

**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 45 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Béžová, 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 genotypovou specifitu viru hepatitidy C (HCV) – viz body 4.4 a 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

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

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

Léčivé přípravky, jejichž společné podání se doporučuje, a doba trvání kombinované léčby s dasabuvirem jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1. Léčivé přípravky, jejichž společné podání se doporučuje, a doba trvání kombinované léčby s dasabuvirem podle populace pacientů**

Populace pacientů	Léčba*	Trvání
<b>Genotyp 1b, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou</b>	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 týdnů  8 týdnů může být zváženo u dosud neléčených pacientů s infekcí genotypu 1b s mírnou až středně těžkou fibrózou** (viz bod 5.1, studie GARNET)
<b>Genotyp 1a, bez cirhózy</b>	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 týdnů
<b>Genotyp 1a, s kompenzovanou cirhózou</b>	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 týdnů (viz bod 5.1)
<p>* Poznámka: Při volbě dávkování u pacientů s infekcí neznámým subtypem genotypu 1 nebo smíšenou infekcí genotypem 1 se řiďte doporučením pro infekci genotypu 1a.  ** Při posuzování závažnosti onemocnění jater za použití neinvazivních metod je přesnost zvýšena kombinací krevních biomarkerů nebo kombinací měření tuhosti jaterní tkáně a krevního testu; závažnost onemocnění jater má být stanovena u všech pacientů se středně těžkou fibrózou 8 týdnů před zahájením léčby.</p>		

#### *Vynechané dávky*

Pokud dojde k vynechání předepsané dávky dasabuviru, lze ji užít do 6 hodin. Pokud od posledního užití dávky dasabuviru 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*

Doporučené dávkování uvedené v tabulce 1 má být dodržováno. 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 dasabuvir 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 inhibitory kalcineurinu je uvedeno v bodu 4.5.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není třeba dávku dasabuviru 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 dasabuviru 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 jater (Child-Pugh A) není třeba dávku dasabuviru upravovat. Dasabuvir se nemá používat u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost dasabuviru u dětí do 18 let nebyly stanoveny. 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 dasabuviru 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.

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz bod 5.2).

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 dasabuvirus 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
- apalutamid, enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

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

Inhibitory CYP2C8:

- gemfibrozil

Dasabuvir 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 dasabuvirem se nedoporučuje. Dasabuvir se při léčbě chronické hepatitidy C musí podávat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu infekce hepatitidou C (viz body 4.2 a 5.1).

#### Riziko dekompenzace a selhání jater u pacientů s cirhózou

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených dasabuvirem 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.

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

U pacientů s cirhózou:

- Klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace (například ascites, jaterní encefalopatie, krvácení z varixů) mají být monitorovány.
- 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.
- Léčba má být přerušena u pacientů s projevy jaterní dekompenzace.

### Zvýšení hladiny 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 hladiny ALT na více než pětinásobek horní hranice běžných hodnot. Zvýšení hladiny 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 hladiny 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 hladiny 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 dasabuvirem s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem přejít na jinou metodu antikoncepce (viz body 4.3 a 4.5).

Přestože zvýšení hladiny 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 stolicí, 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 přerušování 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 dasabuviru 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.

### Použití s takrolimem, sirolimem a everolimem

Současné podávání dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru se systémově podávaným takrolimem, sirolimem nebo everolimem zvyšuje koncentrace imunosupresiva v důsledku inhibice CYP3A ritonavirem (viz bod 4.5). Při současném podávání dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru se systémově podávaným takrolimem byly pozorovány závažné a/nebo život ohrožující účinky a podobné riziko lze očekávat u sirolimu a everolimu.

Je třeba se vyhnout současnému použití takrolimu nebo sirolimu s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem, pokud přínosy nepřeváží rizika. Pokud je takrolimus nebo sirolimus používán současně s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem, je doporučována opatrnost a doporučené dávky a strategie pro monitorování jsou uvedeny v bodu 4.5. Everolimus nemůže být používán, protože nejsou k dispozici vhodné síly pro úpravu dávkování.

Celkové koncentrace takrolimu nebo sirolimu v krvi mají být monitorovány po zahájení a v průběhu současného podávání s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a dávka a/nebo frekvence podávání mají být upraveny dle potřeby. Pacienti mají být často monitorováni, zda u nich nedochází k jakýmkoli změnám renálních funkcí nebo k nežádoucím účinkům spojeným s takrolimem nebo sirolimem. Další informace týkající se dalšího podávání a instrukcí pro sledování naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro takrolimus nebo sirolimus.

### Deprese nebo psychiatrická onemocnění

Případy deprese a vzácněji sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů byly hlášeny u léčby dasabuvirem s nebo bez ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru, ve většině případů v kombinaci s ribavirinem. Ačkoli u některých případů byly deprese, psychiatrická onemocnění a/nebo zneužívání léků v anamnéze, nelze vyloučit příčinnou souvislost s dasabuvirem s nebo bez ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru. Je třeba věnovat pozornost pacientům s existující anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění. Pacienti a pečující osoby mají být proškoleni, aby oznámili předepisujícímu lékaři jakékoli změny chování nebo nálady a jakékoli sebevražedné myšlenky.

### Genotypová specifita

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; dasabuvir se proto pro léčbu pacientů infikovaných jinými genotypy než genotyp 1 nemá použít.

### Společné podávání s dalšími přímo působícími antiviroty proti HCV

Byla stanovena bezpečnost a účinnost dasabuviru v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a s ribavirinem či bez něho. Společné podávání dasabuviru s ostatními antiviroty 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 dasabuvir 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 léčby 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 ještě zvýšit, 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 antivirotyky. 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.

## Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirotyky dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykemii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirotyky, je třeba pečlivě monitorovat glykemii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirotyky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

## Laktóza

Exviera obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## 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 hladiny ALT (viz tabulka 2).

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

### Farmakokinetické interakce

#### *Potenciál dasabuviru 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 dasabuvir 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 P-gp ve střevě*

Dasabuvir je *in vitro* inhibitorem P-gp; při podání s dasabuvirem 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), antidiabetik (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. ciprofloxacín, cyklobenzaprin, theofylin a kofein). U substrátů CYP2D6 (např. desipramin, metoprolol a dextromethorfan) 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 inhibítoem 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 inhibítoem 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 dasabuvirem 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 dasabuviru s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem pro řadu léčivých přípravků jsou uvedena v tabulce 2.

Pokud již pacient užívá nebo začíná užívat během léčby dasabuvirem 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 dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem upraveny dávky současně podávaného léčivého přípravku, je třeba tyto dávky po dokončení terapie dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem znovu upravit.

Tabulka 2 uvádí vliv poměru průměrů nejmenších čtverců (90% interval spolehlivosti) na koncentraci dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru a současně podávaných léčivých přípravků. Směr šipky ukazuje směr změny v expozicích ( $C_{max}$  a AUC) u paritapreviru, ombitasviru, 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. Dasabuvir se podává s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Informace o interakcích s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

**Tabulka 2. Interakce mezi dasabuvirem s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a jinými léčivými přípravky**

