

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exviera 250 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg daszabuvirt tartalmaz filmtablettánként (nátrium-monohidrát formájában).

Ismert hatású segédanyag:45 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Bézs színű, ovális, 14,0 mm × 8,0 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „AV2” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Exviera más gyógyszerekkel kombinációban a krónikus hepatitis C (CHC)-kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C-vírus (HCV) genotípus szerinti aktivitását lásd a 4.4 és az 5.1 pontokban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A daszabuvir-kezelést a krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és monitoroznia.

Adagolás

Az ajánlott dózis 250 mg daszabuvir (egy tabletta) naponta kétszer (reggel és este).

A daszabuvirt tilos monoterápiában alkalmazni. A daszabuvirt más, a HCV-kezelésére való gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 5.1 pont). Olvassa el a daszabuvirral kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását.

A javasolt egyidejűleg alkalmazható gyógyszer(ek) és a daszabuvir kombinációs terápia javasolt kezelési időtartama az 1. táblázatban található.

1. táblázat: A javasolt egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) és a daszabuvir-kezelés időtartama betegcsoportok szerint

Betegcsoport	Kezelés*	Időtartam
1b genotípus cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal	daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir	12 hét 8 hetes kezelés megfontolandó korábban nem kezelt, 1b genotípussal fertőzött, minimális vagy közepesen súlyos fibrosisban** szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont, GARNET vizsgálat)
1a genotípus cirrhosis nélkül	daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 hét
1a genotípus kompenzált cirrhosisal	daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 hét (lásd 5.1 pont)
*Megjegyzés: Azoknál a betegeknél, akiknek az 1. genotípuson belüli szubgenotípusa nem ismert, vagy kevert 1. genotípusú fertőzése van, az 1a adagolási javaslatot kell alkalmazni. ** A májbetegség súlyosságának non-invazív módszerekkel történő értékelésekor a pontosságot növeli a vér biomarkerek vagy a máj rugalmasságának mérése a vérvizsgálattal kombinálva, és ezt a 8 hetes kezelés megállapítása előtt minden közepesen súlyos fibrosisban szenvedő betegnél el kell végezni.		

Kimaradt adag

Amennyiben kimarad egy adag daszabuvir, az előírt dózist 6 órán belül be lehet venni. Amennyiben több mint 6 óra telt el a daszabuvir szokásos bevételi időpontja óta, a kimaradt dózist NEM szabad bevinni és a betegnek a következő dózist a szokásos adagolási rend szerint kell bevennie. A betegeket utasítani kell arra, hogy ne vegyenek be dupla adagot.

Különleges betegcsoportok

HIV-1-társfertőzés

Az 1. táblázat adagolási javaslatait kell követni. A HIV-ellenes antivirális gyógyszerekre vonatkozó adagolási javaslatokat olvassa el a 4.4 és a 4.5 pontban. További információkért lásd a 4.8 és az 5.1 pontot.

Májtranszplantált betegek

A daszabuvir és a ribavirinnel kombinációban alkalmazott ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir alkalmazása 24 hétig javasolt májtranszplantált betegek számára. A kezelés elkezdésekor indokolt lehet alacsonyabb ribavirin-adag alkalmazása. A májátültetésen átesett betegek körében végzett vizsgálatban személyre szabott ribavirin adagolást alkalmaztak, és a betegek többsége napi 600-800 mg-ot kapott (lásd 5.1 pont). A kalcineurin-gátlókra vonatkozó adagolási javaslatokat olvassa el a 4.5 pontban.

Idősek

A daszabuvir dózismódosítása nem indokolt idős betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a daszabuvir dózismódosítására az enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodásban vagy dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Azon betegek esetében, akik kezeléséhez ribavirin szükséges, olvassa el a vesekárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazásra vonatkozó információkat a ribavirin alkalmazási előírásában.

Májkárosodás

Nincs szükség a daszabuvir dózismódosítására enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A stádium). A daszabuvirt közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szabad alkalmazni (Child-Pugh B vagy C stádium) (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A daszabuvir biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A filmtabletták *per os* alkalmazandók. A betegeket utasítani kell, hogy a tablettákat egészben nyeljék le (vagyis ne rágják össze, ne törjék össze, és ne oldják fel). A felszívódás maximalizálása érdekében a daszabuvir tablettákat étkezés közben kell bevenni, de nem kell ügyelni a táplálék zsír- és kalóriatartalmára (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh B vagy C stádium) (lásd 5.2 pont).

Etinilösztradiol-tartalmú gyógyszerek alkalmazása, például azok, amelyeket a legtöbb kombinált orális fogamzásgátló vagy fogamzásgátló hüvelygyűrű tartalmaz (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A daszabuvir erős vagy közepesen erős enziminduktor gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazása várhatóan csökkentheti a daszabuvir plazmakoncentrációját, és így csökkentheti annak terápiás hatását (lásd 4.5 pont). Az ellenjavallt induktorokra az alábbiakban található példák.

Enziminduktorok:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- apalutamid, enzalutamid
- mitotán
- rifampicin
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Az erős CYP2C8 inhibitorok emelhetik a daszabuvir plazmakoncentrációját, és ezeket nem szabad együtt alkalmazni daszabuvirral (lásd 4.5 pont). Az ellenjavallt CYP2C8 inhibitorokra az alábbiakban található példák.

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

A daszabuvirt ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval kell alkalmazni. Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir ellenjavallatait olvassa el az alkalmazási előírásban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A daszabuvir monoterápiában történő alkalmazása nem javasolt, ezért más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni a hepatitis C-fertőzés kezelésére (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A dekompenzált májműködés és májelégtelenség kockázata cirrrosisban szenvedő betegeknél

A forgalomba hozatalt követően dekompenzált májműködést és májelégtelenséget, beleértve a májtranszplantációt vagy fatális kimenetelt is jelentettek olyan betegeknél, akiket daszabuvirral kezeltek ombitaszvirral/paritaprevirrel/ritonavirral kombinációban, ribavirinnel együtt vagy anélkül. A legtöbb beteg, akinél ezek az események súlyos kimenetelűek voltak, már a terápia megkezdése előtt igazoltan előrehaladott vagy dekompenzált májcirrrosisban szenvedett. Bár az okozati összefüggést nehéz megállapítani a fennálló súlyos májbetegség miatt, a lehetséges kockázat nem zárható ki.

A daszabuvirt nem szabad közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (Child-Pugh B vagy C stádium) (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akik májcirrrosisban szenvednek:

- A dekompenzált májműködés okozta klinikai jelek és tünetek (pl. ascites, hepaticus encephalopathia, varix vérzés) monitorozása szükséges.
- A kezelés előtt, a kezelés megkezdésének első 4 hetében, a továbbiakban pedig ahogy az klinikailag indikált, el kell végezni a májfunkciós laboratóriumi vizsgálatokat (beleértve a direkt bilirubinszintet is).
- A kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél igazolódik a dekompenzált májműködés.

