou denně Mechanismus: inhibice BCRP a P-gp paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ sofosbuvir ↑ GS-331007 ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,61 (1,38-1,88) 1,02 (0,90-1,16) 1,09 (0,98-1,22) 0,93 (0,84-1,03) 0,81 (0,65-1,01)	2,12 (1,91-2,37) 1,27 (1,14-1,42) 1,02 (0,95-1,10) 0,93 (0,87-0,99) 0,85 (0,71-1,01)	NA NA 0,85 (0,76-0,95) 0,92 (0,88-0,96) 0,82 (0,67-1,01)	Dávku sofosbuviru není třeba při podání s Exvierou + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem upravovat.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY						
Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum) Mechanismus: indukce CYP3A4 třezalkou tečkovanou.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY PROTEÁZY						
Pro obecné informace o léčbě pacientů s koinfekcí HIV, včetně hodnocení různých antivirových režimů, které mohou být použity, se prosím podívejte do bodu 4.4 (Léčba pacientů s koinfekcí HIV) a souhrnu údajů o přípravku pro ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Atazanavir 300 mg jednou denně (podaných ve stejnou dobu) Mechanismus: zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP atazanavirem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir ↔ dasabuvir ↓ ombitasvir ↑ paritaprevir	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)	Doporučená dávka atazanaviru je 300 mg, bez ritonaviru, v kombinaci s přípravkem Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir musí být podán ve stejnou dobu jako Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dávka ritonaviru v kombinaci ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg jednou denně (podáno večer) Mechanismus : zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP1B1/B3 a CYP3A atazanavirem a inhibicí CYP3A další dávkou ritonaviru.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	tonavir zvýší farmakokinetiku atazanaviru.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	U přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není třeba upravovat dávku.
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	Kombinace atazanaviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru + dasabuviru zvyšuje hladiny bilirubinu, zejména je-li ribavirin součástí režimu léčby hepatitidy C; viz body 4.4 a 4.8.
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunavir 800 mg 1x denně (podáno ve stejnou dobu) Mechanismus: neznámý	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Doporučená dávka darunaviru je 800 mg jednou denně, bez ritonaviru, při podání ve stejnou dobu s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem + dasabuvirem (dávka ritonaviru v kombinaci ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zvýší farmakokinetiku darunaviru. Tento režim lze použít v nepřítomnosti větší rezistence na IP (tj. absence darunavir rezistentních mutací), viz také bod 4.4.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg 2x denně Mechanismus: neznámý	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Darunavir v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem + dasabuvirem se nedoporučuje u pacientů s větší rezistencí na IP. U přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není třeba upravovat dávku.
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg 1x denně (podáno večer) Mechanismus: neznámý	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	U přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není třeba upravovat dávku.
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir /	Exviera + ombitasvir/	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Použití lopinaviru/ritonaviru v dávce

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
ritonavir 400/100 mg 2x denně Mechanismus : zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí CYP3A/efluxních transportérů lopinavirem a vyšší dávkou ritonaviru.	paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	400/100 mg 2x denně nebo 800/200 mg 1x denně s dasabuvirem a ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem je kontraindikováno z důvodu zvýšení expozice paritapreviru (viz souhrn údajů o přípravku ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
HIV ANTIVIROTIKA: NENUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY						
Rilpivirin ² 25 mg 1x denně, ráno s jídlem Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Společné podávání přípravku Exviera a ombitasviru/ paritapreviru/ritonaviru s rilpivirinem jednou denně má být zvažováno jen u pacientů bez známého prodloužení QT, jimž nejsou podávány žádné další léčivé přípravky způsobující prodloužení QT. V případě použití dané kombinace je třeba provádět opakované monitorování EKG, viz bod 4.4. U přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není třeba upravovat dávku.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir- disoproxyl- fumarát 600/300/200 mg 1x denně Mechanismus : možná enzymová indukce efavirenzem.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Společné podávání režimů založených na efavirenzu (induktor CYP3A4) s paritaprevirem/ritonavirem + dasabuvirem mělo za následek zvýšení ALT, a tudíž předčasné ukončení studie.			Současné podávání s režimy obsahujícími efavirenz je kontraindikováno (viz bod 4.3).	

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Nevirapin Etravirin	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITOR HIV-1 INTEGRÁZY						
Dolutegravir 50 mg jednou denně Mechanismus: možná inhibicí UGT1A1 paritaprevirem, dasabuvirem a ombitasvirem a inhibicí CYP3A4 ritonavirem	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Dávku dolutegraviru není třeba při podání s Exvierou + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem upravovat.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir 400 mg 2x denně Mechanismus: inhibice UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Úprava dávky raltegraviru nebo přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není nutná. Během společného podávání nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozicích dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru (na základě srovnání s historickými údaji).
HIV ANTIVIROTIKA: NUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY						
Abakavir/lamivudin 600/300 mg jednou denně	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Dávku abakaviru nebo lamivudinu při podání s Exvierou + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem není třeba upravovat.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabin/tenofovir 200 mg 1x denně/ 300 mg 1x	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Úprava dávky u emtricitabinu/tenofoviru a přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není nutná.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
denně		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
INHIBITOR HMG-CoA REDUKTÁZY						
Rosuvastatin 5 mg 1x denně Mechanismus : inhibice OATP1B vlivem paritapreviru a inhibice BCRP vlivem dasabuviru, paritapreviru a ritonaviru.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvasatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maximální denní dávka rosuvastatinu 5 mg nemá být překročena (viz bod 4.4).
↔ dasabuvir		1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
↔ ombitasvir		0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Úprava dávky přípravku Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir není nutná.	
↑ paritaprevir		1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		
Pravastatin 10 mg 1x denně Mechanismus : inhibice OATP1B1 vlivem paritapreviru	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Nerelevantní	Dávka pravastatinu má být snížena o 50 %.
↔ dasabuvir		1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)		
↔ ombitasvir		0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	Úprava dávky přípravku Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir není nutná.	
↔ paritaprevir		0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)		

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Fluvastatin Mechanismus : inhibice OATP1B/BCRP paritaprevirem Pitavastatin Mechanismus : inhibice OATP1B paritaprevirem .	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Současné podávání s fluvastatinem a pitavastatinem není doporučeno (viz bod 4.4). Po dobu trvání léčby je doporučeno dočasné přerušení léčby fluvastatinem a pitavastatinem. Pokud je během léčby zapotřebí podávat statiny, je možné přejít na pravastatin nebo rosuvastatin v nižších dávkách. Úprava dávky přípravku Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir není nutná

IMUNOSUPRESIVA

Cyklosporin 30 mg 1x denně jedna dávka ³ Mechanismus: účinek na cyklosporin vyvolává inhibice CYP3A4 ritonavirem a zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP/BCRP/ P-gp cyklosporinem.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ cyklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81-18,09)	Při zahájení podávání společně s přípravkem Exviera a ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem má být použita jedna pětina celkové denní dávky cyklosporinu jednou denně s ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem. Má být monitorována hladina cyklosporinu a dávka a/nebo frekvence dávkování podle potřeby upravena. Úprava dávky přípravku Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir není nutná.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Takrolimus 2 mg jedna dávka ⁴ Mechanismus: účinek na takrolimus je vyvolán inhibicí	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Při zahájení aplikace společně s dasabuvirem a ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem má být podáno 0,5 mg takrolimu jednou týdně. Je třeba sledovat hladiny takrolimu a dávku a/nebo frekvenci dávkování
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
CYP3A4 ritonavirem.						upravovat podle potřeby. Úprava dávky přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není nutná.
LÁTKY TVOŘÍCÍ CHELÁTÝ S ŽELEZEM						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ dasabuvir				Deferasirox může zvyšovat expozice dasabuviru a má být používán s opatrností.
LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY POUŽÍVANÉ U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY						
Teriflunomid	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ dasabuvir				Teriflunomid může zvyšovat expozice dasabuviru a má být používán s opatrností.
OPIOIDY						
Methadon 20-120 mg 1x denně ⁵	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-methadon ↔ S-methadon ↔ ombitasvir/paritaprevir a dasabuvir (na základě porovnání ve zkřížené studii)	1,04 (0,98-1,11) 0,99 (0,91-1,08)	1,05 (0,98-1,11) 0,99 (0,89-1,09)	0,94 (0,87-1,01) 0,86 (0,76-0,96)	Úprava dávky methadonu a přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není nutná.
Buprenorfin / naloxon 4-24 mg/ 1-6 mg 1x denně Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem a inhibice UGT paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorfin ↑ norbuprenorfin ↑ naloxon ↔ ombitasvir/paritaprevir a dasabuvir (na základě porovnání ve zkřížené studii)	2,18 (1,78-2,68) 2,07 (1,42-3,01) 1,18 (0,81-1,73)	2,07 (1,78-2,40) 1,84 (1,30-2,60) 1,28 (0,92-1,79)	3,12 (2,29-4,27) 2,10 (1,49- 2,97) Nerelevantní	Úprava dávky buprenorfinu/naloxonu a přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není nutná.
MYORELAXANCIA						
Karisoprodo l 250 mg jedna dávka Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ karisoprodol ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0,54 (0,47-0,63) 0,96 (0,91-1,01) 0,98 (0,92-1,04) 0,88 (0,75-1,03)	0,62 (0,55-0,70) 1,02 (0,97-1,07) 0,95 (0,92-0,97) 0,96 (0,85-1,08)	NA 1,00 (0,92-1,10) 0,96 (0,92-0,99) 1,14 (1,02-1,27)	Dávka karisoprodu se nemusí upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.
Cyklobenzaprin 5 mg jedna dávka Mechanismus: snížení možná	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ cyklobenzaprin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir	0,68 (0,61-0,75) 0,98 (0,90-1,07) 0,98 (0,92-1,04)	0,60 (0,53-0,68) 1,01 (0,96-1,06) 1,00 (0,97-1,03)	NA 1,13 (1,07-1,18) 1,01 (0,98-1,04)	Dávka cyklobenzaprinu se nemusí upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
vlivem indukce CYP1A2 ritonavirem		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
NARKOTICKÁ ANALGETIKA						
Paracetamol (podávaný formou fixní dávky hydrokodon u/paracetamolu) 300 mg jedna dávka	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Dávku paracetamolu není třeba při podání s Exvierou + ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem upravovat.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hydrokodon (podávaný formou fixní dávky hydrokodon u/paracetamolu) 5 mg jedna dávka Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Snížení dávky hydrokodonu o 50 % a/nebo klinické monitorování je třeba zvážit při podání s Exvierou + ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY						
Omeprazol 40 mg 1x denně Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Nerelevantní	Je-li to klinicky indikováno, má být použita vyšší dávka omeprazolu.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	Úprava dávky přípravku Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir není nutná.
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol Lansoprazol Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Je-li to klinicky indikováno, mají být použity vyšší dávky esomeprazolu/lansoprazolu.
SEDATIVA / HYPNOTIKA						
Zolpidem 5 mg jedna	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Nerelevantní	Úprava dávky zolpidemu není zapotřebí.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔	1,07	1,03	1,04	Úprava dávky přípravku