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁ- NO S	ÚČINEK	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinické poznámky
<b>AMINOSALICYLÁTY</b>						
Sulfasalazin  Mechanismus: inhibice BCRP paritaprevirem , ritonavirem a dasabuvirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se:  $\uparrow$ sulfasalazin				Při společném podávání sulfasalazinu s dasabuvirem s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem je třeba dbát opatrnosti.
<b>ANTIARYTMIKA</b>						
Digoxin  Jedna dávka 0,5 mg  Mechanismus: inhibice P-gp dasabuvirem, paritaprevirem a ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	$\leftrightarrow$ digoxin  $\leftrightarrow$ dasabuvir  $\leftrightarrow$ ombitasvir  $\leftrightarrow$ paritaprevir	1,15 (1,04–1,27)  0,99 (0,92–1,07)  1,03 (0,97–1,10)  0,92 (0,80–1,06)	1,16 (1,09–1,23)  0,97 (0,91–1,02)  1,00 (0,98–1,03)  0,94 (0,81–1,08)	1,01 (0,97–1,05)  0,99 (0,92–1,07)  0,99 (0,96–1,02)  0,92 (0,82–1,02)	I když dávku digoxinu není třeba upravovat, doporučuje se vhodné monitorování hladin digoxinu v séru.
<b>ANTIBIOTIKA (SYSTÉMOVÉ PODÁNÍ)</b>						
Sulfamethoxazol, trimethoprim  800/160 mg dvakrát denně  Mechanismus: zvýšení dasabuviru možná vlivem inhibice CYP2C8	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	$\uparrow$ sulfamethoxazol,  $\uparrow$ trimethoprim  $\uparrow$ dasabuvir  $\leftrightarrow$ ombitasvir  $\downarrow$ paritaprevir	1,21 (1,15–1,28)  1,17 (1,12–1,22)  1,15 (1,02–1,31)  0,88 (0,83–0,94)  0,78 (0,61–1,01)	1,17 (1,14–1,20)  1,22 (1,18–1,26)  1,33 (1,23–1,44)  0,85 (0,80–0,90)  0,87 (0,72–1,06)	1,15 (1,10–1,20)  1,25 (1,19–1,31)  NA  NA  NA	Úprava dávky dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není třeba.

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
trimethoprim						
<b>CYTOSTATIKA</b>						
Apalutamid Enzalutamid Mitotan Mechanismus: indukce CYP3A4 apalutamidem, enzalutamidem nebo mitotanem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).
Imatinib Mechanismus: inhibice BCRP paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ imatinib				Je doporučeno klinické monitorování a nižší dávky imatinibu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>						
Warfarin Jedna dávka 5 mg a jiní antagonisté vitamínu K	dasabuvir + 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 dasabuvirem 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	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ dabigatran-etexilát				Dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir mohou zvyšovat plasmatickou koncentraci dabigatran-etexilátu. Nutno používat s opatrností.
<b>ANTIKNVULZIVA</b>						
Karbamazepin 200 mg jednou denně, následováno 200 mg dvakrát denně Mechanismus: indukce CYP3A4	dasabuvir + 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	
		↓	0,34	0,30	Nerelevantní	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
karbamazepinem		paritaprevir	(0,25–0,48)	(0,23–0,38)		
Fenobarbital Mechanismus: indukce CYP3A4 fenobarbitalem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Fenytoin Mechanismus: indukce CYP3A4 fenytoinem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
S-mefenytin Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↓ S-mefenytin				Klinické monitorování a úprava dávky S-mefenytoinu může být zapotřebí.
<b>ANTIDEPRESIVA</b>						
Escitalopram Jedna dávka 10 mg	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ escitalopram	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	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetin	0,79 (0,67–0,94)	0,75 (0,67–0,83)	Nerelevantní	Úprava dávky duloxetinu není nutná.  U dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru 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)	
<b>ANTIMYKOTIKA</b>						
Ketokonazol 400 mg 1x denně Mechanismus: inhibice CYP3A4/P-gp ketokonazolem a paritaprevirem / ritonavirem/ ombitasvirem	dasabuvir + 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	
<b>ANTIHYPERLIPIDEMIKA</b>						

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
Gemfibrozil 600 mg 2x denně  Mechanismus: zvýšení expozice dasabuviru je způsobeno inhibicí CYP2C8 a zvýšení paritapreviru je pravděpodobně způsobeno inhibicí OATP gemfibrozilem	dasabuvir + 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	
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY</b>						
Rifampicin  Mechanismus: indukce CYP3A4 rifampicinem	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA, BIGUANIDY</b>						
Metformin 500 mg jedna dávka	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ metformin	0,77 (0,71–0,83)	0,90 (0,84–0,97)	NA	Dávka metforminu se při společném podání s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem nemusí upravovat.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74–0,93)	0,86 (0,78–0,94)	0,95 (0,84–1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87–0,98)	1,01 (0,97–1,05)	1,01 (0,98–1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44–0,91)	0,80 (0,61–1,03)	1,22 (1,13–1,31)	
<b>BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ</b>						
Amlodipin Jedna dávka 5 mg  Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipin	1,26 (1,11–1,44)	2,57 (2,31–2,86)	—	Snížení dávky amlodipinu o 50 % a monitorování klinických účinků u pacientů.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97–1,14)	1,01 (0,96–1,06)	0,95 (0,89–1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95–1,06)	1,00 (0,97–1,04)	1,00 (0,97–1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64–0,94)	0,78 (0,68–0,88)	0,88 (0,80–0,95)	
<b>KONTRACEPTIVA</b>						
Ethinylestradiol/ norgestimát 0,035/0,25 mg 1x denně  Mechanismus: možná vlivem inhibice UGT	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ ethinylestradiol	1,16 (0,90–1,50)	1,06 (0,96–1,17)	1,12 (0,94–1,33)	Perorální antikoncepce s obsahem ethinylestradiolu je kontraindikována (viz bod 4.3).
		Metabolity norgestimátu:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91–2,67)	2,54 (2,09–3,09)	2,93 (2,39–3,57)	
		↑ norgestromin	2,01 (1,77–2,29)	2,60 (2,30–2,95)	3,11 (2,51–3,85)	
	↓ dasabuvir	0,51 (0,22–1,18)	0,48 (0,23–1,02)	0,53 (0,30–0,95)		