Az ALAT- (SGPT) szint emelkedése

A daszabuvirral és a ribavirinnel vagy ribavirin nélkül alkalmazott ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során, a betegek körülbelül 1%-ánál (3039-ből 35 főnél) a normálérték felső határának az ötszörösét meghaladó tranziens ALAT-szint emelkedés fordult elő. Az ALAT-szint emelkedés nem járt tünetekkel, sem a bilirubinszint megemelkedésével, általában a kezelés első 4 hete alatt fordultak elő, és folytatódagos daszabuvir és a ribavirinnel vagy ribavirin nélkül alkalmazott ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés során a megjelenéstől számított körülbelül 2 héten belül lecsökkentek.

Ezek az ALAT-szint emelkedések lényegesen gyakoribbak voltak a betegek azon alcsoportjában, akik etinilösztadiol tartalmú gyógyszereket, például kombinált orális fogamzásgátlókat vagy fogamzásgátló hüvelygyűrűt használnak (25-ből 6 fő) (lásd 4.3 pont). Ezzel szemben más típusú ösztrogénnel – melyeket általában hormonpótlásos terápiaiban alkalmaznak (pl. orális és lokális alkalmazású ösztadiol és konjugált ösztrogének) kezelt betegeknél az ALAT-érték emelkedése hasonló volt az ösztrogéntartalmú készítményeket nem alkalmazó betegek körében megfigyelt adatokhoz (körülbelül minden csoportban 1%).

Azoknak a betegeknél, akik etinilösztadiol-tartalmú gyógyszereket szednek (pl. a kombinált orális fogamzásgátlók többsége vagy a fogamzásgátló hüvelygyűrűk), a fogamzásgátlás egy más módjára kell váltaniuk (pl. csak progesztint tartalmazó fogamzásgátlás vagy nem-hormonális módszerek) a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir terápia megkezdése előtt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Annak ellenére, hogy a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléshez kapcsolódó ALAT-szint emelkedések tünetmentesek voltak, a betegeket utasítani kell arra, hogy figyeljék a májgyulladás korai figyelmeztető jeleit, mint a fáradtság, gyengeség, étvágytalanság, hányinger és hányás vagy későbbi jeleit, mint a sárgaság és az agyagszínű széklet, és hogy a tünetek előfordulásakor haladéktalanul forduljanak orvoshoz. A májenzimek rutinszerű ellenőrzése nem szükséges azoknál a betegeknél, akik nem szenvednek májcirrrosisban (a cirrhotikus betegeknél).

kapcsolatos információkat lásd feljebb). A kezelés korai megszakítása gyógyszerrezisztenciához vezethet, azonban a jövőbeni terápiára gyakorolt hatásai nem ismertek.

Terhesség és egyidejű alkalmazás ribavirinnel

Lásd még a 4.6 pontot.

Rendkívüli óvatosság szükséges annak érdekében, hogy a női betegek, illetve a férfi betegek női partnerei elkerüljék a terhességet, ha a daszabuvirt ribavirinnel kombinációban alkalmazzák (további információért lásd a 4.6 pontot és a ribavirin alkalmazási előírását).

Alkalmazás takrolimusszal, szirolimusszal és everolimusszal

A daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció szisztémás takrolimusszal, szirolimusszal vagy everolimusszal történő egyidejű alkalmazása a ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt növeli az immunszuppresszáns koncentrációját (lásd 4.5 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes eseményeket figyeltek meg a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció szisztémás takrolimusszal való egyidejű alkalmazása során, és hasonló kockázat várható a szirolimusz és everolimusz alkalmazása esetén is.

A takrolimusz vagy szirolimusz daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazását kerülni kell, kivéve, ha az alkalmazással járó előny meghaladja a kockázatot. Elővigyázatosság szükséges a takrolimusz és szirolimusz daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadása esetén. Az ajánlott adagolás és monitorozási stratégiák a 4.5 pontban találhatóak. A dózismódosításhoz szükséges megfelelő hatáserősségek hiánya miatt az everolimusz nem alkalmazható.

A takrolimusz vagy szirolimusz teljesvér-koncentrációját a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás megkezdésekor és a kezelés alatt monitorozni kell, és a dózis és/vagy adagolás gyakorisága szükség szerint módosítandó. A betegeket rendszeresen kell monitorozni a vesefunkció változása vagy takrolimusszal, illetve szirolimusszal összefüggésbe hozható mellékhatások miatt. Az adagolásra és monitorozásra vonatkozó további előírásokat lásd a takrolimusz vagy szirolimusz Alkalmazási előírásában.

Depresszió vagy pszichiátriai betegség

Depressziós eseteket és ritkábban öngyilkossági gondolatot és öngyilkossági kísérletet jelentettek a daszabuvir ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval vagy anélkül történő alkalmazása során, az esetek többségében ribavirinnel kombinációban. Habár egyes esetekben a beteg kórtörténetében már szerepelt depresszió, pszichiátriai betegség és/vagy szerhasználat, nem lehet kizárni az ok-okozati összefüggést a daszabuvir alkalmazásával ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval vagy anélkül. Körültekintéssel kell eljárni azoknál a betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel. A betegeket és gondozóikat figyelmeztetni kell, hogy értesítsék a kezelőorvost a viselkedésben vagy hangulatban bekövetkező bármilyen változás, illetve bármilyen öngyilkossági gondolat esetén.

Genotípus specifikus aktivitás

A különböző HCV genotípusok esetén javasolt adagolási rendeket lásd a 4.2 pontban. A genotípus-specifikus virológiai és klinikai aktivitással kapcsolatban lásd az 5.1 pontot.

A daszabuvir hatásosságát az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeken kívül más genotípusban nem igazolták. A daszabuvirt nem szabad az 1-es genotípussal fertőzött betegeken kívül más betegek kezelésére alkalmazni.

Egyéb, közvetlen hatású, HCV-elleni antivirális szerekkel történő egyidejű alkalmazás

A daszabuvir biztonságosságát és hatásosságát az ombitaszvir/ paritaprevir /ritonavir kombinációval együtt alkalmazva ribavirin mellett és anélkül is igazolták. A daszabuvir egyéb antivirális szerekkel történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, ezért az nem javasolható.

Ismételt kezelés

A daszabuvir hatásosságát nem bizonyították olyan betegeknél, akiknél korábban daszabuvirt vagy egyéb, várhatóan keresztrezisztenciát mutató gyógyszert alkalmaztak.

Alkalmazás sztatinokkal

Rozuvasztatin

A daszabuvir az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval várhatóan több mint 3-szorosára növeli a rozuvasztatin expozícióját. Ha a kezelési időszakban rozuvasztatin-terápiára van szükség, a rozuvasztatin maximális napi adagja 5 mg lehet (lásd 4.5 pont, 2. táblázat).

Pitavasztatin és fluvasztatin

A pitavasztatinnal és fluvasztatinnal való kölcsönhatást nem vizsgálták. Elméletileg a daszabuvir az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval várhatóan növeli a pitavasztatin és fluvasztatin expozícióját. A pitavasztatin/fluvasztatin átmeneti felfüggesztése javasolt az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés időtartamára. Ha a kezelési időszakban sztatinkezelésre van szükség, át lehet váltani csökkentett adagolású pravasztatin/rozuvasztatin kezelésre (lásd 4.5 pont, 2. táblázat).