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
dávka	ritonavir	ombitasvir ↓ paritaprevir	(1,00-1,15) 0,63 (0,46-0,86)	(1,00-1,07) 0,68 (0,55-0,85)	(1,00-1,08) 1,23 (1,10-1,38)	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir není nutná.
Diazepam 2 mg jedna dávka Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓diazepam ↓ nordiazepam ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,18 (1,07-1,30) 1,10 (1,03-1,19) 1,05 (0,98-1,13) 1,00 (0,93-1,08) 0,95 (0,77-1,18)	0,78 (0,73-0,82) 0,56 (0,45-0,70) 1,01 (0,94-1,08) 0,98 (0,93-1,03) 0,91 (0,78-1,07)	NA NA 1,05 (0,98-1,12) 0,93 (0,88-0,98) 0,92 (0,82-1,03)	Dávku diazepamů není třeba upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.
Alprazolam 0,5 mg jedna dávka Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,09 (1,03-1,15) 0,93 (0,83-1,04) 0,98 (0,93-1,04) 0,91 (0,64-1,31)	1,34 (1,15-1,55) 0,98 (0,87-1,11) 1,00 (0,96-1,04) 0,96 (0,73-1,27)	1,00 (0,87-1,15) 0,98 (0,93-1,04) 1,12 (1,02-1,23)	Doporučuje se klinické monitorování pacientů. Na základě klinické odpovědi lze zvážit snížení dávky alprazolamu. Úprava dávky přípravku Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir není nutná.
THYROIDNÍ HORMONY						
Levothyroxin Mechanismus: inhibice UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ levothyroxin				Klinické monitorování a úprava dávky může být vyžadována pro levothyroxin.
<ol style="list-style-type: none"> Lopinavir/ritonavir 800/200 mg 1x denně (večer) byl rovněž podáván s dasabuvirem s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Účinek na C_{max} a AUC DAA a lopinaviru byl podobný jako u podávání lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg 2x denně s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Rilpivirin byl ve studii také podáván večer s jídlem a 4 hodiny po večeři s přípravkem Exviera + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Účinek na expozici rilpivirinu byl podobný jako u podávání rilpivirinu ráno s jídlem a s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Cyklosporin v dávce 100 mg podaných samostatně a 30 mg podaných s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Normalizované poměry dávek cyklosporinu jsou uvedeny pro interakci s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Takrolimus v dávce 2 mg byl podán samostatně a 2 mg s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Normalizované poměry takrolimu jsou uvedeny pro interakci 						

Léčivý přípravek/ Možný mechanismus us interakce	PODÁVÁ- NO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem.						
5. Normalizované parametry uváděny pro methadon, buprenorfin a naloxon.						
Poznámka: Dávky použité pro přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir byly následující: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg 1x denně a dasabuvir 400 mg 2x denně nebo 250 mg 2x denně. Expozice dasabuviru získané s dávkou 400 mg a dávkou 250 mg jsou podobné. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir byly ve všech studiích lékových interakcí podávány formou několikanásobných dávek, s výjimkou studií lékových interakcí s karbamazepinem, gemfibrozilem, ketokonazolem a sulfamethoxazolem/trimethoprimem.						

Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku /antikoncepce u mužů a žen

Při užívání přípravku Exviera s ribavirinem je třeba s extrémní opatrností dbát na to, aby pacientky a partnerky pacientů neotěhotněly. U všech živočišných druhů vystavených působení ribavirinu byly prokázány významné teratogenní a/nebo embryocidní účinky; ribavirin je proto u těhotných žen a u partnerů těhotných žen kontraindikován. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Pacientky: Ženy ve fertilním věku nesmí dostávat ribavirin, pokud během léčby ribavirinem a 4 měsíce po jejím ukončení nepoužívají účinné formy antikoncepce.

Pacienti a jejich partnerky: pacienti i jejich partnerky ve fertilním věku musí během léčby ribavirinem a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Ethinylestradiol je kontraindikován v kombinaci s přípravkem Exviera (viz bod 4.3). Další informace o specifické hormonální antikoncepci naleznete v bodech 4.3 a 4.4.

Těhotenství

O použití přípravku Exviera u těhotných žen existují jen velmi omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Z preventivních důvodů je lepší přípravek Exviera během těhotenství neužívat.

Pokud se společně s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem podává ribavirin, platí kontraindikace týkající se užívání ribavirinu během těhotenství (viz také souhrn údajů o přípravku pro ribavirin).

Kojení

Není známo, zda se dasabuvir a jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje od zvířat prokázaly vylučování dasabuviru a metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Vzhledem k možným nežádoucím účinkům léčivého přípravku u kojených dětí je třeba rozhodnout, zda se ukončí kojení nebo léčba přípravkem Exviera; je třeba vzít v úvahu význam terapie

pro matku. U pacientek dostávajících ribavirin je třeba prostudovat také souhrn údajů o přípravku pro ribavirin.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku dasabuviru na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba informovat o tom, že při léčbě přípravkem Exviera v kombinaci s ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem a ribavirinem byla hlášena únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Shrnutí bezpečnosti je založeno na souhrnných údajích z klinických studií fáze II a III u více než 2600 subjektů, které dostávaly přípravek Exviera a ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir s ribavirinem nebo bez něho.

U subjektů dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem byly nejčastějšími nežádoucími účinky (u více než 20 % subjektů) únava a nauzea. Podíl subjektů, které trvale ukončily léčbu kvůli nežádoucím účinkům, byl 0,2 % (5/2044) a u 4,8 % (99/2044) subjektů se kvůli nežádoucím účinkům musela snížit dávka ribavirinu.

U osob dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu byly nežádoucí účinky typicky spojované s ribavirinem (např. nauzea, insomnie, anémie) méně časté a ani jeden subjekt (0/588) kvůli nežádoucím účinkům terapii natrvalo nepřerušil.

Bezpečnostní profil přípravku Exviera a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru byl u pacientů bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou podobný, s výjimkou zvýšených četností přechodné hyperbilirubinemie v případech, kdy součástí léčby byl ribavirin.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V Tabulce 3 je uveden seznam nežádoucích účinků, u nichž existuje příčinná souvislost mezi nežádoucím účinkem a dasabuvirem v kombinaci s ombitasvirem/ paritaprevirem/ritonavirem s nebo bez ribavirinu, a nežádoucí účinek je alespoň přiměřeně možný. Většina nežádoucích účinků uvedených v Tabulce 3 měla u režimů obsahujících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir závažnost stupně 1.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$).

Tabulka 3. Nežádoucí reakce zjištěné u přípravku Exviera v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem nebo ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem

Frekvence	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2044	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Časté	Anémie	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
Velmi časté	Insomnie	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		
Velmi časté	Pruritus	
Vzácné	Angioedém	Angioedém
Časté		Pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Velmi časté	Astenie Únava	

*Soubor údajů zahrnuje všechny subjekty infikované genotypem 1 ve studiích fáze II a III včetně subjektů s cirhózou. Poznámka: Laboratorní abnormality jsou uvedeny v Tabulce 4.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Laboratorní abnormality

Změny ve vybraných laboratorních parametrech jsou popsány v Tabulce 4. Údaje jsou uvedeny vedle sebe kvůli zjednodušení prezentace; přímé porovnání mezi hodnocenými studiemi nelze provádět kvůli odlišnému uspořádání jednotlivých studií.