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
paritaprevirem , ombitasvirem a dasabuvirem		↔ ombitasvir	1,05 (0,81–1,35)	0,97 (0,81–1,15)	1,00 (0,88–1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40–1,21)	0,66 (0,42–1,04)	0,87 (0,67–1,14)	
Norethisteron (pilulka obsahující jen progestin)  0,35 mg 1x denně	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ norethisteron	0,83 (0,69–1,01)	0,91 (0,76–1,09)	0,85 (0,64–1,13)	Úprava dávky u norethisteronu nebo dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není zapotřebí.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90–1,14)	0,96 (0,85–1,09)	0,95 (0,80–1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93–1,08)	0,99 (0,94–1,04)	0,97 (0,90–1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95–1,62)	1,23 (0,96–1,57)	1,43 (1,13–1,80)	
<b>DIURETIKA</b>						
Furosemid  Jedna dávka 20 mg  Mechanismus: možná vlivem inhibice UGT1A1 paritaprevirem , ombitasvirem a dasabuvirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17–1,72)	1,08 (1,00–1,17)	—	Může být zapotřebí monitorovat klinické účinky u pacientů a případně snížit dávku až o 50 %.  U dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není třeba upravovat dávku.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96–1,31)	1,09 (0,96–1,23)	1,06 (0,98–1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03–1,26)	1,07 (1,01–1,12)	1,12 (1,08–1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63–1,36)	0,92 (0,70–1,21)	1,26 (1,16–1,38)	
<b>HCV ANTIVIROTIKA</b>						
Sofosbuvir  400 mg jednou denně  Mechanismus: inhibice BCRP a P-gp paritaprevirem , ritonavirem a dasabuvirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38–1,88)	2,12 (1,91–2,37)	NA	Dávku sofosbuviru není třeba při podání s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem upravovat.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90–1,16)	1,27 (1,14–1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98–1,22)	1,02 (0,95–1,10)	0,85 (0,76–0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84–1,03)	0,93 (0,87–0,99)	0,92 (0,88–0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65–1,01)	0,85 (0,71–1,01)	0,82 (0,67–1,01)	
<b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>						
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mechanismus: indukce CYP3A4 třezalkou tečkovanou	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY PROTEÁZY</b>						
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	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84–0,99)	1,01 (0,93–1,10)	0,90 (0,81–1,01)	Doporučená dávka atazanaviru je 300 mg, bez ritonaviru, v kombinaci
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71–0,96)	0,82 (0,71–0,94)	0,79 (0,66–0,94)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
(podaných ve stejnou dobu)  Mechanismus: zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP atazanavirem		↓ ombitasvir	0,77 (0,70–0,85)	0,83 (0,74–0,94)	0,89 (0,78–1,02)	s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Atazanavir musí být podán ve stejnou dobu jako dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dávka ritonaviru v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem optimalizuje farmakokinetiku atazanaviru.
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06–1,99)	1,94 (1,34–2,81)	3,26 (2,06–5,16)	
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	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92–1,13)	1,19 (1,11–1,28)	1,68 (1,44–1,95)	U dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není třeba upravovat dávku.  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.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73–0,91)	0,81 (0,71–0,92)	0,80 (0,65–0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72–0,96)	0,90 (0,78–1,02)	1,00 (0,89–1,13)	
		↑ 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	dasabuvir + 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 optimalizuje 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	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79–0,96)	0,80 (0,74–0,86)	0,57 (0,48–0,67)	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 optimalizuje farmakokinetiku darunaviru). Tento režim lze použít v nepřítomnosti větší rezistence na IP (tj. absence darunavir rezistentních mutací), viz také bod 4.4.
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67–1,05)	0,73 (0,62–0,86)	0,54 (0,49–0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65–0,88)	0,73 (0,66–0,80)	0,73 (0,64–0,83)	
		↓ 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	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70–0,90)	1,34 (1,25–1,43)	0,54 (0,48–0,62)	Darunavir v kombinaci s ombitasvirem/
		↓ 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)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ S	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
(podáno večer)  Mechanismus: neznámý		↓ paritaprevir	0,70 (0,50–0,99)	0,81 (0,60–1,09)	1,59 (1,23–2,05)	paritaprevirem/ ritonavirem + dasabuvirem se nedoporučuje u pacientů s větší rezistencí na IP.  U dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru není třeba upravovat dávku.
Lopinavir / ritonavir  400/100 mg 2x denně  Mechanismus: zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí CYP3A/ efluxních transportérů lopinavirem a vyšší dávkou ritonaviru	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76–0,99)	0,94 (0,81–1,10)	1,15 (0,93–1,42)	Použití lopinaviru/ ritonaviru v dávce 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).
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75–1,31)	0,93 (0,75–1,15)	0,68 (0,57–0,80)	
		↔ 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)	
<b>HIV ANTIVIROTIKA: NENUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY</b>						
Rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg 1x denně, ráno s jídlem  Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08–3,12)	3,25 (2,80–3,77)	3,62 (3,12–4,21)	Společné podávání dasabuviru 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 dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ ritonaviru 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- disoproxil- fumarát	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Společné podávání režimů založených na efavirenzu (induktor CYP3A4) s paritaprevirem/ritonavirem + dasabuvirem mělo za následek zvýšení hladiny 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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
600/300/ 200 mg 1x denně  Mechanismus: možná enzymová indukce efavirenzem						
Nevirapin  Etravirin	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITOR HIV-1 INTEGRÁZY</b>						
Dolutegravir  50 mg jednou denně  Mechanismus: možná inhibicí UGT1A1 paritaprevirem, dasabuvirem a ombitasvirem a inhibicí CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↔ paritaprevir	1,22 (1,15–1,29)  1,01 (0,92–1,11)  0,96 (0,89–1,03)  0,89 (0,69–1,14)	1,38 (1,30–1,47)  0,98 (0,92–1,05)  0,95 (0,90–1,00)  0,84 (0,67–1,04)	1,36 (1,19–1,55)  0,92 (0,85–0,99)  0,92 (0,87–0,98)  0,66 (0,59–0,75)	Dávku dolutegraviru není třeba při podání s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem upravovat.
Raltegravir  400 mg 2x denně  Mechanismus: inhibice UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir  Během společného podávání nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozicích dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru (na základě srovnání s historickými údaji).	2,33 (1,66–3,27)	2,34 (1,70–3,24)	2,00 (1,17–3,42)	Úprava dávky raltegraviru nebo dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není nutná.
<b>HIV ANTIVIROTIKA: NUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY</b>						
Abakavir/ lamivudin  600/300 mg jednou denně	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abakavir  ↓ lamivudin  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↔ paritaprevir	0,87 (0,78–0,98)  0,78 (0,72–0,84)  0,94 (0,86–1,03)  0,82 (0,76–0,89)  0,84 (0,69–1,02)	0,94 (0,90–0,99)  0,88 (0,82–0,93)  0,91 (0,86–0,96)  0,91 (0,87–0,95)  0,82 (0,70–0,97)	NA  1,29 (1,05–1,58)  0,95 (0,88–1,02)  0,92 (0,88–0,96)  0,73 (0,63–0,85)	Dávku abakaviru nebo lamivudinu při podání s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem není třeba upravovat.
Emtricitabin/ tenofovir  200 mg 1x denně/	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ emtricitabin  ↔ tenofovir  ↔	1,05 (1,00–1,12)  1,07 (0,93–1,24)  0,85	1,07 (1,00–1,14)  1,13 (1,07–1,20)  0,85	1,09 (1,01–1,17)  1,24 (1,13–1,36)  0,85	Úprava dávky u emtricitabinu/tenofoviru a dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není nutná.