HIV-társfertőzésben szenvedő betegek kezelése

A daszabuvir alkalmazása a paritaprevir/ombitaszvir/ritonavir kombinációjával javasolt, és a ritonavir PI rezisztenciát válthat ki olyan HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik nem részesülnek jelenleg antiretrovirális terápiában. A daszabuvir nem alkalmazható olyan, HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik nem kapnak szuppresszív antiretrovirális terápiát. HIV-társfertőzés esetén a gyógyszerkölcsönhatásokat gondosan számításba kell venni (a részleteket lásd a 4.5 pontban, 2. táblázatban).

Az atazanavir alkalmazható a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel kombinációban. Megjegyzendő, hogy az atazanavirt ritonavir nélkül kell szedni, mert a napi egyszeri 100 mg ritonavir már része az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir fix adagolású kombinációnak. A kombináció a hyperbilirubinaemia (beleértve az ocularis icterust) fokozott kockázatát hordozza, különösen olyankor, ha a ribavirin is részét képezi a hepatitis C-kezelési rendnek.

A darunavir alkalmazható napi egyszeri 800 mg-os adagolásban, az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval egyszerre bevéve, feltéve, hogy nem áll fenn túlzott PI rezisztencia (csökkent darunavir-expozíció). Megjegyzendő, hogy a darunavirt ritonavir nélkül kell szedni, mert a napi egyszeri 100 mg ritonavir már része az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir fix adagolású kombinációnak.

Az atazanavirtól és a darunavirtól eltérő HIV-proteáz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban olvassa el az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir alkalmazási előírását.

A raltegravir expozíciója jelentősen megnő (2-szeresre). A kombinációhoz nem társult semmilyen különös biztonságossági probléma korlátozott számú beteg esetében, akiket 12–24 hétig kezeltek.

A rilpivirin expozíciója jelentősen megnőtt (3-szorosra), amikor rilpivirint daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel kombinálva adtak, a QT-intervallum lehetséges következményes prolongációjával. Ha egy HIV-proteáz-inhibitor adnak hozzá (atazanavir, darunavir),

a rilpivirin expozíciója még tovább nőhet, és ezért nem javasolt. A rilpivirint óvatosan kell alkalmazni, ismételt EKG-monitorozás mellett.

A rilpivirintől eltérő NNRTI-k (efavirenz, etravirin, nevirapin) ellenjavalltak (lásd 4.3 pont).

Hepatitis B-vírus reaktiválódása

A hepatitis B-vírus (HBV) reaktiválódását, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV-szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV-társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV-reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Alkalmazás cukorbetegéknél

A cukorbeteg javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglycaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegek glükózsztíkját szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségekre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Laktóz

Az Exviera laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A daszabuvirt mindig ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval kell együtt alkalmazni. Az egyidejű alkalmazás során kölcsönösen hatást fejtenek ki egymásra (lásd 5.2 pont). Ezért az összetevők kölcsönhatás profilját kombinációként kell figyelembe venni.

Farmakodinámiás interakciók

Az enziminduktorok egyidejű alkalmazása a mellékhatások és az ALAT-szint emelkedésének megnövekedett kockázatához vezethet (lásd 2. táblázat).

Etinilösztradiol egyidejű alkalmazása az ALAT-szint emelkedésének megnövekedett kockázatához vezethet (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az ellenjavallt enziminduktorok a 4.3 pontban olvashatók.

Farmakokinetikai interakciók

A daszabuvir egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt lehetséges hatása

In vivo gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok értékelték a kombinációs kezelés nettó hatását, ideértve a ritonavirt is. A következő szakasz bemutatja azokat a specifikus transzportereket és metabolizáló enzimeket, amelyek működését az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval együtt alkalmazott daszabuvir befolyásolja. A lehetséges gyógyszerhatásokra és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval együtt alkalmazott daszabuvir adagolási javaslataira vonatkozó teljes körű útmutatást lásd a 2. táblázatban.

A CYP3A által metabolizált gyógyszerek

Részletekért olvassa el az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir alkalmazási előírását (lásd még 2. táblázat).

Az OATP-család által szállított gyógyszerek

Az OATP1B1, OATP1B3 és OATP2B1 szubsztrátok tekintetében további részletekről az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir alkalmazási előírásában tájékozódhat (lásd még 2. táblázat).

A BCRP által szállított gyógyszerek

A daszabuvir a BCRP inhibitora *in vivo*. A daszabuvir +ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció BCRP-szubsztrát gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazása emelheti ezen transzporter szubsztrátok plazmakoncentrációját, ami akár dózismódosítást/klinikai monitorozást is szükségessé tehet. Ilyen gyógyszerek közé tartozik a szulfaszalazin, az imatinib és néhány sztatin (a sztatínokat lásd a 2. táblázatban). A 2. táblázat külön ajánlást tartalmaz a rozuvasztatinra vonatkozóan is, amelyet egy gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatban értékelték.

A bélben a P-gp által szállított gyógyszerek

Bár a daszabuvir egy *in vitro* P-gp inhibitor, a P-gp szubsztrát digoxin-expozíciót illetően nem figyeltek meg jelentős változást a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazás esetén. Nem zárható ki, hogy a daszabuvir a P-gp bélben történő gátlása miatt növeli a dabigatrán-etexilát szisztémás expozícióját.

A glükuronidáció útján metabolizálódó gyógyszerek

A daszabuvir az UGT1A1 inhibitora *in vivo*. A daszabuvir egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek elsődlegesen az UGT1A1-en keresztül metabolizálódnak, az ilyen gyógyszerek plazmakoncentrációinak emelkedését okozza. A szűk terápiás index-szel rendelkező gyógyszerek (pl. levotiroxin) esetében rutinszerű klinikai monitorozás javasolt. Lásd még a 2. táblázatot, amely külön ajánlást tartalmaz a gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatokban értékelt raltegravirról és buprenorfinról. A daszabuvir *in vitro* gátolja még az UGT1A4-et, 1A6-ot és a bélben található UGT2B7-et, *in vivo* releváns koncentrációk mellett.

A CYP2C19 által metabolizált gyógyszerek

A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir egyidejű alkalmazása csökkentheti az olyan gyógyszerek expozícióját, amelyek a CYP2C19-en keresztül metabolizálódnak (pl. lanzoprazol, ezomeprazol, s-mefenitoin), mely esetben dózismódosításra/klinikai monitorozásra lehet szükség. A gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatokban értékelt CYP2C19 szubsztrátok közé tartozik többek között az omeprazol és az eszitaloprám (lásd 2. táblázat).

A CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek

A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir egyidejű alkalmazása nem volt hatással a CYP2C9 szubsztrát warfarin-expozícióra. Egyéb CYP2C9 szubsztrátok (NSAID-ok [pl. ibuprofen], antidiabetikumok [pl. glimepirid, glipizid]) esetén várhatóan nincs szükség dózismódosításra.

A CYP2D6 vagy CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek

A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir egyidejű alkalmazása nem volt hatással a CYP2D6/ CYP1A2 szubsztrát duloxetin-expozícióra. A CYP1A2 szubsztrát ciklobenzaprin expozíciója csökkent. Klinikai monitorozásra és dózismódosításra lehet szükség egyéb CYP1A2 szubsztrátok (pl. ciprofloxacin, ciklobenzaprin, teofillin és koffein) esetén. CYP2D6 szubsztrátok (pl. dezipramin, metoprolol és dextrometorfán) esetén várhatóan nincs szükség dózismódosításra.