Tabulka 4. Vybrané naléhavé laboratorní abnormality vyvolané léčbou

Laboratorní parametry	SAPPHIRE I a II	PEARL II, III, a IV	TURQUOISE II (subjekty s cirhózou)
	Exviera a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 týdnů N = 770 n (%)	Exviera a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 týdnů N = 509 n (%)	Exviera a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 nebo 24 týdnů N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (stupeň 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × ULN (stupeň 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobin			
<100-80 g/l (stupeň 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
<80-65 g/l (stupeň 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
<65 g/l (stupeň 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Celkový bilirubin			
>3-10 × ULN (stupeň 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
>10 × ULN (stupeň 4)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ULN: Horní limit normálních hodnot			

Zvýšení ALT v séru

V souhrnné analýze klinických hodnocení s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem s ribavirinem a bez něho došlo u 1 % subjektů po zahájení terapie ke zvýšení hladin ALT v séru, přesahujícímu 5násobek horní meze běžných hodnot (ULN). Vzhledem k tomu, že incidence takových zvýšení u žen užívajících současně léky s obsahem ethinylestradiolu byla 26 %, jsou tyto léčivé přípravky s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem kontraindikovány. U jiných typů systémově podávaných estrogenů, běžně používaných pro hormonální substituční terapii (např. estradiol a konjugované estrogény), nebylo zvýšení incidence vzestupu hodnot ALT pozorováno. Zvýšení ALT bylo obvykle asymptomatické, obvykle k němu docházelo během prvních 4 týdnů terapie (průměr 20 dnů, rozmezí 8-57 dnů) a většinou během léčby samo ustoupilo. Dva pacienti, z toho jedna pacientka užívající ethinylestradiol, ukončili užívání přípravku Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kvůli zvýšeným hladinám ALT. Tři pacienti, z toho jedna pacientka užívající ethinylestradiol, přerušili užívání přípravku Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir na dobu jednoho až sedmi dnů. Většina těchto zvýšení ALT byla přechodná a hodnocená jako související s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Zvýšení ALT nebyla obvykle spojena se zvýšením bilirubinu. Cirhóza nebyla rizikovým faktorem pro zvýšení ALT (viz bod 4.4).

Zvýšení bilirubinu v séru

Přechodná zvýšení hladiny bilirubinu v séru (převážně nepřímého) byla pozorována u subjektů dostávajících přípravky Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem a souvisela s inhibicí transportérů bilirubinu OATP1B1/1B3 vlivem paritapreviru a hemolýzou indukovanou ribavirinem. Ke zvýšení bilirubinu došlo po zahájení léčby. Vrcholu bylo dosaženo během prvního týdne studie a obvykle během pokračování terapie odeznělo. Zvýšení hladin bilirubinu nebyla spojena se zvýšením aminotransferázy. Frekvence zvýšení nepřímého bilirubinu byla nižší u subjektů nedostávajících ribavirin.

Pacienti po transplantaci jater

Celkový bezpečnostní profil u pacientů s HCV infekcí po transplantaci jater, jimž byl podáván přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a ribavirin (navíc k imunosupresivní medikaci), byl podobný jako u subjektů léčených přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem v klinických studiích fáze III, i když frekvence některých nežádoucích účinků byla zvýšena. Deset subjektů (29,4 %) mělo po zahájení nejméně jednu hodnotu hemoglobinu nižší než 10 g/dl. U 10 z 34 subjektů (29,4 %) byla modifikována dávka ribavirinu kvůli snížení hemoglobinu a u 2,9 % (1/34) bylo podávání ribavirinu přerušeno. Modifikace dávky ribavirinu neměla vliv na četnost setrvalé virologické odpovědi (SVR). Pět subjektů potřebovalo erytropoetin, přičemž všichni zahájili léčbu dávkou ribavirinu 1000 až 1200 mg denně. Ani jeden subjekt nepotřeboval transfuzi krve.

Pacienti s koinfekcí HIV/HCV

Celkový bezpečnostní profil u pacientů s koinfekcí HCV/HIV-1 byl podobný jako u pacientů s monoinfekcí HCV. K přechodnému zvýšení celkového bilirubinu >3 x ULN (většinou nepřímého) došlo u 17 (27,0 %) subjektů; 15 z těchto subjektů dostávalo atazanavir. Ani u jednoho ze subjektů s hyperbilirubinemií nedošlo k současnému zvýšení aminotransferáz.

Nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh

Poruchy jater a žlučových cest: Během léčby přípravkem Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a s ribavirinem či bez něho byla pozorována jaterní dekompenzace a selhání jater (viz bod 4.4). Frekvence těchto účinků není známa.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Exviera u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Nejvyšší dokumentovaná jednorázová dávka dasabuviru podaná zdravým dobrovolníkům byla 2 g. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s léčivem ani klinicky významné laboratorní odchylky. Při předávkování se doporučuje u pacienta sledovat případné známky nežádoucích reakcí nebo účinků a ihned zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AX16

Mechanismus účinku

Dasabuvir je nenukleosidovým inhibitorem RNA-dependentní RNA-polymerázy viru hepatitidy C kódované genem NS5B. Tato polymeráza je nezbytná pro replikaci virového genomu.

Společné podávání dasabuviru s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem spojuje tři přímo působící antivirotika s různými mechanismy účinku a nepřekrývajícími se profily rezistence vůči cílovému HCV. Působí na různých stupních životního cyklu viru. Farmakologické vlastnosti ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru jsou uvedeny v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Aktivita v buněčné kultuře a při biochemických studiích

EC₅₀ pro dasabuvir proti kmenům genotypu 1a-H77 a 1b-Con1 dosáhla v testech na buněčných kulturách s replikony HCV hodnot 7,7 nM resp. 1,8 nM. V přítomnosti 40% lidské plasmy byla replikonová aktivita dasabuviru oslabena 12násobně až 13násobně. Průměrná EC₅₀ dasabuviru proti replikonům obsahujícím NS5B z panelu izolátů z dosud neléčených genotypů 1a resp. 1b v buněčných kulturách s replikony HCV byla 0,77 nM (rozsah 0,4 až 2,1 nM; n=11) resp. 0,46 nM (rozsah 0,2 až 2 nM; n=10). V biochemických testech dasabuvir inhiboval panel polymeráz genotypu 1a a 1b s průměrnou hodnotou IC₅₀ 4,2 nM (rozsah 2,2 až 10,7 nM; n=7).

Metabolit dasabuviru M1 dosáhl v testech na buněčných kulturách s replikony HCV hodnot EC₅₀ 39 resp. 8 nM proti kmenům genotypu 1a-H77 a 1b-Con1. Aktivita metabolitu M1 byla 3 až 4násobně snížena v přítomnosti 40% lidské plasmy. Dasabuvir vykazoval sníženou aktivitu v biochemických testech proti polymerázám NS5B z genotypů HCV 2a, 2b, 3a a 4a (hodnoty IC₅₀ v rozmezí od 900 nM do >20 μM).

Rezistence

V buněčné kultuře

Rezistence na dasabuvir nesená variantami v NS5B, vyselektovanými v buněčné kultuře nebo nalezenými v klinických studiích fáze IIb a III, byly fenotypicky charakterizovány v příslušných replikonech genotypu 1a nebo 1b.

V genotypu 1a substituce C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R a Y561H u HCV NS5B snížily citlivost na dasabuvir. V replikonu genotypu 1A byla aktivita dasabuviru snížena u substitucí M414T, S556G nebo Y561H 21násobně až 32násobně; u substitucí A553T, G554S nebo S556R 152násobně až 261násobně; a u substitucí C316Y a Y448H 1472násobně resp. 975násobně. Substituce G558R a D559G/N se objevily při léčbě, ale aktivitu dasabuviru proti těmto variantám nebylo možno kvůli špatné replikační schopnosti posoudit. V genotypu 1b substituce C316N, C316Y, M414T, Y448H a S556G u HCV NS5B snížily citlivost k dasabuviru. Aktivita dasabuviru byla u substitucí C316N a S556G snížena 5násobně resp. 11násobně, u M414T nebo Y448H 46násobně a u substitucí C316Y v replikonu genotypu 1b 1569násobně. Dasabuvir si udržel plnou aktivitu proti replikonům obsahujícím substituce S282T na místě vazby nukleosidu, M423T ve spodní části strukturní domény označované jako „palec“ a P495A/S, P496S nebo V499A v horní části uvedené domény.

Účinek výchozích substitucí/polymorfismů HCV na výsledek léčby

Byla provedena souhrnná analýza subjektů s infekcí HCV genotypu 1 léčených dasabuvirem, ombitasvirem a paritaprevirem s ribavirinem nebo bez něho v klinických hodnoceních fáze IIb a III. Cílem bylo prostudovat spojitost mezi výchozími substitucemi/polymorfismy NS3/4A, NS5A nebo NS5B a výsledkem léčby u doporučených režimů.

Ve více než 500 výchozích vzorcích genotypu 1a v této analýze byly nejčastěji pozorovanými variantami souvisejícími s rezistencí M28V (7,4 %) u NS5A a S556G (2,9 %) u NS5B. Přestože je Q80K polymorfismem s vysokou prevalencí u NS3 (41,2 % vzorků), působí minimální rezistenci na paritaprevir. Varianty na pozicích R155 a D168, spojované s rezistencí, byly u NS3 na počátku pozorovány vzácně (méně než 1 %). Ve více než 200 výchozích vzorcích genotypu 1b v této analýze byly nejčastěji pozorovanými variantami souvisejícími s rezistencí Y93H (7,5 %) u NS5A a C316N (17,0 %) a S556G (15 %) u NS5B. Vzhledem k nízké četnosti selhání pozorované u doporučených léčebných režimů u subjektů infikovaných HCV genotypů 1a a 1b se zdá, že výchozí výskyt variant má na pravděpodobnost dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) jen malý vliv.