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
300 mg 1x denně		dasabuvir	(0,74–0,98)	(0,75–0,96)	(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)	
<b>INHIBITOR HMG-CoA REDUKTÁZY</b>						
Rosuvastatin 5 mg 1x denně  Mechanismus: inhibice OATP1B vlivem paritapreviru a inhibice BCRP vlivem dasabuviru, paritapreviru a ritonaviru	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatin	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 dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru 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	dasabuvir + 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 dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru není nutná.
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69–1,32)	1,13 (0,92–1,38)	1,39 (1,21–1,59)	
Fluvastatin  Mechanismus: inhibice OATP1B/ BCRP paritaprevirem  Pitavastatin  Mechanismus: inhibice OATP1B paritaprevirem	dasabuvir + 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 dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru není nutná.	
<b>IMUNOSUPRESIVA</b>						
Cyklosporin	dasabuvir + 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 dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58–0,75)	0,70 (0,65–0,76)	0,76 (0,71–0,82)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁ- NO S	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
30 mg 1x denně jedna dávka <sup>3</sup>  Mechanismus: účinek na cyklosporin vyvolává inhibice CYP3A4 ritonavirem a zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP/BCRP/ P-gp cyklosporinem		↔ ombitasvir	0,99 (0,92–1,07)	1,08 (1,05–1,11)	1,15 (1,08–1,23)	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 dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru není nutná.
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16–1,78)	1,72 (1,49–1,99)	1,85 (1,58–2,18)	
Everolimus  0,75 mg jednorázová dávka  Mechanismus: účinek na everolimus je důsledkem inhibice CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29–5,25)	27,1 (24,5–30,1)	16,1 (14,5–17,9) <sup>4</sup>	Současné podávání dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru s everolimem není doporučeno z důvodu významného zvýšení expozic everolimu, jelikož nelze odpovídajícím způsobem upravit dávkování pomocí dostupných sil.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90–1,18)	1,08 (0,98–1,20)	1,14 (1,05–1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95–1,03)	1,02 (0,99–1,05)	1,02 (0,99–1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03–1,43)	1,26 (1,07–1,49)	1,06 (0,97–1,16)	
Sirolimus  0,5 mg jednorázová dávka <sup>5</sup>  Mechanismus: účinek na sirolimus je důsledkem inhibice CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sirolimus	6,40 (5,34–7,68)	38,0 (31,5–45,8)	19,6 (16,7–22,9) <sup>6</sup>	Současné použití sirolimu s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevi rem/ritonavirem není doporučeno, pokud přínosy nepřeváží rizika (viz bod 4.4). Pokud je sirolimus používán společně s dasabuvirem + ombitasvirem/ paritaprevirem/ritonavire m, podávejte sirolimus v dávce 0,2 mg dvakrát týdně (každé 3 nebo 4 dny ve stejné dva dny v týdnu). Koncentrace sirolimu v krvi mají být monitorovány každých 4 až 7 dnů, dokud 3 po sobě jdoucí zjištěné hladiny neprokáží stabilní koncentrace sirolimu. Dávka sirolimu a/nebo frekvence
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89–1,22)	1,07 (0,95–1,22)	1,13 (1,01–1,25)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93–1,15)	1,02 (0,96–1,09)	1,05 (0,98–1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91–1,54)	1,19 (0,97–1,46)	1,16 (1,00–1,34)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
						dávkování mají být podle potřeby upraveny.  Pět dnů po dokončení léčby dasabuvirem + ombitasvirem/ paritaprevirem/ritonavirem má být dávka sirolimu a frekvence dávkování obnovena na úroveň před podáním dasabuviru + ombitasviru/ paritapreviru/ritonaviru, spolu s rutinním monitorováním koncentrací sirolimu v krvi.
Takrolimus 2 mg jedna dávka <sup>7</sup>  Mechanismus: účinek na takrolimus je vyvolán inhibicí CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ takrolimus	3,99 (3,21–4,97)	57,1 (45,5–71,7)	16,6 (13,0–21,2)	Současné použití takrolimu s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem není doporučeno, pokud přínosy nepřeváží rizika (viz bod 4.4). Pokud je takrolimus používán současně s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem, nemá být takrolimus podáván v den, kdy je zahájena léčba dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Další den po dni, ve kterém byla zahájena léčba dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem, je třeba léčbu takrolimem obnovit ve snížené dávce vycházející z koncentrací takrolimu v krvi. Doporučená dávka takrolimu je 0,5 mg každých 7 dnů. Celkové koncentrace takrolimu v krvi mají být monitorovány po zahájení a v průběhu současného podávání s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a dávka a/nebo frekvence podávání mají být upraveny dle potřeby.
		↔ 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	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
						Po skončení léčby dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem mají být vhodná dávka a frekvence podávání takrolimu stanoveny vyhodnocením koncentrací takrolimu v krvi.
<b>LÁTKY TVOŘÍCÍ CHELÁTÝ S ŽELEZEM</b>						
Deferasirox	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ dasabuvir				Deferasirox může zvyšovat expozice dasabuviru a má být používán s opatrností.
<b>LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY POUŽÍVANÉ U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY</b>						
Teriflunomid	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nestudováno. Očekává se: ↑ dasabuvir				Teriflunomid může zvyšovat expozice dasabuviru a má být používán s opatrností.
<b>OPIOIDY</b>						
Methadon 20–120 mg 1x denně <sup>8</sup>	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-methadon	1,04 (0,98–1,11)	1,05 (0,98–1,11)	0,94 (0,87–1,01)	Úprava dávky methadonu a dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není nutná.
		↔ S-methadon	0,99 (0,91–1,08)	0,99 (0,89–1,09)	0,86 (0,76–0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir a dasabuvir (na základě porovnání ve zkřížené studii)				
Buprenorfin/ naloxon 4–24 mg/ 1–6 mg 1x denně <sup>8</sup>	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78–2,68)	2,07 (1,78–2,40)	3,12 (2,29–4,27)	Úprava dávky buprenorfinu/naloxonu a dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru není nutná.
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42–3,01)	1,84 (1,30–2,60)	2,10 (1,49–2,97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81–1,73)	1,28 (0,92–1,79)	Nerelevantní	
		↔ ombitasvir/paritaprevir a dasabuvir (na základě porovnání ve zkřížené studii)				
Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem a inhibice UGT paritaprevirem , ombitasvirem a dasabuvirem						
<b>MYORELAXANCIA</b>						
Karisoprodol 250 mg jedna dávka	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47–0,63)	0,62 (0,55–0,70)	NA	Dávka karisoprodu se nemusí upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91–1,01)	1,02 (0,97–1,07)	1,00 (0,92–1,10)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92–1,04)	0,95 (0,92–0,97)	0,96 (0,92–0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75–1,03)	0,96 (0,85–1,08)	1,14 (1,02–1,27)	
Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem						
Cyklobenzaprin 5 mg jedna dávka	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ cyklobenzaprin	0,68 (0,61–0,75)	0,60 (0,53–0,68)	NA	Dávka cyklobenzaprinu se nemusí upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90–1,07)	1,01 (0,96–1,06)	1,13 (1,07–1,18)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁ- NO S	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
Mechanismus: snížení možná vlivem indukce CYP1A2 ritonavirem		↔ ombitasvir	0,98 (0,92–1,04)	1,00 (0,97–1,03)	1,01 (0,98–1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99–1,32)	1,13 (1,00–1,28)	1,13 (1,01–1,25)	
<b>NARKOTICKÁ ANALGETIKA</b>						
Paracetamol (podávaný formou fixní dávky hydrokodonu/ paracetamolu)  300 mg jedna dávka	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89–1,18)	1,17 (1,09–1,26)	NA	Dávku paracetamolu není třeba při podání s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevi rem/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 hydrokodonu/ paracetamolu)  5 mg jedna dávka  Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + 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 dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevi rem/ritonavirem.
		Změny u dasabuviru, ombitasviru a paritapreviru jsou tytéž jako u paracetamolu výše.				
<b>INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b>						
Omeprazol  40 mg 1x denně  Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem	dasabuvir + 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 dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru 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	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se:  ↓ esomeprazol, lansoprazol			Je-li to klinicky indikováno, mají být použity vyšší dávky esomeprazolu/ lansoprazolu.	
<b>SEDATIVA / HYPNOTIKA</b>						
Zolpidem  5 mg jedna dávka	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ 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)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00–1,15)	1,03 (1,00–1,07)	1,04 (1,00–1,08)	Úprava dávky dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru není nutná.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46–0,86)	0,68 (0,55–0,85)	1,23 (1,10–1,38)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
Diazepam 2 mg jedna dávka  Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07–1,30)	0,78 (0,73–0,82)	NA	Dávku diazepamů není třeba upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03–1,19)	0,56 (0,45–0,70)	NA	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98–1,13)	1,01 (0,94–1,08)	1,05 (0,98–1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93–1,08)	0,98 (0,93–1,03)	0,93 (0,88–0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77–1,18)	0,91 (0,78–1,07)	0,92 (0,82–1,03)	
Alprazolam 0,5 mg jedna dávka  Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03–1,15)	1,34 (1,15–1,55)		Doporučuje se klinické monitorování pacientů. Na základě klinické odpovědi lze zvážit snížení dávky alprazolamu.  Úprava dávky dasabuviru + ombitasviru/ paritapreviru/ritonaviru není nutná.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83–1,04)	0,98 (0,87–1,11)	1,00 (0,87–1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93–1,04)	1,00 (0,96–1,04)	0,98 (0,93–1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64–1,31)	0,96 (0,73–1,27)	1,12 (1,02–1,23)	
<b>THYROIDNÍ HORMONY</b>						
Levothyroxin  Mechanismus: inhibice UGT1A1 paritaprevire m, ombitasvirem a dasabuvirem	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Nestudováno. Očekává se:  ↑ levothyroxin				Klinické monitorování a úprava dávky může být vyžadována pro levothyroxin.
<ol style="list-style-type: none"> <li>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg 1x denně (večer) byl rovněž podáván s dasabuvirem s ombitasvirem/ paritaprevirem/ritonavirem. Účinek na C<sub>max</sub> a AUC DAA a lopinaviru byl podobný jako u podávání lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg 2x denně s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem.</li> <li>Rilpivirin byl ve studii také podáván večer s jídlem a 4 hodiny po večeři s dasabuvirem + ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem. Účinek na expozice rilpivirinu byl podobný jako u podávání rilpivirinu ráno s jídlem a s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ ritonavirem.</li> <li>Cyklosporin v dávce 100 mg podaných samostatně a 30 mg podaných s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Normalizované poměry dávek cyklosporinu jsou uvedeny pro interakci s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem.</li> <li>C<sub>12</sub>:= koncentrace 12 hodin po podání jedné dávky everolimu.</li> <li>Sirolimus v dávce 2 mg byl podán samostatně, 0,5 mg podáno s dasabuvirem + ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Normalizované poměry dávky sirolimu jsou uvedeny pro interakce s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem + dasabuvirem.</li> <li>C<sub>24</sub>:= koncentrace 24 hodin po podání jedné dávky cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu.</li> <li>Takrolimus v dávce 2 mg byl podán samostatně a 2 mg s dasabuvirem a ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem. Normalizované poměry takrolimu jsou uvedeny pro interakci s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem.</li> <li>Normalizované parametry uváděny pro methadon, buprenorfin a naloxon.</li> </ol>						