Transzport proteineken keresztül renálisan kiválasztott gyógyszerek

A daszabuvir nem gátolja *in vivo* az organikus anion transzportert (OAT1), amint a tenofovirral (OAT1 szubsztrát) való kölcsönhatás hiánya mutatja. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy klinikailag releváns koncentrációk mellett a daszabuvir nem gátolja az organikus kation transzportereket (OCT2), az organikus anion transzportert (OAT3) vagy a multidrug és toxin extrúziós fehérjéket (MATE1 és MATE2K).

Így a daszabuvir várhatóan nincs hatással azokra a gyógyszerekre, amelyek elsődlegesen a renális útvonalon választódnak ki, ezeken a transzportereken keresztül (lásd 5.2 pont).

Más gyógyszerek potenciális hatása a daszabuvir farmakokinetikájára

A CYP2C8-at gátló gyógyszerek

A daszabuvir egyidejű alkalmazása CYP2C8-t gátló gyógyszerekkel (pl. teriflunomid, deferazirox) növelheti a daszabuvir plazmakoncentrációit. Az erős CYP2C8 inhibitorok daszabuvirral együtt történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont és 2. táblázat).

Enziminduktorok

A daszabuvir egyidejű alkalmazása közepesen erős vagy erős enziminduktorokkal várhatóan csökkenti a daszabuvir plazmakoncentrációit, és csökkenti a terápiás hatását. Az ellenjavallt enziminduktorok a 4.3 pontban és a 2. táblázatban találhatók.

A daszabuvir *in vitro* egy P-gp és BCRP-szubsztrát, és fő metabolitja, az M1 egy OCT1-szubsztrát. A P-gp és a BCRP gátlása várhatóan nem emeli klinikailag releváns mértékben a daszabuvir-expozíciót (2. táblázat).

A daszabuvir M1 metabolitját az összes gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatban számszerűen meghatározták. A metabolit-expozíció változása általánosságban megfelelt a daszabuvir mellett megfigyelttel, kivéve a CYP2C8 inhibitor gemfibrozillal történő vizsgálatot, ahol a metabolit-expozíció akár 95%-kal csökkent, és a CYP3A induktor karbamazepinnel végzett vizsgálatot, ahol a metabolit-expozíciók legfeljebb 39%-kal csökkentek.

K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel az ombitaszvir/paripatevir/ritonavir kombinációval alkalmazott daszabuvir-kezelés során változhat a májfunkció, az INR (International Normalized Ratio) érték szoros monitorozása javasolt.

Gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatok

A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir gyógyszerkölcsonhatás profilját az egyidejűleg leggyakrabban alkalmazott számos gyógyszerrel karakterizálták (lásd 2. táblázat).

Ha egy beteg már szedi azt a gyógyszert/azokat a gyógyszereket, illetve ha épp elkezdene szedni egy gyógyszert, amellyel/amelyekkel gyógyszerkölcsonhatás kialakulása várható, miközben szedi az Exvierát és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációt, az egyidejűleg szedett gyógyszer(ek) dózismódosítása és megfelelő klinikai monitorozás mérlegelendő (2. táblázat).

Ha az egyidejűleg szedett gyógyszerek dózismódosítására a daszabuvir és az ombitaszvir /paritaprevir /ritonavir kezelés miatt sor került, akkor a dózisokat a daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés befejezése után újból be kell állítani.

A 2. táblázat bemutatja a legkisebb négyzetek átlaga arányának (90%-os konfidencia intervallum melletti) hatását a daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir koncentrációjára és az egyidejűleg szedett gyógyszerekre.

A nyíl iránya mutatja az expozíció irányának változását (C_{max} - és AUC-érték) a paritaprevir, ombitaszvir, daszabuvir és az egyidejűleg szedett gyógyszer tekintetében (\uparrow =20%-nál nagyobb növekedés, \downarrow = 20%-nál nagyobb csökkenés, \leftrightarrow = nincs változás vagy a változás kevesebb, mint 20%).

A lista nem kizárólagos. A daszabuvirt ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval adják együtt. Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció interakcióival kapcsolatban lásd az alkalmazási előírását.

2. táblázat: A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, illetve egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatás

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetőséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések	
AMINOSZALICILÁT							
szulfaszalazin Mechanizmus: paritaprevir, ritonavir és daszabuvir BCRP gátlása	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ szulfaszalazin				Óvatosan kell eljárni, amikor a szulfaszalazint daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombinációval adják együtt.	
ANTIARRITMIÁS SZEREK							
digoxin 0,5 mg egyszeri dózis Mechanizmus: P-gp gátlása a daszabuvir, paritaprevir és ritonavir révén.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Digoxin esetén nincs szükség dózis módosításra, de javasolt a szérum digoxinszintek megfelelő monitorozása.	
↔ daszabuvir		0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)			
↔ ombitaszvir		1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)			
↔ paritaprevir		0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)			
ANTIBIOTIKUMOK (SZISZTÉMÁS ALKALMAZÁS)							
szulfamet- oxazol, trimetoprim 800 mg/160 mg naponta kétszer Mechanizmus: daszabuvir expozíció fokozódása valószínűleg a trimetoprim CYP2C8 gátlása révén	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ szulfamet- oxazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ ritonavir dózisének módosítására.	
↑ trimetoprim		1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)			
↑ daszabuvir		1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA			
↔ ombitaszvir		0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA			
↓ paritaprevir		0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA			
DAGANATELLENES SZEREK							
apalutamid enzalutamid mitotán Mechanizmus: CYP3A4 indukció az apalutamid, enzalutamid vagy mitotán által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).	
imatiniib		daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ imatinib				Klinikai monitorozás és az imatinib adagjának csökkentése ajánlott.
Mechanizmus: BCRP gátlása a paritaprevir, ritonavir és daszabuvir révén.							

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
ANTIKOAGULÁNSOK						
warfarin 5 mg egyszeri dózis és egyéb K-vitamin antagonista	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Nem várható változás a warfarin farmakokinetikájában, de javasolt az INR (international normalised ratio) szoros monitorozása minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezelés során előforduló májfunkciós változások miatt van szükség.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ daszabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitaszvir	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)	
dabigatrán- etexilát Mechanizmus: a bélben található P-gp gátlása paritaprevir és ritonavir által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ dabigatrán-etexilát				A daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir emelheti a dabigatrán-etexilát plazmakoncentrációját. Óvatosan alkalmazza.
ANTIKNVULZÍV SZEREK						
karbamazepin 200 mg naponta egyszer, majd 200 mg naponta kétszer Mechanizmus: CYP3A4 indukció karbamazepin révén.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓ karbamazepin 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ daszabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
		↓ ombitaszvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
fenobarbitál Mechanizmus: CYP3A4 indukció fenobarbitál révén.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
fenitoin Mechanizmus: CYP3A4 indukció fenitoin révén.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
s-mefenitoin Mechanizmus: CYP2C9 indukció ritonavir révén.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ s-mefenitoin				Klinikai monitorozás és esetleg az s-mefenitoin dózismódosítása szükséges.
ANTIDEPRESSZÁNSOK						