V klinických studiích

Z 2510 subjektů infikovaných HCV genotypu 1 léčených v klinických studiích fáze IIb a III režimy obsahujícími dasabuvir, ombitasvir a paritaprevir s ribavirinem či bez něho (po dobu 8, 12 nebo 24 týdnů) došlo k virologickému selhání celkem u 74 subjektů (3 %) (primárně poléčebný relaps). Varianty, které se objevily při léčbě, a jejich prevalence u uvedených populací s virologickým selháním ukazuje Tabulka 5. Z 67 subjektů infikovaných genotypem 1a byly varianty NS3 pozorovány u 50 subjektů, varianty NS5A u 46 subjektů, varianty NS5B u 37 subjektů a varianty, které se objevily při léčbě u všech tří cílů léčiv, se vyskytly u 30 subjektů. Ze 7 subjektů infikovaných genotypem 1b byly varianty, které se objevily při léčbě u NS3, pozorovány u 4 subjektů, varianty NS5A u 2 subjektů a varianty jak u NS3, tak i NS5A u 1 subjektu. U žádného ze subjektů infikovaných genotypem 1b se při léčbě neobjevily varianty u všech 3 cílů léčiv.

Tabulka 5. Substitute, které se objevily u aminokyselin při léčbě, v souhrnné analýze režimů přípravku Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV nebo bez něho v klinických studiích fáze IIb a III (N=2510)

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

- Pozorováno nejméně u 2 subjektů s tímž podtypem.
- N=66 pro cíl NS5B.
- Substituce byly pozorovány v kombinaci s jinými substitucemi, které se objevily u NS3 na pozici R155 nebo D168.
- Pozorováno u kombinace u subjektů infikovaných genotypem 1b.
- Pozorováno u kombinace u 6 % (4/67) subjektů.

Poznámka: V buněčných kulturách byly selektovány následující varianty, které se ale neobjevily během léčby: NS3 – varianty A156T u genotypu 1a, R155Q a D168H u genotypu 1b; NS5A – varianty Y93C/H u genotypu 1a, L31F/V nebo Y93H v kombinaci s L28M, L31F/V nebo P58S u genotypu 1b; NS5B – varianty Y448H u genotypu 1a, M414T a Y448H u genotypu 1b.

Přetrvávání substitucí spojených s rezistencí

Přetrvávání substitucí aminokyselin u NS5B, NS5A a NS3, spojených s rezistencí dasabuviru, ombitasviru a paritapreviru bylo hodnoceno u subjektů infikovaných genotypem 1a ve studiích fáze IIb. Varianty M414T, G554S, S556G, G558R nebo D559G/N byly u NS5B při léčbě dasabuvirem zjištěny u 34 subjektů. Varianty M28T, M28V nebo Q30R byly u NS5A při léčbě ombitasvirem pozorovány u 32 subjektů. Varianty V36A/M, R155K nebo D168V se u NS3 objevily při léčbě pomocí paritapreviru u 47 subjektů.

Varianty NS3 V36A/M a R155K a varianty NS5B M414T a S556G byly detekovatelné i ve 48. týdnu po léčbě, zatímco varianta NS3 D168V a všechny ostatní varianty NS5B nebyly ve 48. týdnu po léčbě pozorovány. Všechny varianty, které se objevily při léčbě u NS5A, byly detekovatelné i ve 48. týdnu po léčbě. Vzhledem k vysoké četnosti SVR u genotypu 1b nebylo u tohoto genotypu možno stanovit tendence v přetrvávání variant, které se objevily během léčby.

Není-li detekován virus obsahující substituci spojenou s rezistencí, neznamená to, že daný rezistentní virus není již přítomen v klinicky významném množství. Dlouhodobý klinický dopad vzniku nebo přetrvávání viru obsahujícího substituce související s rezistencí na přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir na budoucí léčbu není znám.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence se očekává mezi inhibitory NS5A, inhibitory proteázy NS3/4A a nenukleosidovými inhibitory NS5B podle jednotlivých tříd. Dopad předchozí léčby dasabuvirem,

ombitasvirem nebo paritaprevirem na účinnost jiných inhibitorů NS5A, inhibitorů proteázy NS3/4A nebo inhibitorů NS5B nebyl studován.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Exviera v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a s ribavirinem či bez něho byla hodnocena v sedmi klinických studiích fáze III, včetně dvou studií prováděných výlučně u subjektů s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A), s více než 2360 subjekty s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1, jak souhrnně uvádí Tabulka 6.

Tabulka 6. Globální, multicentrické studie fáze III, prováděné s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem s ribavirinem (RBV) či bez něho.

Pokus	Počet léčených subjektů	Genotyp HCV (GT)	Shrnutí designu studie
S předchozí léčbou, bez cirhózy			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
S předchozí léčbou peginterferonem a ribavirinem, bez cirhózy			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL II (otevřená studie)	179	GT1b	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Bez předchozí léčby a po léčbě peginterferonem a ribavirinem, s kompenzovanou cirhózou			
TURQUOISE II (otevřená)	380	GT1	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 týdnů) Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 týdnů)
TURQUOISE III (otevřená)	60	GT1b	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 týdnů)

1.

Ve všech sedmi studiích se přípravek Exviera podával v dávce 250 mg dvakrát denně a dávka ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru byla 25 mg/150 mg/100 mg jednou denně. U subjektů dostávajících ribavirin byla dávka ribavirinu 1000 mg denně pro osoby s tělesnou hmotností pod 75 kg nebo 1200 mg denně pro osoby s tělesnou hmotností 75 kg a více.

Setrvalá virologická odpověď (SVR) byla primárním cílovým parametrem pro stanovení četnosti vyléčení HCV ve studiích fáze III a byla definována jako nekvantifikovatelná nebo nedetekovatelná HCV RNA 12 týdnů po ukončení léčby (SVR12). Trvání léčby bylo v každé studii pevně dané a neřídilo se hladinami HCV RNA subjektu (nebyl použit algoritmus léčby řízený terapeutickou odpovědí). Plasmatické hodnoty HCV RNA byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS TaqMan HCV (verze 2.0) pro použití se systémem High Pure. Spodní limit kvantifikace (LLOQ) testu byl 25 m.j. na ml.

Klinické studie u dosud neléčených dospělých

SAPPHIRE-I – genotyp 1, bez předchozí léčby

SAPPHIRE-I byla randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prováděná u 631 dosud neléčených dospělých s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1 bez cirhózy. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir byly podávány po dobu 12 týdnů léčby v kombinaci s ribavirinem. Subjekty randomizované do ramene s placebem dostávaly placebo po dobu 12 týdnů; poté dostávaly po dobu 12 týdnů v otevřené studii přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaci s ribavirinem.

Střední věk léčených subjektů (N=631) byl 52 let (rozmezí 18 až 70); 54,5 % tvořili muži; 5,4 % byli černoši; 16,2 % mělo index tělesné hmotnosti alespoň 30 kg/m²; 15,2 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 69,3 % mělo genotyp IL28B non-CC; 79,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 m.j./ml; 15,4 % mělo portální fibrózu (F2) a 8,7 % přemostující fibrózu (F3); 67,7 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 32,3 % mělo infekci HCV genotypu 1b.

Tabulka 7 ukazuje četnosti SVR12 u dosud neléčených subjektů s infekcí genotypu 1 dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaci s ribavirinem po dobu 12 týdnů ve studii SAPPHIRE-I.

Tabulka 7. SVR12 u dosud neléčených subjektů infikovaných genotypem 1 ve studii SAPPHIRE-I

Výsledek léčby	Exviera a ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir s RBV po 12 týdnů		
	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
Genotyp HCV 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
Genotyp HCV 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12			
VS při léčbě ^a	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Jiné ^b	9/473	1,9	

a. Potvrzený nález HCV ≥ 25 m.j./ml po dosažení HCV RNA < 25 m.j./ml během léčby, potvrzené zvýšení HCV RNA o 1 log₁₀ m.j./ml oproti nejnižší hodnotě (nadir), nebo nález HCV RNA trvale ≥ 25 m.j./ml při nejméně 6 týdnech léčby.

b. Jako „jiné“ bylo definováno časné přerušování podávání léku nikoliv vlivem virologického selhání a chybné hodnoty HCV RNA u SVR12.

Ani u jednoho ze subjektů s infekcí HCV genotypu 1b nedošlo při léčbě k virologickému selhání a u jednoho subjektu s infekcí HCV genotypu 1b došlo k relapsu.

PEARL-III – genotyp 1b, bez předchozí léčby

PEARL-III byla randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie prováděná u 419 dosud neléčených dospělých s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1b bez cirhózy. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupin dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem či bez něho po dobu 12 týdnů léčby.