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNOS	ÚČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinické poznámky
Poznámka: Dávky použité pro dasabuvir 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. Dasabuvir 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 dasabuviru 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 dasabuvirem (viz bod 4.3). Další informace o specifické hormonální antikoncepci naleznete v bodech 4.3 a 4.4.

### Těhotenství

O použití dasabuviru 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 dasabuvir během těhotenství neužívat.

Pokud se společně s dasabuvirem 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 dasabuvirem; 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

Dasabuvir nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat o tom, že při léčbě dasabuvirem v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem byla hlášena únava (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

U subjektů dostávajících dasabuvir 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 % (5/2 044) a u 4,8 % (99/2 044) subjektů se kvůli nežádoucím účinkům musela snížit dávka ribavirinu.

##### Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

Shrnutí bezpečnosti je založeno na souhrnných údajích z klinických studií fáze 2 a 3 u subjektů, které dostávaly dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem nebo bez něho. Většina nežádoucích účinků uvedených v tabulce 3 měla u režimů obsahujících dasabuvir 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 3. Nežádoucí účinky zjištěné u dasabuviru v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem nebo ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem**

<b>Frekvence</b>	<b>dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2 044</b>	<b>dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Časté	Anémie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
Není známo	Anafylaktické reakce	Anafylaktické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		
Méně časté	Dehydratace	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
Velmi časté	Insomnie	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea, průjem	
Časté	Zvracení	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Není známo	Jaterní dekompenzace a selhání jater	Jaterní dekompenzace a selhání jater
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		
Velmi časté	Pruritus	
Časté		Pruritus
Vzácné	Angioedém	Angioedém
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Velmi časté	Astenie Únava	

\* Soubor údajů zahrnuje všechny subjekty infikované genotypem 1 ve studiích fáze 2 a 3 včetně subjektů s cirhózou. Poznámka: Laboratorní abnormality jsou uvedeny v tabulce 4.

#### Popis vybraných nežádoucích reakcí

Ve srovnání s pacienty bez cirhózy byla u pacientů s kompenzovanou cirhózou zvýšená frekvence přechodné hyperbilirubinémie v případech, kdy součástí léčby byl ribavirin.

#### *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 laboratorní abnormality vyvolané léčbou**

Laboratorní parametry	SAPPHIRE I a II	PEARL II, III, a IV	TURQUOISE II (subjekty s cirhózou)
	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin  12 týdnů N = 770 n (%)	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir  12 týdnů N = 509 n (%)	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin  12 nebo 24 týdnů N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
> 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 %)
<b>Hemoglobin</b>			
< 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 %)
<b>Celkový bilirubin</b>			
> 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 hladiny ALT v séru

V souhrnné analýze klinických hodnocení s dasabuvirem 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 normálních hodnot (ULN). Vzhledem k tomu, že incidence takových zvýšení u žen užívajících současně léky s obsahem ethinylestradiolu byla 26 %, jsou tyto léčivé přípravky s dasabuvirem 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 hladiny 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 dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru kvůli zvýšeným hladinám ALT. Tři pacienti, z toho jedna pacientka užívající ethinylestradiol, přerušili užívání dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru na dobu jednoho až sedmi dnů. Většina těchto zvýšení hladiny ALT byla přechodná a hodnocená jako související s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Zvýšení hladiny ALT nebyla obvykle spojena se zvýšením hladiny bilirubinu. Cirhóza nebyla rizikovým faktorem pro zvýšení hladiny ALT (viz bod 4.4).

#### Zvýšení hladiny bilirubinu v séru

Přechodná zvýšení hladiny bilirubinu v séru (převážně nepřímého) byla pozorována u subjektů dostávajících dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem a souvisela s inhibicí transportérů bilirubinu OATP1B1/1B3 vlivem paritapreviru a hemolýzou indukovanou ribavirinem. Ke zvýšení hladiny bilirubinu došlo po zahájení léčby. Vrcholu bylo dosaženo během prvního týdne studie a obvykle během pokračování terapie odeznělo. Zvýšení hladiny 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 dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a ribavirin (navíc k imunosupresivní medikaci), byl podobný jako u subjektů léčených dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a

ribavirinem v klinických studiích fáze 3, 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 míru setrvalé virologické odpovědi (SVR). Pět subjektů potřebovalo erytropoetin, přičemž všichni zahájili léčbu dávkou ribavirinu 1 000 až 1 200 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.

#### Pacienti s infekcí GT1 s cirhózou nebo bez s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD)

Dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez ribavirinu byl hodnocen u 68 subjektů s infekcí genotypu 1 s cirhózou nebo bez s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD (viz bod 5.1). Celkový bezpečnostní profil u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byl podobný profilu, který byl pozorován v předcházejících studiích fáze 3 u subjektů bez těžké poruchy funkce ledvin, vyjma větší části subjektů, které vyžadovaly intervenci kvůli snížení sérového hemoglobinu spojeného s podáváním ribavirinu. Průměrná výchozí hladina hemoglobinu byla 12,1 g/dl a průměrný pokles hemoglobinu na konci léčby u pacientů užívajících ribavirin byl 1,2 g/dl. Třicet devět z 50 subjektů, které užívaly ribavirin, vyžadovalo přerušení podávání ribavirinu, a 11 z těchto subjektů bylo také léčeno erytropoetinem. U čtyř subjektů byla hladina hemoglobinu < 8 g/dl. Dva subjekty dostaly krevní transfuzi. Nežádoucí účinky ve formě anémie nebyly pozorovány u 18 subjektů s infekcí GT1b, které nedostávaly ribavirin. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru byl také hodnocen bez ribavirinu u 18 pacientů s infekcí GT1a a GT4; žádné nežádoucí účinky ve formě anémie nebyly u těchto subjektů pozorovány.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost dasabuviru 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: J05AP09

## 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

EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> 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 2b a 3, 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 1 472násobně 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 1 569násobně. 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 2b a 3. 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 2 510 subjektů infikovaných HCV genotypu 1 léčených v klinických studiích fáze 2b a 3 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).

Variety, 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 dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s RBV nebo bez něho v klinických studiích fáze 2b a 3 (N=2 510)**

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

a. Pozorováno nejméně u 2 subjektů s týmž podtypem.

b. N=66 pro cíl NS5B.

c. Substitute byly pozorovány v kombinaci s jinými substitucemi, které se objevily u NS3 na pozici R155 nebo D168.

d. Pozorováno u kombinace u subjektů infikovaných genotypem 1b.

e. 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, spojovaných s rezistencí dasabuviru, ombitasviru a paritapreviru bylo hodnoceno u subjektů infikovaných genotypem 1a ve studiích fáze 2b. 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 dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir na budoucí léčbu není znám.

### Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence se očekává mezi inhibitory NS5A, inhibitory proteázy NS3/4A a nukleosidovými 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 dasabuviru v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a s ribavirinem či bez něho byla hodnocena v osmi klinických studiích fáze 3, včetně dvou studií prováděných výlučně u subjektů s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A), s více než 2 360 subjekty s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1, jak souhrnně uvádí tabulka 6.

**Tabulka 6. Globální, multicentrické studie fáze 3, prováděné s dasabuvirem a ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem s ribavirinem (RBV) či bez něho**

Studie	Počet léčených subjektů	Genotyp HCV (GT)	Shrnutí designu studie
<b>Bez předchozí léčby, bez cirhózy</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (otevřená studie)	166	GT1b	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 týdnů)
<b>S předchozí léčbou peginterferonem a ribavirinem, bez cirhózy</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL II (otevřená studie)	179	GT1b	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Bez předchozí léčby a po léčbě peginterferonem a ribavirinem, s kompenzovanou cirhózou</b>			
TURQUOISE II (otevřená studie)	380	GT1	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 týdnů)

			Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir + RBV (24 týdnů)
TURQUOISE III (otevřená studie)	60	GT1b	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 týdnů)

Ve všech osmi studiích se dasabuvir 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 1 000 mg denně pro osoby s tělesnou hmotností pod 75 kg nebo 1 200 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 3 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 (vyjma studie GARNET, kde byl použit test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV, v. 2.0). Spodní limit kvantifikace (LLOQ) systému High Pure byl 25 IU/ml a AmpliPrep měl LLOQ 15 IU/ml.

#### *Klinické studie u dosud neléčených dospělých*

##### SAPPHIRE-I – genotyp 1, bez předchozí léčby, bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=631) byl 52 let (rozmezí 18 až 70); 54,5 % tvořili muži; 5,4 % byli černoši; 15,2 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 79,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/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. SVR12 u dosud neléčených subjektů infikovaných genotypem 1 ve studii SAPPHIRE-I**

Výsledek léčby	dasabuvir a ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir s RBV po 12 týdnů		
	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	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
<b>Výsledek u subjektů bez SVR12</b>			
VS při léčbě <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Jiné <sup>b</sup>	9/473	1,9	

a. Potvrzený nález HCV  $\geq 25$  IU/ml po dosažení HCV RNA  $< 25$  IU/ml během léčby, potvrzené zvýšení HCV RNA o 1  $\log_{10}$  IU/ml oproti nejnižší hodnotě (nadir), nebo nález HCV RNA trvale  $\geq 25$  IU/ml při nejméně 6 týdnech léčby.

b. Jako „jiné“ bylo definováno časné přerušení podávání léku nikoliv vlivem virologického selhání a chybějící 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, bez cirhózy*

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu nebo s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=419) byl 50 let (rozmezí 19–70); 45,8 % tvořili muži; 4,8 % byli černoši; 9,3 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 73,3 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 20,3 % mělo portální fibrózu (F2) a 10,0 % přemostující fibrózu (F3).

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

Výsledek léčby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po 12 týdnech					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Výsledek u subjektů bez SVR12</b>						
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, bez cirhózy*

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu nebo s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=305) byl 54 let (rozsah 19–70); 65,2 % tvořili muži; 11,8 % byli černoši; 20,7 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 86,6 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 18,4 % mělo portální fibrózu (F2) a 17,7 % přemostující fibrózu (F3).

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

Výsledek léčby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po 12 týdnech					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Výsledek u subjektů bez SVR12</b>						
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	

*GARNET – genotyp 1b, bez předchozí léčby, bez cirhózy*

Design: otevřená, jednoramenná, globální multicentrická  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po dobu 8 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=166) byl 53 let (rozmezí: 22–82); 56,6 % tvořily ženy; 3,0 % byly osoby asijského původu; 0,6 % byli černoši; 7,2 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 6 000 000 IU/ml; 9 % mělo pokročilou fibrózu (F3) a 98,2 % mělo infekci HCV genotypu 1b (u tří subjektů byl nalezen jiný genotyp – 1a, 1d a 6).

**Tabulka 10. SVR12 u subjektů bez předchozí léčby, bez cirhózy, infikovaných genotypem 1b**

	<b>dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po dobu 8 týdnů n/N (%)</b>
SVR <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
95% CI <sup>a</sup>	96,1, 100, 0
F0–F1	138/139 (99,3) <sup>b</sup>
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) <sup>c</sup>

a. Vypočteno s použitím normální aproximace k binomiální distribuci

b. 1 pacient přerušil léčbu z důvodu non-compliance

c. Relaps u 2 z 15 pacientů (potvrzena hladina HCV RNA  $\geq$  15 IU/ml v době před nebo během uplynutí časového úseku 12 týdnů nutného k hodnocení SVR12 mezi subjekty s HCV RNA < 15 IU/ml při posledním sledování s nejméně 51 dny léčby).

*Klinické studie u dospělých po předchozí léčbě peginterferonem a ribavirinem*

SAPPHIRE-II – genotyp 1, po předchozí léčbě pegIFN+RBV, bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku 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; 20,6 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 87,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/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 11. SVR12 u subjektů dříve léčených peginterferonem a ribavirinem, infikovaných genotypem 1 v studii SAPPHIRE-II**

Výsledek léčby	<b>dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV po 12 týdnů</b>		
	<b>n/N</b>	<b>%</b>	<b>95% CI</b>
<b>Celková SVR12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>Genotyp HCV 1a</b>	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
<b>Genotyp HCV 1b</b>	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
<b>Výsledek u subjektů bez SVR12</b>			
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 předchozí léčbě pegIFN+RBV, bez cirhózy*

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená, kontrolovaná  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu nebo s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku 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; 12,8 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 87,7 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 17,9 % mělo portální fibrózu (F2) a 14,0 % přemostující fibrózu (F3).

**Tabulka 12. SVR12 u subjektů dříve léčených peginterferonem a ribavirinem, infikovaných genotypem 1b ve studii PEARL II**

Výsledek léčby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po dobu 12 týdnů					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	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
<b>Výsledek u subjektů bez SVR12</b>						
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 – bez předchozí léčby nebo po předchozí léčbě pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou*

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 nebo 24 týdnů

Medián věku 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; 14,7 % mělo počty trombocytů pod hodnotou  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7 % mělo hodnoty albuminu pod 40 g/l; 86,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 24,7 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 68,7 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 31,3 % mělo infekci HCV genotypu 1b.

**Tabulka 13. SVR12 pro subjekty infikované genotypem 1 a s kompenzovanou cirhózou, buď dosud neléčené, nebo dříve léčené pomocí pegIFN/RBV**

Výsledek léčby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV					
	12 týdnů			24 týdnů		
	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Celková SVR12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>Genotyp HCV 1a</b>	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	
<b>Genotyp HCV 1b</b>	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	
<b>Výsledek u subjektů bez SVR12</b>						
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 14.

**Tabulka 14. TURQUOISE-II: Četnosti relapsů podle výchozích laboratorních hodnot po 12 a 24 týdnech terapie u subjektů s infekcí genotypu 1a a kompenzovanou cirhózou**

	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV Rameno 12 týdnů	dasabuvir 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 $\geq 35$ 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  $\geq 35$  g/l), léčených po dobu 12 nebo 24 týdnů, byly četnosti relapsů podobné.

TURQUOISE-III: bez předchozí léčby nebo po předchozí léčbě pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou

Design: globální multicentrická, otevřená  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirinu po dobu 12 týdnů

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

**Tabulka 15. Hlavní demografické charakteristiky v hodnocení TURQUOISE-III**

Charakteristiky	N = 60
Věk, průměr (rozmezí) (roky)	60,5 (26–78)
Mužské pohlaví, n (%)	37 (61)
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 2 a 3. U těchto subjektů byla pozitivní prediktivní hodnota SVR12 pro SVR24 99,8 %.