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
eszitaloprám 10 mg egyszeri dózis	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ eszitaloprám	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Nincs szükség az eszitaloprám dózismódosítására.
		↑ S- deszmetil- citaloprám	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ daszabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitaszvir	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 60 mg egyszeri dózis	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Nincs szükség a duloxetin dózismódosítására.
		↔ daszabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↔ ombitaszvir	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)	
ANTIFUNGÁLIS SZEREK						
ketokonazol 400 mg naponta egyszer Mechanizmus: CYP3A4/P-gp gátlás ketokonazol és daszabuvir / paritaprevir / ritonavir révén.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ keto- konazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Az együttadás ellenjavallt (lásd az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir alkalmazási előírását).
		↑ daszabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ ombitaszvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
ANTIHYPERLIPIDÉMIÁS SZEREK						
gemfibrozil 600 mg naponta kétszer Mechanizmus: a daszabuvir- expozíció fokozódása a CYP2C8 gátlása eredményeként, és a paritaprevir- expozíció fokozódása valószínűleg a gemfibrozil okozta OATP1B1 gátlása miatt	daszabuvir + paritaprevir / ritonavir	↑ daszabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
ANTIMIKROBIÁLIS SZEREK						
rifampicin Mechanizmus: CYP3A4/CYP2 C8 indukciója rifampicin által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
BIGUANID TÍPUSÚ ORÁLIS ANTIHYPERGLICAEMIÁS SZEREK						
metformin 500 mg egyszeri dózis	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nincs szükség a metformin dózis módosítására daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
		↔ daszabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitaszvir	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)	
KALCIUMCSATORNA BLOKKOLÓK						
amlodipin 5 mg egyszeri dózis Mechanizmus: CYP3A4 gátlása ritonavir által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Az amlodipin adagjának 50%-os csökkentése és a klinikai hatások monitorozása szükséges a betegeknel.
		↔ daszabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ ombitaszvir	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)	
FOGAMZÁSGÁTLÓK						
etinil- ösztadiol/ norgesztimát 0,035/0,25 mg naponta egyszer Mechanizmus: valószínűleg a paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir UGT- gátlásának eredménye.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ etinil- ösztadiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Az etinilösztadiol- tartalmú <i>per os</i> fogamzásgátlók alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
		Norgesztimát metabolitok:				
		↑ norgesztrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor- elgesztromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ daszabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
		↔ ombitaszvir	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)	
noretindron (csak progesztint tartalmazó tabletta) 0,35 mg naponta egyszer	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ nor- ethindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nincs szükség a noretindron, illetve a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↔ daszabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitaszvir	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)	
DIURETIKUMOK						
furoszemid 20 mg egyszeri dózis Mechanizmus: valószínűleg az	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ furoszemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	A klinikai hatások monitorozása a betegeknel; a furoszemid dózisának legfeljebb 50%-os csökkentésére szükség lehet.
		↔ daszabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitaszvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔	0,93	0,92	1,26	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
UGT1A1 paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir révén megvalósuló gátlásának eredménye.		paritaprevir	(0,63-1,36)	(0,70-1,21)	(1,16-1,38)	Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK						
szofoszbuvir 400 mg naponta egyszer Mechanizmus: BCRP és P-gp gátlás a paritaprevir, ritonavir és daszabuvir révén	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ szofoszbuvir ↑ GS-331007 ↔ daszabuvir ↔ ombitaszvir ↔ paritaprevir	1,61 (1,38-1,88) 1,02 (0,90-1,16) 1,09 (0,98-1,22) 0,93 (0,84-1,03) 0,81 (0,65-1,01)	2,12 (1,91-2,37) 1,27 (1,14-1,42) 1,02 (0,95-1,10) 0,93 (0,87-0,99) 0,85 (0,71-1,01)	NA NA 0,85 (0,76-0,95) 0,92 (0,88-0,96) 0,82 (0,67-1,01)	Nincs szükség a szofoszbuvir dózis módosítására daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK						
közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) Mechanizmus: CYP3A4 indukció a közönséges orbáncfű által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: PROTEÁZ INHIBITOROK						
A HIV társfertőzésben szenvedő betegekkel kapcsolatos általános megjegyzéseket, beleértve a különböző alkalmazható antiretrovirális kezelések leírását, lásd a 4.4 pontban (HIV társfertőzésben szenvedő betegek kezelése) és az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir alkalmazási előírásában.						
atazanavir 300 mg naponta egyszer (egyszerre beadva) Mechanizmus: A paritaprevir expozíciójának fokozódása az OATP-k atazanavir általi gátlásának eredménye lehet.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ atazanavir ↔ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↑ paritaprevir	0,91 (0,84-0,99) 0,83 (0,71-0,96) 0,77 (0,70-0,85) 1,46 (1,06-1,99)	1,01 (0,93-1,10) 0,82 (0,71-0,94) 0,83 (0,74-0,94) 1,94 (1,34-2,81)	0,90 (0,81-1,01) 0,79 (0,66-0,94) 0,89 (0,78-1,02) 3,26 (2,06-5,16)	Az atazanavir ajánlott adagja 300 mg, ritonavir nélkül, daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombinációval. Az atazanavirt ugyanakkor kell beadni, mint a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombinációt. Az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció ritonavir tartalma serkenti az atazanavir

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
atazanavir/ ritonavir 300/100 mg naponta egyszer (esti alkalmazás) Mechanizmus: A paritaprevir- expozíció fokozódása az OATP1B1/B3 és CYP3A atazanavir általi gátlásának és a CYP3A a ritonavir további dózisa által gátlásának eredménye lehet.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	farmakokinetikáját. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására. Az atazanavir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációja növeli a bilirubinszintet, különösen akkor, ha ribavirin is részét képezi a hepatitis C-kezelésnek, lásd a 4.4 és 4.8 pontot.
↔ daszabuvir		0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)		
↔ ombitaszvir		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 (8,94-15,9 8)		
darunavir 800 mg naponta egyszer (egyszerre beadva) Mechanizmus: Ismeretlen	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	A darunavir javasolt adagja 800 mg naponta egyszer, ritonavir nélkül, az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval egyszerre beadva (az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció ritonavir tartalma serkenti a darunavir farmakokinetikáját). Ez a kezelési séma akkor alkalmazható, ha nem áll fenn túlzott PI rezisztencia (vagyis nincsenek darunavirhez kötődő rezisztenciával társuló mutációk), lásd még a 4.4 pontot. A darunavir ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval együtt alkalmazva nem javasolt a túlzott PI rezisztenciával rendelkező betegeknél. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
↔ daszabuvir		1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)		
↔ ombitaszvir		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 naponta kétszer Mechanizmus: Ismeretlen	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	A darunavir ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval együtt alkalmazva nem javasolt a túlzott PI rezisztenciával rendelkező betegeknél. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
↓ daszabuvir		0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)		
↓ ombitaszvir		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 naponta egyszer (esti alkalmazás) Mechanizmus: Ismeretlen	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	A darunavir ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval együtt alkalmazva nem javasolt a túlzott PI rezisztenciával rendelkező betegeknél. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
↓ daszabuvir		0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)		
↔ ombitaszvir		0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)		
↓ paritaprevir		0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)		