Střední věk léčených subjektů (N=419) byl 50 let (rozmezí 19-70); 45,8 % tvořili muži; 4,8 % byli černoši; 16,5 % mělo index tělesné hmotnosti alespoň 30 kg/m²; 9,3 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 79,0 % mělo genotyp IL28B non-CC; 73,3 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 m.j./ml; 20,3 % mělo portální fibrózu (F2) a 10,0 % přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 8 ukazuje četnosti SVR12 u dosud neléčených subjektů s infekcí genotypu 1b dostávajících buď přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem nebo bez něho po dobu 12 týdnů ve studii PEARL III. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu měly v této

studii podobnou četností SVR12 (99,0 %) jako Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem (99,5 %).

Tabulka 8. SVR12 u dosud neléčených subjektů infikovaných genotypem 1b v studii PEARL III

Výsledek léčby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po 12 týdnech					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Jiné	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotyp 1a, bez předchozí léčby

PEARL-IV byla randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie prováděná u 305 dosud neléčených dospělých s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1a bez cirhózy. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:2 do skupin dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem či bez něho po dobu 12 týdnů léčby.

Střední věk léčených subjektů (N=305) byl 54 let (rozsah 19-70); 65,2 % tvořili muži; 11,8 % byli černoši; 19,7 % mělo index tělesné hmotnosti alespoň 30 kg/m²; 20,7 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 69,2 % mělo polymorfismus IL28B non-CC; 86,6 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 m.j./ml; 18,4 % mělo portální fibrózu (F2) a 17,7 % přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 9 ukazuje četnosti SVR12 u dosud neléčených subjektů s infekcí genotypu 1a dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem nebo bez ribavirinu po dobu 12 týdnů ve studii PEARL IV. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu nebyly neinferiorní v porovnání s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem s ribavirinem.

Tabulka 9. SVR12 u dosud neléčených subjektů infikovaných genotypem 1a v studii PEARL IV

Výsledek léčby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po 12 týdnech					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Jiné	1/100	1,0		4/205	2,0	

Klinické studie u dospělých po léčbě peginterferonem a ribavirinem

SAPPHIRE-II – genotyp 1, po léčbě peginterferonem a ribavirinem

SAPPHIRE-II byla randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prováděná u 394 subjektů s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1 bez cirhózy, které při předchozí léčbě pegIFN/RBV nedosáhly SVR. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaci s ribavirinem byly podávány po dobu 12 týdnů léčby. Subjekty randomizované do ramene s placebem dostávaly placebo po dobu 12 týdnů; poté dostávaly po dobu 12 týdnů přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaci s ribavirinem.

Sřřední věk léčených subjektů (N=394) byl 54 let (rozmezí 19-71); 49,0 % nereagovalo na předchozí léčbu pegIFN/RBV; 21,8 % na předchozí léčbu pegIFN/RBV reagovalo částečně; a u 29,2 % došlo po předchozí léčbě pegIFN/RBV k relapsu; 57,6 % tvořili muži; 8,1 % byli černoši; 19,8 % mělo index tělesné hmotnosti alespoň 30 kg/m²; 20,6 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 89,6 % mělo genotyp IL28B non-CC; 87,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 m.j./ml; 17,8 % mělo portální fibrózu (F2) a 14,5 % přemostující fibrózu (F3); 58,4 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 41,4 % mělo infekci HCV genotypu 1b.

Tabulka 10 ukazuje četnosti SVR12 u dříve léčených subjektů s infekcí genotypu 1, dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaci s ribavirinem po dobu 12 týdnů ve studii SAPPHERE-II.

Tabulka 10. SVR12 u subjektů léčených peginterferonem a ribavirinem, infikovaných genotypem 1 v studii SAPPHERE-II

Výsledek léčby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV po 12 týdnů		
	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
Genotyp HCV 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
Genotyp HCV 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12			
VS při léčbě	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Jiné	4/297	1,3	

U žádných subjektů s infekcí HCV genotypu 1b nedošlo během léčby k virologickému selhání a u 2 subjektů s infekcí HCV genotypu 1b došlo k relapsu.

PEARL-II – genotyp 1b, po léčbě peginterferonem a ribavirinem

PEARL-II byla randomizovaná, globální multicentrická, otevřená studie prováděná u 179 dospělých s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1b bez cirhózy, kteří při předchozí léčbě pegIFN/RBV nedosáhli SVR. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupin dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem či bez něho po dobu 12 týdnů léčby.

Sřřední věk léčených subjektů (N=179) byl 57 let (rozsah 26-70); 35,2 % nereagovalo na předchozí léčbu pegIFN/RBV; 28,5 % na předchozí léčbu pegIFN/RBV reagovalo částečně; a u 36,3 % došlo po předchozí léčbě pegIFN/RBV k relapsu; 54,2 % tvořili muži; 3,9 % byli černoši; 21,8 % mělo index tělesné hmotnosti alespoň 30 kg/m²; 12,8 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 90,5 % mělo genotyp IL28B non-CC; 87,7 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 m.j./ml; 17,9 % mělo portální fibrózu (F2) a 14,0 % přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 11 ukazuje četnosti SVR12 u již léčených subjektů s infekcí genotypu 1b dostávajících přípravek Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem nebo bez ribavirinu po dobu 12 týdnů ve studii PEARL II. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu měly v této studii podobnou četnost SVR12 (100,0 %) jako Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem (96,6 %).

Tabulka 11. SVR12 u subjektů léčených peginterferonem a ribavirinem, infikovaných genotypem 1b ve studii PEARL II

Výsledek léčby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po dobu 12 týdnů					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Jiné	2/88	2,3		0/91	0	

Klinická studie u subjektů s kompenzovanou cirhózou

TURQUOISE-II – subjekty s genotypem 1, dosud neléčené nebo po léčbě peginterferonem a ribavirinem, s kompenzovanou cirhózou

TURQUOISE-II byla randomizovaná, globální multicentrická, otevřená studie prováděná výlučně u 380 subjektů s infekcí genotypu 1 s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A), kteří buď nebyli dosud léčeni nebo při předchozí léčbě pegIFN/RBV nedosáhli SVR. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaci s ribavirinem byly podávány buď po dobu 12 nebo 24 týdnů léčby.

Střední věk léčených subjektů (N=380) byl 58 let (rozmezí 21-71); 42,1 % nebylo dosud léčeno; 36,1 % nereagovalo na předchozí léčbu pegIFN/RBV; 8,2 % na předchozí léčbu pegIFN/RBV reagovalo částečně; u 13,7 % došlo po předchozí léčbě pegIFN/RBV k relapsu; 70,3 % tvořili muži; 3,2 % byli černoši; 28,4 % mělo index tělesné hmotnosti alespoň 30 kg/m²; 14,7 % mělo počty trombocytů pod hodnotou 90 x 10⁹/l; 49,7 % mělo hodnoty albuminu pod 40 g/l; 86,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 m.j./ml; 81,8 % mělo genotyp IL28B non-CC; 24,7 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 68,7 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 31,3 % mělo infekci HCV genotypu 1b.

Tabulka 12 ukazuje četnosti SVR12 pro subjekty infikované genotypem 1 a s kompenzovanou cirhózou, buď dosud neléčené, nebo dříve léčené pomocí pegIFN/RBV.

Tabulka 12. SVR12 pro subjekty infikované genotypem 1 a s kompenzovanou cirhózou, buď dosud neléčené, nebo dříve léčené pomocí pegIFN/RBV

Výsledek léčby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV					
	12 týdnů			24 týdnů		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Celková SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
Genotyp HCV 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Bez předchozí léčby	59/64	92,2		53/56	94,6	
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
Genotyp HCV 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Bez předchozí léčby	22/22	100		18/18	100	
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Jiné	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. Pro primární cílové parametry účinnosti (celková četnost SVR12) jsou použity 97,5% intervaly spolehlivosti; pro sekundární cílové parametry účinnosti (četnosti SVR12 u subjektů infikovaných HCV genotypu 1a a 1b) jsou použity 95% intervaly spolehlivosti.

Četnosti relapsů u subjektů s GT1a a cirhózou podle výchozích laboratorních hodnot jsou uvedeny v Tabulce 13.

Tabulka 13. TURQUOISE-II: Četnosti relapsů podle výchozích laboratorních hodnot po 12 a 24 týdnech terapie u subjektů s infekcí genotypu 1a a kompenzovanou cirhózou

	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV Rameno 12 týdnů	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV Rameno 24 týdnů
Počet reagujících subjektů na konci léčby	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocyty $\geq 90 \times 10^9/l$ A albumin ≥ 35 g/l před léčbou		
Ano (u všech tří výše uvedených parametrů)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ne (ani u jednoho z výše uvedených parametrů)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= sérový alfa-fetoprotein		

U subjektů s příznivými výchozími hodnotami všech tří laboratorních parametrů (AFP < 20 ng/ml, trombocyty $\geq 90 \times 10^9/l$ a albumin ≥ 35 g/l), léčených po dobu 12 nebo 24 týdnů, byly četnosti relapsů podobné.

TURQUOISE-III: Klinické hodnocení subjektů infikovaných GT1b s cirhózou bez RBV

TURQUOISE-III je otevřené, multicetrické hodnocení fáze IIIb s jedním ramenem, hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Exviera a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru (bez ribavirinu), podávaných po 12 týdnů dosud neléčeným dospělým s infekcí HCV GT1b a kompenzovanou cirhózou a dospělým s infekcí HCV GT1b a kompenzovanou cirhózou po léčbě pegIFN/RBV.

Randomizováno a léčeno bylo 60 pacientů a 60/60 (100 %) dosáhlo SVR12. Hlavní charakteristiky jsou uvedeny níže.