*Souhrnná analýza účinnosti*

V klinických studiích fáze 3 dostalo doporučený režim 1 075 subjektů (včetně 181 s kompenzovanou cirhózou) (viz bod 4.2). Tabulka 16 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 16. Četnosti SVR12 u doporučených léčebných režimů podle populací pacientů**

Trvání terapie	Genotyp HCV 1b dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		Genotyp HCV 1a dasabuvir 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
<b>CELKEM</b>	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 3 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 dávku ribavirinu udržely po celou dobu léčby.

#### *TURQUOISE-I: bez předchozí léčby nebo po předchozí léčbě pegIFN + RBV s HCV GT1 nebo GT4 s koinfekcí HIV-1 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou*

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená

Léčba: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru podávaného současně s nebo bez ribavirinu dávkovaného podle tělesné hmotnosti po dobu 12 nebo 24 týdnů

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, dolutegravir (pouze část 2) nebo darunavir (pouze část 1b a část 2 GT4) podávaný společně s tenofoviem a emtricitabinem nebo lamivudinem.

Část 1 studie byla pilotní kohortová studie fáze 2 zahrnující 2 části, část 1a (63 subjektů) a část 1b (22 subjektů). Část 2 byla kohortová studie fáze 3 zahrnující 233 subjektů.

V části 1a dostávaly všechny subjekty dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem po dobu 12 nebo 24 týdnů. Medián věku léčených subjektů (N=63) byl 51 let (rozmezí 31 až 69); 24 % byli černoši; 19 % mělo kompenzovanou cirhózu; 67 % dosud nebylo léčeno pro HCV; 33 % bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 89 % mělo infekci HCV genotypu 1a.

V části 1b dostávaly všechny subjekty dasabuvira ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem po dobu 12 týdnů. Medián věku léčených subjektů (N=22) byl 54 let (rozmezí 34 až 68); 41 % byli černoši; 14 % mělo kompenzovanou cirhózu; 86 % dosud nebylo léčeno pro HCV; 14 % bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 68 % mělo infekci HCV genotypu 1a.

V části 2 dostávaly subjekty s HCV GT1 dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů. Subjekty s HCV GT4 dostávaly ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinem po dobu 12 nebo 24 týdnů. Medián věku léčených subjektů (N=233) byl 49 let (rozmezí 26 až 69); 10 % byli černoši; 12 % mělo kompenzovanou cirhózu; 66 % dosud nebylo léčeno; 32 % bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 2 % byla neúspěšně léčena sofosbuvirem.

Tabulka 17 ukazuje primární analýzu SVR12 provedenou u pacientů s HCV GT1 s koinfekcí HIV-1, kteří dostávali doporučený režim v části 2 studie TURQUOISE-I.

**Tabulka 17. Primární hodnocení v části 2, subjekty s HCV GT1 s koinfekcí HIV-1 ve studii TURQUOISE-I**

Cílový parametr	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s/bez ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů N=200 <sup>a</sup>
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Výsledek u subjektů, které nedosáhly SVR12	
Virologické selhání během léčby	1
Poléčebný relaps	1
Jiné <sup>b</sup>	4

a. Zahrnuje všechny subjekty s HCV GT1 v části 2 s výjimkou subjektů v ramenu G, které nedostaly doporučený režim.

b. Zahrnuje subjekty, které ukončily léčbu kvůli nežádoucím účinkům, byly nedostupné pro následné sledování nebo předčasně ukončily účast, a subjekty s reinfekcí.

Analýzy účinnosti provedené v jiných částech studie prokázaly podobně vysoké četnosti SVR12. V části 1a bylo SVR12 dosaženo u 29/31 (93,5 %) subjektů ve 12týdenním ramenu (95% CI: 79,3 %–98,2 %) a u 29/32 (90,6 %) subjektů ve 24týdenním ramenu (95% CI: 75,8 %–96,8 %). Došlo k 1 relapsu ve 12týdenním ramenu a 1 virologickému selhání léčby ve 24týdenním ramenu. V části 1b bylo SVR12 dosaženo u 22/22 (100 %) subjektů (95% CI: 85,1 %; 100 %). V části 2 bylo SVR12 dosaženo u 27/28 (96,4 %) subjektů s HCV GT4 s koinfekcí HIV-1 (95% CI: 82,3 %; 99,4 %) bez virologického selhání.

Četnosti SVR12 u subjektů s HCV a koinfekcí HIV-1 byly proto konzistentní s četnostmi SVR12 v hodnoceních fáze 3 u subjektů s monoinfekcí HCV.

CORAL-I: bez předchozí léčby nebo po předchozí léčbě pegIFN + RBV, s infekcí genotypu GT1 nebo GT4, nejméně 3 měsíce po transplantaci jater nebo 12 měsíců po transplantaci ledvin

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po dobu 12 nebo 24 týdnů s ribavirinem nebo bez (s dávkou podle úvahy zkoušejícího) u infekce genotypu GT1 a GT4

Pacienti po transplantaci jater, bez cirhózy a s infekcí GT1 dostávali dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir po dobu 12–24 týdnů, s RBV nebo bez. Subjekty po transplantaci jater s cirhózou dostávaly dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV (GT1a 24 týdnů [n=4], GT1b 12 týdnů [n=2]). Subjekty s transplantací ledvin a bez cirhózy dostávaly léčbu 12 týdnů (s RBV u GT1a [n=9], bez RBV u GT1b [n=3]). Subjektům po transplantaci jater a s infekcí GT4 byl podáván ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV (bez cirhózy po dobu 12 týdnů [n=2] a s cirhózou po dobu 24 týdnů [n=1]). Dávka ribavirinu byla individualizována podle úvahy zkoušejícího, přičemž většina subjektů dostávala 600 až 800 mg jako počáteční dávku a většina subjektů také dostávala dávku 600 až 800 mg denně na konci léčby.

Bylo léčeno celkem 129 subjektů, 84 s GT1a, 41 s GT1b, 1 s jiným GT1, 3 s infekcí GT4. Celkem mělo 61 % fibrózu stadia F0–F1, 26 % F2, 9 % F3 a 4 % F4. 61 % podstoupilo před transplantací léčbu HCV. Co se týká imunosupresivní léčby, většina subjektů užívala takrolimus (81 %) a zbývající užívaly cyklosporin.

Ze všech subjektů s GT1, které byly po transplantaci jater, dosáhlo 111/114 (97,4 %) SVR12; s 2 subjekty s relapsem po léčbě a 1 průlomem onemocnění během léčby. Ze subjektů s onemocněním GT1, které byly po transplantaci ledvin, dosáhlo 9/12 (75 %) SVR12; nedošlo však k žádnému

virologickému selhání. Všechny 3 subjekty (100 %) s infekcí GT 4 po transplantaci jater dosáhly SVR12.

#### *Klinické hodnocení u pacientů dostávajících chronickou opioidní substituční terapii*

V multicentrické otevřené studii fáze 2 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 dasabuvir v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a ribavirinem. Medián věku 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, 15,8 % mělo portální fibrózu (F2) a 5,3 % přemosťující 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.

#### RUBY-I: subjekty dosud neléčené nebo po léčbě pegIFN + RBV s cirhózou nebo bez a s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD)

Design: multicentrická, otevřená  
Léčba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů

Těžká porucha funkce ledvin nebo ESRD zahrnuje CKD 4 definované jako eGFR < 30–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CKD 5 definované jako < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo stav vyžadující hemodialýzu. U léčených subjektů (N=68) byl medián věku 58 let (rozmezí: 32–77 let); 83,8 % byli muži; 58,8 % byli černoši; 73,5 % subjektů mělo HCV infekci GT1a; 75,0 % mělo CKD 5 a 69,1 % bylo na hemodialýze.