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
lopinavir / ritonavir 400/100 mg naponta kétszer ¹ Mechanizmus: A paritaprevir expozíciójának növekedése a CYP3A/efflux transzporterek lopinavir és magasabb dózisú ritonavir által gátlásának eredménye lehet.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	A lopinavir/ritonavir napi kétszeri 400/100 mg-os dózisa vagy napi egyszeri 800/200 mg-os dózisa ellenjavallt a daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir mellett a paritaprevir expozíció emelkedése miatt (lásd az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir alkalmazási előírását).
		↔ daszabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↓ ombitaszvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NEM NUKLEOZID REVERZ TRANZKRIPTÁZ INHIBITOROK						
rilpivirin ² 25 mg naponta egyszer, reggel, étkezés közben ² Mechanizmus: a CYP3A gátlása a ritonavir által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	A daszabuvir és a ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir napi egyszeri együttes alkalmazása rilpivirinnel csak olyan betegek esetében jöhet szóba, akiknél nem áll fenn ismert QT-prolongáció, és nem kapnak más olyan gyógyszert, amely QT-prolongációt okozhat. Ha a kombinációt alkalmazzák, ismételt EKG-monitorozás szükséges, lásd 4.4 pont. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↔ daszabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitaszvir	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 dizoproxil fumarát 600 / 300 / 200 mg naponta egyszer Mechanizmus: lehetséges enzimindukció efavirenz révén.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Az efavirenz (enziminduktor) alapú kezelési rend együttes alkalmazása paritaprevir/ritonavir + daszabuvir-kezeléssel az ALAT szintek emelkedését, és ezért a vizsgálat korai megszakítását eredményezte.	Az efavirenzzel történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
nevirapin etravirin	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ SZÁL TRANSZFER INHIBITOR						
dolutegravir 50 mg naponta egyszer Mechanizmus: valószínűleg UGT1A1 gátlás a paritaprevir, daszabuvir és ombitaszvir által és CYP3A4 gátlás ritonavir által	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nincs szükség a dolutegravir dózismódosítására daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
		↔ daszabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitaszvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
raltegravir 400 mg naponta kétszer Mechanizmus: az UGT1A1 gátlása paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nincs szükség a raltegravir, illetve a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		Az együttes alkalmazás idején nem figyeltek meg klinikailag releváns változásokat a daszabuvir, a paritaprevir és az ombitaszvir-expozíciókban (múltbeli adatokkal történő összehasonlítás alapján).				
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NUKLEOZID INHIBITOROK						
abakavir/ lamivudin 600 mg/300 mg naponta egyszer	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nincs szükség az abakavir vagy a lamivudin dózismódosítására daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ daszabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitaszvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
emtricitabin/ tenofovir 200 mg naponta egyszer / 300 mg naponta egyszer	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ em- tricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nincs szükség az emtricitabin/tenofovir, illetve a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ daszabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitaszvir	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)	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések	
HMG CoA REDUKTÁZ INHIBITOR							
rozuvasztatin 5 mg naponta egyszer Mechanizmus: Az OATP paritaprevir által gátlása és a BCRP paritaprevir, ritonavir és daszabuvir által gátlása.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ rozuvasztati n	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	A rozuvasztatin maximális napi adagja 5 mg (lásd 4.4 pont). Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.	
↔ daszabuvir		1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)			
↔ ombitaszvir		0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)			
↑ paritaprevir		1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)			
pravasztatin 10 mg naponta egyszer Mechanizmus: Az OATP paritaprevir és ritonavir általi gátlása.	daszabuvir+ ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ pravasztatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Csökkentse a pravasztatin adagját 50%-kal. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.	
↔ daszabuvir		1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)			
↔ ombitaszvir		0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)			
↔ paritaprevir		0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)			
fluvasztatin Mechanizmus: az OATP1B/BCR P paritaprevir által gátlása pitavasztatin Mechanizmus: az OATP1B paritaprevir által gátlása	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ fluvasztatin ↑ pitavasztatin ↔ daszabuvir ↔ ombitaszvir ↔ paritaprevir				A fluvasztatinnal és pitavasztatinnal történő egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont). A kezelés időtartamára javasolt felfüggeszteni a fluvasztatin és pitavasztatin szedését. Ha a kezelési időszakban sztatinkelésre van szükség, át lehet váltani csökkentett adagolású pravasztatin vagy rozuvasztatin kezelésre. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.	
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK							
ciklosporin 30 mg naponta egyszeri dózis ³ Mechanizmus: A ciklosporinra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,0 9)	A daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezeléssel történő együttes alkalmazás kezdétén a napi egyszeri alkalmazású ciklosporin napi összadagjának ötödét adja ombitaszvir/ paritaprevir /ritonavir jelenlétében.	
↓ daszabuvir		0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)			
↔ ombitaszvir		0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)			
↑ paritaprevir		1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)			

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
eredménye lehet, az ABT-450 fokozott expozíciója pedig az OATP/BCRP/P-gp ciklosporin általi gátlásának eredménye.						Monitorozni kell a ciklosporinszinteket és szükség szerint módosítani kell az adagot és/vagy adagolási gyakoriságot. Nincs szükség a daszabuvir+ ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
everolimusz 0,75 mg egyszeri dózis Mechanizmus: Az everolimuszra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ everolimusz	4,74 (4,295,25)	27,1 (24,530,1)	16,1 (14,517,9) ⁴	A daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció együttes alkalmazása everolimusszal nem javasolt az everolimusz expozíció jelentős növekedése miatt, és mivel az adagolását nem lehet megfelelően beállítani a rendelkezésre álló hatáserőségekkkel (lásd 4.4 pont)..
		↔ daszabuvir	1,03 (0,901,18)	1,08 (0,981,20)	1,14 (1,051,23)	
		↔ ombitaszvir	0,99 (0,951,03)	1,02 (0,991,05)	1,02 (0,991,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,031,43)	1,26 (1,071,49)	1,06 (0,971,16)	
szirolimusz 0,5 mg egyszeri dózis ⁵ Mechanizmus: A szirolimuszra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ szirolimusz	6,40 (5,347,68)	38,0 (31,545,8)	19,6 (16,722,9) ⁶	A daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció együttes alkalmazása szirolimusszal nem javasolt, kivéve, ha az alkalmazással járó előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.4 pont). A szirolimusz a daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ ritonavir kombinációval való együttes alkalmazásakor 0,2 mg szirolimuszt kell beadni hetente kétszer (a hét minden 3. vagy 4. napján, minden héten azonos napokon). A szirolimusz-koncentrációját a vérben monitorozni kell minden 4-7. napon, amíg 3 egymást követő maradékkoncentráció ugyanazt az állandó szirolimusz koncentrációt mutatja. Szükség szerint módosítani kell a szirolimuszt dózist és/vagy az adagolási