Tabulka 14. Hlavní demografické charakteristiky v hodnocení TURQUOISE-III

Charakteristiky	N = 60
Věk, průměr (rozmezí) (roky)	60,5 (26-78)
Mužské pohlaví, n (%)	37 (61)
IL28B Non-CC genotyp, n (%)	50 (83)
Předchozí léčba HCV:	
žádná, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Výchozí albumin, střední hodnota (g/l)	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Výchozí počet trombocytů, střední hodnota ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Souhrnné analýzy klinických studií

Trvání odpovědi

Výsledky HCV RNA pro časové body SVR12 i SVR24 byly k dispozici celkem u 660 subjektů z klinických studií fáze II a III. U těchto subjektů byla pozitivní prediktivní hodnota SVR12 pro SVR24 99,8 %.

Souhrnná analýza účinnosti

V klinických studiích fáze III dostalo doporučený režim 1075 subjektů (včetně 181 s kompenzovanou cirhózou) (viz bod 4.2). Tabulka 15 ukazuje četnosti SVR u těchto subjektů.

U subjektů, které dostaly doporučený režim, dosáhlo celkové SVR 97 % (z nichž 181 subjektů s kompenzovanou cirhózou dosáhlo 97% SVR), přičemž u 0,5 % došlo k virologickému průlomů a u 1,2 % k poléčebnému relapsu.

Tabulka 15. Četnost SVR12 u doporučených léčebných režimů podle populací pacientů

Trvání terapie	Genotyp HCV 1b Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		Genotyp HCV 1a Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV	
	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou
	12 týdnů	12 týdnů	12 týdnů	24 týdnů
Bez předchozí terapie	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95% (53/56)
Po terapii pegIFN/RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95% (62/65)
Předchozí relaps	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100% (13/13)
Předchozí částečná odpověď	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100% (10/10)
Předchozí nulová odpověď	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93% (39/42)
Jiné selhání pegIFN/RBV	0	100 % (18/18)	0	0
CELKEM	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95% (115/121)

+ Jiné selhání pegIFN/RBV zahrnuje méně dobře dokumentovanou absenci odpovědi, relaps/průlom nebo jiné selhání pegIFN.

Vliv úpravy dávky ribavirinu na pravděpodobnost SVR

V klinických studiích fáze III nepotřebovalo 91,5 % subjektů během terapie úpravu dávky ribavirinu. U 8,5 % subjektů, kterým se dávka ribavirinu během terapie upravovala, byla četnost SVR (98,5 %) srovnatelná se subjekty, které si svou počáteční dávkou ribavirinu udržely po celou dobu léčby.

Klinické hodnocení u subjektů s infekcí HCV genotypu 1/koinfekcí HIV-1

V otevřeném klinickém hodnocení (TURQUOISE-I) byla bezpečnost a účinnost 12 nebo 24 týdnů léčby přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem hodnocena u 63 subjektů s chronickou hepatitidou C genotypu 1 a koinfekcí HIV-1. Doporučené dávkování pro HCV pacienty s koinfekcí HIV-1 je uvedeno v bodu 4.2. Subjekty dostávaly stabilní antiretrovirovou terapii proti HIV-1 (ART), zahrnující atazanavir posílený ritonavirem nebo raltegravir, podávaný společně s tenofovirem a emtricitabinem nebo lamivudinem.

Střední věk léčených subjektů (N = 63) byl 51 let (rozmezí 31 až 69); 24% subjektů byli černoši; 81% subjektů mělo genotyp IL28B non-CC; 19% subjektů mělo kompenzovanou cirhózu; 67% subjektů dosud nebylo léčeno pro HCV; 33% bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 89% subjektů mělo infekci HCV genotypu 1a.

Tabulka 16 ukazuje četnosti SVR12 u subjektů s infekcí HCV genotypu 1 a koinfekcí HIV-1 ve studii TURQUOISE-I.

Tabulka 16. SVR12 pro subjekty s koinfekcí HIV-1 ve studii TURQUOISE-I

Koncový bod	Rameno A 12 týdnů N = 31	Rameno B 24 týdnů N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Výsledek u subjektů, které nedosáhly SVR12		
Virologické selhání během léčby	0	1
Poléčebný relaps	1	2 ^a
Jiné		

- a. Na základě analýz počátečních vzorků a vzorků po virologickém selhání se zdá, že tato virologická selhání byla důsledkem reinfekce.

Ve studii TURQUOISE-I byly četnosti SVR12 u subjektů s HCV a koinfekcí HIV-1 konzistentní s četnostmi SVR12 v hodnoceních fáze III u subjektů s monoinfekcí HCV. Sedm ze 7 subjektů s infekcí genotypu 1b a 51 z 56 subjektů s infekcí genotypu 1a dosáhlo SVR12. Pět ze 6 subjektů s kompenzovanou cirhózou v každém rameni dosáhlo SVR12.

Klinické hodnocení u pacientů po transplantaci jater

Ve studii CORAL-1 byla studována bezpečnost a účinnost přípravku Exviera a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirinem po dobu 24 týdnů u 34 pacientů po transplantaci jater, infikovaných HCV genotypu 1. Tito pacienti byli v době zařazení do studie nejméně 12 měsíců po transplantaci. Dávka ribavirinu byla individualizována podle úvahy zkoušejícího, přičemž většina pacientů dostávala 600 až 800 mg jako počáteční dávku a většina pacientů také dostávala dávku 600 až 800 mg denně na konci léčby.

Zařazeno bylo 34 subjektů (29 s infekcí HCV genotypu 1a a 5 s infekcí HCV genotypu 1b), u kterých dosud infekce HCV nebyla po transplantaci léčena a kteří dosahovali stadia fibrózy F2 nebo méně podle klasifikačního systému METAVIR. Třicet tři subjektů z 34 (97,1%) dosáhlo SVR12 (96,6 % ze subjektů s infekcí genotypu 1a a 100 % ze subjektů s infekcí genotypu 1b). U 1 subjektu s infekcí HCV genotypu 1a došlo po léčbě k relapsu.

Klinické hodnocení u pacientů dostávajících chronickou opioidní substituční terapii

V multicentrické otevřené studii fáze II s jedním ramenem dostávalo 38 dosud neléčených subjektů nebo subjektů po léčbě pegIFN/RBV, necirhotických, s infekcí genotypu 1, užívajících stabilní dávky methadonu (N=19) nebo buprenorfinu s naloxonem či bez něho (N=19), po dobu 12 týdnů přípravek Exviera v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem. Střední věk léčených subjektů byl 51 let (rozmezí 26 až 64); 65,8 % byli muži a 5,3 % byli černoši. Většina (86,8 %) měla výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml a většina (84,2 %) měla infekci genotypu 1a, 68,4 % mělo genotyp IL28B non-CC, 15,8 % mělo portální fibrózu (F2) a 5,3 % přemost'ující fibrózu (F3). U 94,7 % infekce HCV dosud nebyla léčena.

SVR12 dosáhlo celkem 37 (97,4 %) z 38 subjektů. Ani u jednoho ze subjektů během léčby nedošlo k virologickému selhání nebo relapsu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Exviera a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chronické hepatitidy C (viz bod 4.2 – informace o použití v pediatrii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti kombinace přípravku Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů a u subjektů s chronickou hepatitidou C. Tabulka 17 ukazuje průměrnou C_{max} a AUC přípravku Exviera 250 mg dvakrát denně s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem 25 mg/150 mg/100 mg jednou denně po opakovaných dávkách podávaných s jídlem zdravým dobrovolníkům.

Tabulka 17. Geometrické průměry C_{max} , AUC opakovaných dávek přípravku Exviera 250 mg dvakrát denně a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru 25 mg/150 mg/100 mg podávaných jednou denně s jídlem zdravým dobrovolníkům

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

Absorpce

Dasabuvir byl absorbován po perorálním podání s průměrným T_{max} přibližně 4 až 5 hodin. Expozice dasabuviru se zvýšily úměrně dávce a akumulace je minimální. Rovnovážného farmakokinetického stavu se u dasabuviru podávaného společně s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem dosáhne po přibližně 12 dnech podávání.

Vliv jídla

Dasabuvir je třeba podávat s jídlem. Při všech klinických studiích se dasabuvir podával s jídlem.

Jídlo zvýšilo expozici (AUC) dasabuviru až o 30 % v porovnání se stavem nalačno. Zvýšení expozice bylo podobné bez ohledu na typ jídla (např. s vysokým nebo středním obsahem tuků) nebo počet kalorií (přibližně 600 kcal oproti přibližně 1000 kcal). Aby byla absorpce co největší, musí se Exviera užívat s jídlem bez ohledu na obsah tuků nebo kalorií.

Distribuce

Dasabuvir má vysokou vazbu na plasmatické proteiny. Vazba na plasmatické proteiny u osob s poruchou funkce ledvin nebo jater není výrazně pozměněna. Poměry koncentrací v krvi vůči plasmě se u lidí pohybovaly v rozmezí od 0,5 do 0,7, což naznačuje, že dasabuvir byl přednostně distribuován do plasmatického kompartmentu plné krve. Dasabuvir v rozmezí koncentrací od 0,05 do 5 $\mu\text{g/ml}$ se na proteiny lidské plasmy vázal více než z 99,5 % a vazba hlavního metabolitu M1 byla 94,5 %. V ustáleném stavu je poměr expozice M1 vůči dasabuviru přibližně 0,6. Vezmeme-li v úvahu vazbu M1 na proteiny a jeho aktivitu *in vitro* proti HCV genotypu 1, jeho očekávaný příspěvek k účinnosti bude podobný jako u dasabuviru. M1 je kromě toho substrátem jaterních transportérů pro vylučování látek rodiny OATP a OCT1, takže koncentrace hepatocytů a následně příspěvek k účinnosti může být větší než u dasabuviru.