Šedesát čtyři z 68 subjektů (94,1 %) dosáhlo SVR12. U jednoho subjektu došlo k relapsu ve 4. týdnu po léčbě, 2 subjekty předčasně přerušily podávání léku ve studii a u 1 subjektu chyběly SVR12 údaje.

Viz také bod 4.8, kde jsou uvedeny bezpečnostní informace týkající se studie RUBY-I.

V jiné otevřené studii fáze 3b, která hodnotila 12týdenní léčbu ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem s nebo bez dasabuviru a bez ribavirinu u pacientů bez cirhózy, dosud neléčených, s genotypem GT1a a GT4 s CKD 4 nebo 5 (Ruby II), byl poměr SVR12 94,4 % (17/18), u žádného subjektu nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s dasabuvirem 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 dasabuviru s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů a u subjektů s chronickou hepatitidou C. Tabulka 18 ukazuje průměrnou C<sub>max</sub> a AUC dasabuviru 250 mg dvakrát denně s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem 25 mg/150 mg jednou denně po opakovaných dávkách podávaných s jídlem zdravým dobrovolníkům.

**Tabulka 18. Geometrické průměry C<sub>max</sub>, AUC opakovaných dávek dasabuviru 250 mg dvakrát denně a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru 25 mg/150 mg/100 mg podávaných jednou denně s jídlem zdravým dobrovolníkům**



	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml) (CV %)</b>	<b>AUC (ng*h/ml) (CV %)</b>
Dasabuvir	1 030 (31)	6 840 (32)

### Absorpce

Dasabuvir byl absorbován po perorálním podání s průměrným T<sub>max</sub> 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 1 000 kcal). Aby byla absorpce co největší, musí se dasabuvir 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 pozmeněna. 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 µg/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 vychytávání 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 <sup>14</sup>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 6hodin. Po dávce 400 mg <sup>14</sup>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; dasabuvir proto neovlivňuje transport léčivých přípravků těmito proteiny.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze 3 by 10leté zvýšení nebo snížení věku z 54 roku (medián věku ve studiích fáze 3) 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 3 by u žen byla expozice dasabuviru o 14 až 30 % vyšší než u mužů. Změna tělesné hmotnosti o 10 kg ze 76 kg (medián tělesné hmotnosti ve studiích fáze 3) by měla za následek < 10% změnu v expozicích dasabuviru.

### *Rasa nebo etnický původ*

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze 3 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 dasabuviru 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 dasabuviru 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 mikronukleární test u potkanů *in vivo*.

Dasabuvir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii transgenních 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 fertilitu 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 kroskarmelózy  
Koloidní bezvodý 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**

PVC/PE/PCTFE blistr s hliníkovou fólií.

Balení má 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 Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/14/983/001

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. ledna 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. září 2019

#### **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 s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny 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 (MAH) 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).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

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

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Za účelem vyhodnocení rekurence hepatocelulárního karcinomu spojené s užíváním dasabuviru provede MAH 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:	3. 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 Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A**

EU/1/14/983/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**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 neprodejně.

### 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 Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A**

EU/1/14/983/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

exviera

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**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 (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

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

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 bodě 6);
- jestliže máte kromě hepatitidy C jiné středně závažné až 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.

<b>Léky, které nesmíte s přípravkem Exviera užívat</b>	
<b>Lék nebo léčivá látka</b>	<b>Účel užívání léku</b>
Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	K léčbě epilepsie
Efavirenz, etravirin, nevirapin	K léčbě infekce HIV
Apalutamid, 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	K léčbě příznaků některých zhoubných nádorů nadledvin
Rifampicin	K léčbě bakteriálních infekcí
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Rostlinný přípravek k léčbě úzkosti a mírné deprese. 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 poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Exviera se poradte 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;
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Exviera u Vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi anebo úprava léčby cukrovky. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Exviera, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

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)), poradte se před užitím přípravku Exviera se svým lékařem nebo lékárníkem.

Oznamte svému lékaři, pokud jste v minulosti prodělal(a) deprese nebo psychiatrické onemocnění. Deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, byly hlášeny u některých pacientů užívajících tento léčivý přípravek, zejména u pacientů, kteří v minulosti prodělali deprese nebo psychiatrické onemocnění, nebo u pacientů užívajících s tímto léčivým přípravkem ribavirin. Vy nebo osoba, která o Vás pečuje, byste také měl(a) okamžitě informovat Vašeho lékaře o jakýchkoli změnách Vašeho chování nebo nálady a o jakýchkoli sebevražedných myšlenkách, které můžete mít.

### **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 máte 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 **poradte se svým lékařem nebo lékárníkem**. Lékař možná bude muset změnit Vaši dávku těchto léků. Před užitím přípravku Exviera se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem také v případě, že užíváte hormonální antikoncepci. Přečtěte si dále uvedené informace o antikoncepci.

<b>Léky, o kterých musíte svého lékaře informovat dříve, než začnete užívat přípravek Exviera</b>	
<b>Lék nebo léčivá látka</b>	<b>Účel užívání léku</b>
Alprazolam, diazepam	K léčbě úzkosti, záchvatů paniky (náhlé úzkosti) a problémů se spaním
Cyklosporin, everolimus, sirolimus, 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 zhoubného onemocnění krve
Levothyroxin	K léčbě hypotyreózy (snížené činnosti štítné žlázy)
Darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	K léčbě infekce HIV
Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	K léčbě žaludečních vředů a jiných žaludečních problémů
Rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	Na snížení hladiny cholesterolu v krvi
S-mefenytin	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)), poradte 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. Poradte se se svým lékařem, jaká antikoncepce bude pro Vás nejlepší.

Zvláštní opatnosti je třeba v případě, že se Exviera užívá společně s ribavirinem. Ribavirin může způsobit závažné 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 léčivá látka v přípravku Exviera (dasabuvir) přechází 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, neříďte ani neobsluhujte stroje.

### **Exviera obsahuje monohydrát laktózy**

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

## **3. Jak se přípravek Exviera užívá**

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

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

### **Kolik tablet přípravku Exviera 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.
- Tabletou spolkněte celou a zapijte vodou.
- Tablety nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte, protože mohou mít hořkou chuť.

### **Jak dlouho se Exviera užívá**

Přípravek Exviera budete užívat 8, 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, užíjte 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.

**Přestaňte užívat přípravek Exviera a ihned se poradte se svým lékařem nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se vyskytne některý z následujících účinků.**

**Nežádoucí účinky při užívání přípravku Exviera s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem a s ribavirinem či bez něho:**

**Frekvence není známa:** z dostupných údajů nelze určit

- Závažné alergické reakce, známky mohou zahrnovat:
  - Potíže s dýcháním nebo s polykáním
  - Závrať nebo točení hlavy, které mohou být způsobeny nízkým krevním tlakem
  - Otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
  - Vyrážku a svědění kůže
- Zhoršení problémů s játry. Mezi příznaky patří:
  - Pocit na zvracení, zvracení nebo ztráta chuti k jídlu
  - Všimněte si žloutnutí kůže nebo očního bělma
  - Vaše moč je tmavší než obvykle
  - Zmatenost
  - Všimněte si zvětšení objemu břicha

**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 1 000

- 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
- Svědění
- Problémy se spaním (nespavost)

- Pocit slabosti nebo nedostatku energie

- Průjem

**Časté:** mohou ovlivnit až 1 pacienta z 10

- Anémie (nízký počet červených krvinek)
- Zvracení

**Méně časté:** mohou ovlivnit až 1 pacienta ze 100

- Dehydratace (ztráta tekutin)

**Vzácné:** mohou ovlivnit až 1 pacienta z 1 000

- 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 uchování.

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 natrium monohydricum).
- Dalšími složkami jsou:
  - jádro tablety: mikrokrystalická celulóza (E460(i)), monohydrát laktózy, kopovidon, sodná sůl kroskarmelózy, 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**

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 a 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

**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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie 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 Biofarmacevtska 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>.