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
						gyakoriságot. 5 nappal a daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ ritonavir kezelés befejezését követően, a szivrolimusz dózisát és adagolási gyakoriságát vissza kell állítani a daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ ritonavir kezelés előtti állapotra, a szivrolimusz vérben mért koncentrációjának rutinszerű monitorozásával együtt.
takrolimusz 2 mg egyszeri dózis ⁷ Mechanizmus: A takrolimuszra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye lehet.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ takrolimusz	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	A daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció együttes alkalmazása takrolimusszal nem ajánlott, kivéve, ha az alkalmazással járó előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.4 pont). Amennyiben a takrolimuszt a daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ ritonavir kombinációval együtt alkalmazzák, a takrolimuszt nem szabad a daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezelés megkezdésének napján adni. A daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezelés megkezdését követő napon a takrolimusz adagolását alacsonyabb dózisban kell újratekdeni a takrolimusz vérben mért koncentrációja alapján. A takrolimusz ajánlott adagolása 0,5 mg minden 7. napon. A takrolimusz teljesvér-koncentrációját monitorozni kell a daszabuvir és ombitaszvir /
		↔ daszabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitaszvir	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)	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
						paritaprevir / ritonavir kombinációval történő együttadás megkezdésekor és a kezelés alatt, és a dózis és/vagy adagolás gyakorisága szükség szerint módosítandó. A daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezelés befejezését követően a takrolimusz megfelelő dózisát és adagolási gyakoriságát a takrolimusz vérben mért koncentrációjának értékelése alapján kell megállapítani.
VASKELÁTOROK						
deferazirox	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ daszabuvir				A deferazirox megemelheti a daszabuvir expozícióját, és óvatosan kell alkalmazni.
SCLERÓSIŠ MULTIPLEX KEZELÉSÉRE ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK						
teriflunomid	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ daszabuvir				A teriflunomid megemelheti a daszabuvir expozícióját és óvatosan kell alkalmazni.
OPIOIDOK						
metadon 20–120 mg naponta egyszer ⁸	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ R- Metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nincs szükség a metadon, illetve a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↔ S- Metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitaszvir/paritaprevir és daszabuvir (a vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján)				
buprenorfin/ naloxon 4–24 mg/ 1-6 mg naponta egyszer ⁸ Mechanizmus: a CYP3A4 ritonavir általi gátlása és az UGT paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir általi gátlása.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ bu- prenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nincs szükség a buprenorfin/naloxon, illetve a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↑ norbu- prenorfin	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)	NA	
		↔ ombitaszvir/paritaprevir és daszabuvir (a vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján)				

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
IZOMLAZÍTÓK						
karizoprodol 250 mg egyszeri adag Mechanizmus: CYP2C19 indukció ritonavir által	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ karizoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nincs szükség a karizoprodol dózismódosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
↔ daszabuvir		0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)		
↔ ombitaszvir		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)		
ciklobenzaprin 5 mg egyszeri adag Mechanizmus: expozíció csökken valószínűleg a ritonavir CYP1A2 indukciója által	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ ciklobenza- prin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Nincs szükség a ciklobenzaprin dózismódosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
↔ daszabuvir		0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)		
↔ ombitaszvir		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)		
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK						
paracetamol (fix dózisú hidrokodon/ paracetamol kombinációként adva) 300 mg egyszeri adag	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Nincs szükség a paracetamol dózismódosítására daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
↔ daszabuvir		1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)		
↔ ombitaszvir		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)		
hidrokodon (fix dózisú hidrokodon/ paracetamol kombinációként adva) 5 mg egyszeri adag Mechanizmus: CYP3A4 gátlás a ritonavir által	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ hidrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	A hidrokodon adagjának 50%-kal való csökkentése és/vagy klinikai monitorozás megfontolandó daszabuvir + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
A daszabuvir, ombitaszvir, paritaprevir esetében a változások a paracetamolnál fent bemutatottal azonosak.						
PROTONPUMPA INHIBITOROK						
omeprazol 40 mg naponta egyszer Mechanizmus: CYP2C19 indukció ritonavir által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Alkalmazzon nagyobb omeprazol adagokat, ha klinikailag javasolható. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
↔ daszabuvir		1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)		
↔ ombitaszvir		1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)		
↔ paritaprevir		1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)		

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
ezoneprazol lanzoprazol Mechanizmus: CYP2C19 indukció ritonavir által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ezoneprazol, lanzoprazol				Alkalmazzon nagyobb ezoneprazol/ lanzoprazol adagokat, ha klinikailag javasolható.
SZEDATÍVUMOK / ALTATÓSZEREK						
zolpidem 5 mg egyszeri dózis	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Nincs szükség a zolpidem dózis módosítására. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↔ daszabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitaszvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
diazepám 2 mg egyszeri adag Mechanizmus: CYP2C19 ritonavir általi indukciója	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ diazepám	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Nincs szükség a diazepám dózis módosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
		↓ nordiaze- pám	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ daszabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitaszvir	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)	
alprazolám 5 mg egyszeri dózis Mechanizmus: a CYP3A4 ritonavir általi gátlása	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ alprazolám	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	A betegek klinikai monitorozása ajánlott. A klinikai válasz alapján mérlegelhető az alprazolám adagjának csökkentése. Nincs szükség a daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↔ daszabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitaszvir	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)	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
THYROID HORMONOK						
levotiroxin Mechanizmus: az UGT1A1 gátlása paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir által.	daszabuvir + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ levotiroxin				Klinikai monitorozás és a levotiroxin dózismódosítása szükséges lehet.
<ol style="list-style-type: none"> Napi egyszeri (este alkalmazott) 800/200 mg lopinavir/ritonavir kombinációt szintén alkalmaztak daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel. A C_{max}-ra kifejtett hatás és a közvetlen antivirális szerek és a lopinavir AUC értéke hasonló volt ahhoz az értékhez, amelyet a napi kétszer alkalmazott 400/100 mg lopinavir/ritonavir daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel együttes alkalmazásakor figyeltek meg. A vizsgálat során a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel együtt rilpivirint is alkalmaztak esténként, étkezés közben, valamint 4 órával az esti étkezést követően. A rilpivirin-expozícióra kifejtett hatás hasonló volt ahhoz, amelyet akkor figyeltek meg, amikor a rilpivirint reggel alkalmazták étkezés közben a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel együtt. 100 mg ciklosporint önmagában alkalmaztak és 30 mg-ot a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel együtt. A normalizált dózisú ciklosporin értékek a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel való kölcsönhatásban kerül bemutatásra. C₁₂: = koncentráció 12 órával az egyszeri dózisú everolimusz beadását követően 2 mg szirolimuszt önmagában adagoltak, 0,5 mg-ot a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel együtt alkalmaztak. A normalizált dózisú szirolimusz értékek a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel való kölcsönhatásban kerülnek bemutatásra C₂₄: = koncentráció 24 órával az egyszeri dózisú ciklosporin, takrolimusz vagy szirolimusz beadását követően. 2 mg takrolimuszt önmagában adagolták, és 2 mg-ot a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel együtt alkalmaztak. A normalizált dózisú takrolimusz értékek a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel való kölcsönhatásban kerülnek bemutatásra. A metadon, buprenorfin és naloxon esetében jelentett dózisnormalizált paraméterek. <p>Megjegyzés: az alkalmazott daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir adagok a következők voltak: naponta egyszer 25 mg ombitaszvir, 150 mg paritaprevir, 100 mg ritonavir, és 400 mg daszabuvir naponta kétszer vagy 250 mg naponta kétszer. A daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést az összes gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatban többszöri dózisban alkalmazták, kivéve a karbamazepinnel, gemfibrozillal, ketokonazzal, és szulfametoxazol/trimetoprimmel végzett gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatokat.</p>						

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők /fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Rendkívüli óvatosság szükséges annak érdekében, hogy a terhességet a nőbetegeknél, illetve férfi betegek női partnereinél elkerüljék, ha a daszabuvir-kezelést ribavirinnel együtt alkalmazzák. Jelentős teratogén és/vagy embriocid hatásokat mutattak ki a ribavirin-expozíciónak kitett minden állatfaj esetén. Emiatt a ribavirin ellenjavallt minden terhes nőnél, és minden olyan férfinél, akinek nőpartnere terhes. További információért lásd a ribavirin alkalmazási előírását.