Biotransformace

Dasabuvir je převážně metabolizován prostřednictvím CYP2C8 a v menší míře i CYP3A. Po podání dávky 400 mg ^{14}C -dasabuviru u lidí tvořil hlavní složku (přibližně 60 %) plasmatické radioaktivity související s léčivem nezměněný dasabuvir. V plasmě bylo nalezeno sedm metabolitů. Nejčetnějším metabolitem v plasmě byl M1, který představoval 21 % radioaktivity související s léčivem (AUC) v oběhu po jedné dávce; tvoří jej převážně CYP2C8 cestou oxidačního metabolismu.

Eliminace

Po podání dasabuviru s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem byl průměrný plasmatický poločas dasabuviru přibližně 6 hodin. Po dávce 400 mg ^{14}C -dasabuviru bylo přibližně 94 % radioaktivity

nalezeno ve stolici, s omezenou radioaktivitou (přibližně 2 %) v moči. Nezměněný dasabuvir tvořil 26,2 % a M1 31,5 % celkové dávky ve stolici. M1 je nejrozšířenější látkou v moči, představující 0,9% dávky. Údaje ukazují, že M1 se vylučuje hlavně biliární exkrecí, s přispěním glukuronidace zprostředkované UGT a v malé míře také oxidačním metabolismem.

Dasabuvir neinhibuje transportér organických aniontů (OAT1) *in vivo* a neočekává se, že by inhiboval transportéry organických kationtů (OCT2), transportéry organických aniontů (OAT3) nebo mnohočetné lékové a toxinové extruzní proteiny (MATE1 a MATE2K) v klinicky relevantních koncentracích; Exviera proto neovlivňuje transport léčivých přípravků těmito proteiny.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze III by 10leté zvýšení nebo snížení věku z 54 roků (střední věk ve studiích fáze III) mělo za následek <10% změnu expozic dasabuviru. Farmakokinetické informace pro pacienty >75 nejsou k dispozici.

Pohlaví nebo tělesná hmotnost

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze III by u žen byla expozice dasabuviru o 14 až 30 % vyšší než u mužů. Změna tělesné hmotnosti o 10 kg ze 76 kg (střední tělesná hmotnost ve studiích fáze III) by měla za následek <10% změnu v expozicích dasabuviru.

Rasa nebo etnický původ

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze III by expozice dasabuviru u osob asijského původu byla o 29 % až 39 % vyšší než u ostatních ras.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika kombinace ombitasviru v dávce 25 mg, paritapreviru v dávce 150 mg a ritonaviru v dávce 100 mg, s dasabuvirem v dávce 400 mg, byla hodnocena u subjektů s lehkou (CrCl: 60 až 89 ml/min), středně těžkou (CrCl: 30 až 59 ml/min) a těžkou (CrCl: 15 to 29 ml/min) poruchou funkce ledvin v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin.

U subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly střední hodnoty AUC vyšší o 21 % resp. 37 % resp. 50 %. Hodnoty M1 dasabuviru byla nižší o 6 % resp. 10 % resp. 13 %.

Změny v expozicích dasabuviru u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin nejsou považovány za klinicky významné. Omezené údaje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin nenaznačují žádné klinicky významné změny v expozici také v této skupině pacientů. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin na dialýze není třeba dávku přípravku Exviera upravovat (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika kombinace dávky 400 mg dasabuviru s 25 mg ombitasviru, 200 mg paritapreviru a 100 mg ritonaviru byla hodnocena u subjektů s lehkou (Child-Pugh A), středně těžkou (Child-Pugh B) a těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.

U subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater byly hodnoty AUC dasabuviru vyšší o 17 % resp. nižší o 16 % resp. vyšší o 325 %. Hodnoty AUC metabolitu dasabuviru M1 byly nezměněny resp. nižší o 57 % resp. vyšší o 77 %. Vazba dasabuviru a jeho metabolitu M1 na

plasmatické proteiny nebyla významně odlišná u subjektů s poruchou funkce jater v porovnání s normálními kontrolními subjekty (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem u pediatrických subjektů nebyla zkoumána (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dasabuvir nebyl genotoxický při souborném *in vitro* či *in vivo* testování zahrnujícím i bakteriální mutagenitu, chromozomové aberace za použití lidských lymfocytů z periferní krve a test myších mikrojader *in vivo*.

Dasabuvir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii transgenických myší až po nejvyšší studované dávky (2 g/kg/den), což mělo za následek expozice AUC dasabuviru přibližně 19násobně vyšší než jsou u lidí při doporučené klinické dávce 500 mg (250 mg dvakrát denně).

Podobně nebyl dasabuvir karcinogenní ve 2leté studii u potkanů až po nejvyšší studované dávky (800 mg/kg/den), což mělo za následek expozice dasabuviru přibližně 19násobně vyšší než jsou u lidí při dávce 500 mg.

Dasabuvir u hlodavců nepůsobil na životaschopnost embrya/plodu ani na plodnost a u dvou zvířecích druhů nebyl teratogenní. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomstva. Nejvyšší testovaná dávka dasabuviru vyvolala expozici rovnající se 16násobku až 24násobku (potkan) nebo 6násobku (králík) expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce.

Dasabuvir byl převažující složkou pozorovanou v mléce laktujících potkanů a na kojená mláďata neměl žádný vliv. Eliminační poločas v mléce potkana byl o něco kratší než v plasmě. AUC byla oproti plasmě asi dvojnásobná. Vzhledem k tomu, že dasabuvir je substrátem BCRP, distribuce do mléka se může změnit v případě, že dojde k inhibici nebo indukci tohoto transportéru společným podáním jiných léčivých přípravků. Přenos materiálu pocházejícího z dasabuviru přes placentu u těhotných potkanů byl minimální.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza (E460(i))

Monohydrát laktózy

Kopovidon

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety přípravku Exviera jsou dodávány v blistru PVC/PE/PCTFE s hliníkovou fólií; balení obsahuje 56 tablet (vícečetné balení obsahuje 4 balení po 14 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/14/983/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. ledna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz PŘÍLOHA I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, mohou být předloženy současně.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem vyhodnocení rekurence hepatocelulárního karcinomu spojené s užíváním přípravku Exviera provede držitel rozhodnutí o registraci klinickou prospektivní studii bezpečnosti s využitím údajů získaných u kohorty dobře definované skupiny pacientů dle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky. Závěrečná zpráva ze studie se předloží do:	2. čtvrtletí 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vícečetné balení v krabičce obsahující 56 (4 balení po 14) potahovaných tablet – včetně blue boxu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exviera 250 mg potahované tablety
dasabuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasabuvirum 250 mg (ve formě dasabuvirum natriicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 56 (4 balení po 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Užívejte **jednu** tabletu ráno.
Užívejte **jednu** tabletu večer.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/14/983/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

exviera

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička vícečetného balení pro 14 potahovaných tablet – bez blue boxu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exviera 250 mg potahované tablety
dasabuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasabuvirum 250 mg (ve formě dasabuvirum natriicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Užívejte **jednu** tabletu ráno.
Užívejte **jednu** tabletu večer.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/14/983/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

exviera

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exviera 250 mg tablety
dasabuvirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Exviera 250 mg potahované tablety dasabuvirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu. Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Exviera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Exviera užívat
3. Jak se přípravek Exviera užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Exviera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Exviera a k čemu se používá

Exviera je antivirový přípravek používaný k léčbě dospělých s chronickou (dlouhodobou) hepatitidou C (infekčním onemocněním, které postihuje játra a je vyvolané virem hepatitidy C). Jako léčivou látku obsahuje dasabuvir.

Exviera zastavuje dělení viru hepatitidy C a infikování nových buněk, a tím během určité doby zlikviduje virus z krve.

Tablety přípravku Exviera nepůsobí samy o sobě. Vždy se užívají společně s dalším protivirovým léčivým přípravkem obsahujícím ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Někteří pacienti mohou také užívat protivirovou léčivou látku ribavirin. Váš lékař si s Vámi pohovoří o tom, které z uvedených léků máte společně s přípravkem Exviera užívat.

Je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace ostatních protivirových léčivých přípravků, které užíváte s přípravkem Exviera. Máte-li nějaké otázky týkající se Vašich léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Exviera užívat

Neužívejte přípravek Exviera:

- jestliže jste alergický(á) na dasabuvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodu 6);
- jestliže máte kromě hepatitidy C jiné závažné problémy s játry;
- jestliže užíváte některé léky uvedené v následující tabulce. Je tomu tak proto, že při užívání přípravku Exviera a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s uvedenými léky může dojít k závažným

účinkům nebo ohrožení života. Uvedené léky mohou ovlivnit způsob, jakým Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir působí, a Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mohou ovlivnit způsob, jakým působí na ostatní léčivé přípravky.

Léky, které nesmíte s přípravkem Exviera užívat	
Lék nebo léčivá látka	Účel užívání léku
Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	K léčbě epilepsie
Efavirenz, etravirin, nevirapin	K léčbě infekce HIV
Enzalutamid	K léčbě rakoviny prostaty
Léky obsahující ethinylestradiol. Je obsažen například ve většině antikoncepčních pilulek a vaginálních kroužků používaných pro antikoncepci	K antikoncepci
Gemfibrozil	Ke snížení hladiny cholesterolu a ostatních tuků v krvi
Mitotan	Proti příznakům některých zhoubných nádorů nadledvin
Rifampicin	Proti bakteriální infekci
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Rostlinný přípravek proti úzkosti a mírné depresi. Tento lék může být vydáván bez lékařského předpisu.

Jestliže se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek Exviera neužívejte. Nejste-li si jistý(á), před užitím přípravku Exviera se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Exviera se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte kromě hepatitidy C nějaké další onemocnění jater;
- jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat.

Při užívání přípravku Exviera a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující příznaky, které mohou naznačovat zhoršení problémů s játry:

- pocit na zvracení, zvracení nebo ztráta chuti k jídlu;
- zpozorujete zežloutnutí kůže nebo očního bělma;
- máte tmavší moč než obvykle;
- zmatenost;
- zvětšení objemu břicha způsobené nahromaděním tekutiny.

Vztahuje-li se na Vás něco z výše uvedeného (nebo nejste-li si jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Exviera se svým lékařem nebo lékárníkem.

Krevní testy

Váš lékař nechá vyšetřit vzorky Vaší krve před léčbou přípravkem Exviera, během ní a po ní. Je tomu tak proto, aby mohl:

- rozhodnout, které další léky byste měli společně s přípravkem Exviera užívat a jak dlouho;
- potvrdit, zda Vaše léčení bylo úspěšné a zda již nemáte virus hepatitidy C;
- kontrolovat nežádoucí účinky přípravku Exviera nebo jiných protivirotických léků, které Vám předepsal k užívání společně s přípravkem Exviera (např. ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru).

Děti a dospívající

Přípravek Exviera nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let. Použití přípravku Exviera u dětí a dospívajících dosud nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a Exviera

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Existují některé léky, které s přípravkem Exviera **nesmíte užívat** – viz předchozí tabulka Léky, které nesmíte s přípravkem Exviera užívat.

Pokud užíváte některý z léků uvedených v následující tabulce, před užitím přípravku Exviera se **porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem**. Lékař možná bude muset změnit Vaši dávku těchto léků. Před užitím přípravku Exviera se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem také v případě, že užíváte hormonální antikoncepci. Přečtete si dále uvedené informace o antikoncepci.

Léky, o kterých musíte svého lékaře informovat dříve, než začnete užívat přípravek Exviera	
Lék nebo léčivá látka	Účel užívání léku
Alprazolam, diazepam	K léčbě úzkosti, záchvatů paniky (náhlé úzkosti) a problémů se spaním
Cyklosporin, takrolimus	K potlačení imunitního systému
Cyklobenzaprin, karisoprodol	K léčbě svalových křečí
Dabigatran	Na ředění krve
Deferasirox	Pomáhá snižovat hladiny železa v krvi
Digoxin, amlodipin	K léčbě onemocnění srdce nebo vysokého krevního tlaku
Furosemid	Proti hromadění nadbytečného množství tekutiny v těle
Hydrokodon	K léčbě bolesti
Imatinib	K léčbě některých druhů rakoviny krve
Levothyroxin	K léčbě hypotyreózy (snížená činnost štítné žlázy)
Darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	Proti infekci HIV
Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	K léčbě žaludečních vředů a jiných žaludečních problémů
Rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	Na snížení hladiny cholesterolu v krvi
S-mefentyoin	K léčbě epilepsie
Teriflunomid	K léčbě roztroušené sklerózy
Sulfasalazin	K léčbě zánětlivých střevních onemocnění nebo revmatoidní artritidy
Warfarin a jiná podobná léčiva nazývaná antagonisté vitamínu K*	Na ředění krve

*Váš lékař bude možná muset zvýšit frekvenci Vašich krevních testů, aby zkontroloval Vaši krevní srážlivost.

Jestliže se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo nejste-li si jistý(á)), porad'te se před užitím přípravku Exviera se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a antikoncepce

Účinky přípravku Exviera během těhotenství nejsou známy. Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nemají přípravek Exviera užívat.

- Vy nebo Váš partner musíte během léčby používat účinnou metodu antikoncepce. Antikoncepční přípravky obsahující ethinylestradiol nelze v kombinaci s přípravkem Exviera používat. Porad'te se se svým lékařem, jaká antikoncepce bude pro Vás nejlepší.

Zvláštní opatrnosti je třeba v případě, že se Exviera užívá společně s ribavirinem. Ribavirin může způsobit vážné vrozené vady. Ribavirin přetrvává v těle dlouho po ukončení léčby, a proto je třeba účinnou formu antikoncepce používat nejen během léčby, ale i nějakou dobu po ní.

- Dostává-li ribavirin pacientka, která otěhotní, hrozí riziko vrozených vad.
- Riziko vrozených vad hrozí i v případě, že ribavirin užívá muž, jehož partnerka otěhotní.
- Velmi pečlivě si přečtěte bod „Těhotenství“ v příbalové informaci ribavirinu. Je třeba, aby si dané informace přečetli muži i ženy.
- Pokud během léčby přípravkem Exviera a ribavirinem nebo v následujících měsících po léčbě otěhotníte nebo pokud otěhotní Vaše partnerka, musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Kojení

Během léčby přípravkem Exviera nemáte kojít. Není známo, zda léčivé látky v přípravku Exviera (dasabuvir) přecházejí do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří pacienti při užívání přípravku Exviera s jinými léky k léčbě infekce hepatitidou C hlásili pocit velké únavy. Cítíte-li únavu, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Exviera obsahuje monohydrát laktózy.

Jestliže Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním dříve, než tento přípravek začnete užívat.

3. Jak se přípravek Exviera užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety přípravku Exviera nepůsobí samy o sobě. Vždy se užívají společně s dalšími protivirovými léky, například ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Lékař Vám též může dát protivirový přípravek obsahující ribavirin.

Kolik tablet Exviery se užívá

Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně. Užívá se jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Jak se Exviera užívá

- Tablety užívejte s jídlem. Typ jídla není důležitý.
- Tabletu spolkněte celou.
- Tablety nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte, protože mohou mít hořkou chuť.

Jak dlouho se Exviera užívá

Přípravek Exviera budete užívat 12 nebo 24 týdnů. Váš lékař Vám řekne, jak dlouho bude léčba trvat. Nepřestávejte přípravek Exviera užívat, dokud Vám Váš lékař neřekne. Je velmi důležité, abyste dokončil(a) celou léčebnou kúru. Tím dáte léku nejlepší šanci na likvidaci infekce virem hepatitidy C.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Exviera, než jste měl(a)

V případě, že jste si náhodně vzal(a) více než je doporučená dávka, je třeba, abyste ihned kontaktoval(a) svého lékaře nebo šel(šla) do nejbližší nemocnice. Obal od léku si vezměte s sebou, abyste mohl(a) snadno popsát, co jste si vzal(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Exviera

Je důležité dávku tohoto léku nevynechat. Pokud dávku vynecháte a:

- svou další dávku si máte **vzít za více než 6 hodin** – užíjte vynechanou dávku s jídlem co nejdříve.

- svou další dávku si máte vzít za **méně než 6 hodin** – vynechanou dávku si neberte, užijte svou následující dávku jako obvykle s jídlem.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

Nežádoucí účinky při užívání přípravku Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem:

Časté: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 10

- Svědění

Vzácné: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 1000

- Otok vrstev kůže, který může postihnout jakoukoli část těla včetně obličeje, jazyka nebo krku a může způsobit obtížné polykání nebo dýchání (angioedém)

Nežádoucí účinky při užívání přípravku Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem:

Velmi časté: mohou ovlivnit více než 1 pacienta z 10

- Pocit velké únavy
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Svědění
- Problémy se spaním (nespavost)
- Pocit slabosti nebo nedostatku energie (astenie)

Časté: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 10

- Anémie (nízký počet červených krvinek)

Vzácné: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 1000

- Otok vrstev kůže, který může postihnout jakoukoli část těla včetně obličeje, jazyka nebo krku a může způsobit obtížné polykání nebo dýchání (angioedém)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Exviera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Exviera obsahuje

- Jedna potahovaná tableta obsahuje dasabuvirum 250 mg (ve formě dasabuvirum natriicum monohydricum).
- Dalšími složkami jsou:
 - jádro tablety: mikrokrystalická celulóza (E460(i)), monohydrát laktózy, kopovidon, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát (E470b).
 - potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

Jak Exviera vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Exviera jsou béžové, oválné, potahované tablety o rozměrech 14,0 mm x 8,0 mm, označené textem „AV2“. Tablety přípravku Exviera jsou baleny do blistrů obsahujících 2 tablety. Jedna krabička obsahuje 56 tablet (vícečetné balení 4 krabiček po 14 tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velká Británie

Výrobce

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

Máte-li zájem o libovolné informace týkající se tohoto léčivého přípravku, kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

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

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

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.r.l.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.