Női betegek: Fogamzóképes nők nem kaphatnak ribavirint, hacsak nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlási módszert a ribavirin kezelés idején, valamint a kezelés befejezése utáni 4 hónapban.

Férfi betegek és női partnereik: Férfi betegeknek vagy fogamzóképes korban lévő női partnereiknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a ribavirinnel történő kezelés alatt és 7 hónapig azt követően.

Az etinilösztadiol ellenjavallt daszabuvirral való kombinációban (lásd 4.3 pont). A konkrét hormonális fogamzásgátlókra vonatkozó további információkat lásd a 4.3 és a 4.4. pontban.

Terhesség

A daszabuvir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Óvintézkedésként ajánlott a daszabuvir-kezelés kerülése terhesség idején.

Ha a ribavirint együtt alkalmazzák daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel, akkor a terhesség alatt a ribavirin alkalmazására vonatkozó ellenjavallatokat kell figyelembe venni (lásd még a ribavirin alkalmazási előírását).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a daszabuvir és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai adatok a daszabuvir és metabolitjai kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Mivel a szoptatott csecsemőknél kialakulhatnak a gyógyszer mellékhatásai, a daszabuvir alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a terápia előnyét a nőre nézve. A ribavirint alkalmazó betegeknél figyelembe kell venni a ribavirin alkalmazási előírását.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a daszabuvir termékenységre kifejtett hatásáról. Az állatkísérletek nem mutattak káros hatást a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A daszabuvir nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fáradtságot jelentettek a daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, valamint a ribavirin kombinációs kezeléssel összefüggésben (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Azoknál a betegeknél, akik ribavirinnel együtt alkalmazott daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésben részesültek, a leggyakrabban jelentett (a betegek több mint 20%-ánál előforduló) mellékhatások a fáradtság és az émelygés volt. Azoknak a betegeknél, akik a mellékhatások miatt véglegesen abbahagyták a kezelést, 0,2% (5/2044) volt, és a betegek 4,8%-ánál (99/2044) csökkentették a ribavirin dózist mellékhatások miatt.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági összefoglaló alapját II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített adatai adják, olyan betegektől, akik a daszabuvirt és a ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációt

ribavirinnel vagy a nélkül kapták. A 3. táblázatban ismertetett mellékhatások többsége 1-es súlyossági fokozatú volt a daszabuvir- és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavirt alkalmazó kezelés esetében.

A mellékhatások listája az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban. A gyakoriságok az alábbiak szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

3. táblázat: A daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, illetve a daszabuvir, ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és ribavirin kombinációk alkalmazásával összefüggő mellékhatások

Gyakoriság	daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2044	daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Gyakori	anaemia	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Gyakoriság nem ismert	anaphylaxiás reakciók	anaphylaxiás reakciók
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		
Nem gyakori	kiszáradás	
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		
Nagyon gyakori	álmatlanság	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	émelygés, hasmenés	
Gyakori	hányás	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
Gyakoriság nem ismert	hepaticus dekompenzáció és májelégtelenség	hepaticus dekompenzáció és májelégtelenség
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Nagyon gyakori	viszketés	
Gyakori		viszketés
Ritka	angiooedema	angiooedema
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén kialakuló reakciók</i>		
Nagyon gyakori	asthenia fáradtság	

*Az adatsor az összes 1-es genotípussal fertőzött beteget magában foglalja a II. és III. fázisú vizsgálatokban résztvevő, cirrhotikus betegekből. Megjegyzés: a laboratóriumi rendellenességek a 4. táblázatban találhatóak.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

A nem cirrhotikus betegekhez képest a kompenzált cirrhotikusban szenvedő betegeknél magasabb volt az indirekt hyperbilirubinaemia aránya, amikor a ribavirin is a kezelési séma része volt.

Laboratóriumi rendellenességek

A 4. táblázat egyes kiválasztott laboratóriumi paraméterek változásait tartalmazza. Az adatok a táblázatban egymás mellett szerepelnek az egyszerűbb bemutatás érdekében. Az egyes vizsgálatok adatait azonban nem szabad közvetlenül összehasonlítani, mert különbözött a tervezésük.

4. táblázat: A kezelés hatására kialakuló kiválasztott laboratóriumi rendellenességek

Laboratóriumi paraméterek	SAPPHIRE I és II	PEARL II, III, és IV	TURQUOISE II (Cirrhotikus betegek)
	daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + ribavirin 12 hét N = 770 n (%)	daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir 12 hét N = 509 n (%)	daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + ribavirin 12 vagy 24 hét N = 380 n (%)
ALAT			
>5-20 × ULN* (3. súlyossági fok)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (4. súlyossági fok)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Haemoglobin			
<100-80 g/l (2. súlyossági fok)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (3. súlyossági fok)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (4. súlyossági fok)	0	0	1/380 (0,3%)
Összbilirubin			
>3-10 × ULN (3. súlyossági fok)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (4. súlyossági fok)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: A normál érték felső határa			

A szérum ALAT- (SGPT) szintjének emelkedése

A ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott daszabuvirral és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval végzett klinikai vizsgálatok összesített elemzése során a betegek 1%-ánál tapasztaltak a kezelés megkezdése után a normál értéktartomány felső határának (ULN) 5-szörösét meghaladó, tranziens szérum ALAT-szint emelkedést. Mivel az ilyen szintemelkedések incidenciája 26% volt az egyidejűleg etinilösztadiol-tartalmú gyógyszert szedő nőbetegeknél, ezek a gyógyszerek ellenjavalltak a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés során. A hormonpótló terápiában általában használt, egyéb szisztémás ösztrogének (pl. ösztadiol és konjugált ösztrogének) alkalmazása során az ALAT-szint emelkedések incidenciája nem mutatott növekedést. Az ALAT-szint emelkedés nem járt tünetekkel, általában a kezelés első 4 hete alatt fordult elő (átlagos idő 20 nap, 8-57 napos időtartomány), és a folytatólagos kezelés során rendeződött. Két beteg abbahagyta a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést az ALAT-szint emelkedése miatt, közülük az egyik beteg etinilösztadiolt szedett. Három beteg 1–7 napra megszakította a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést, közülük az egyik beteg etinilösztadiolt szedett. Az ALAT-szint emelkedés legtöbbször tranziens volt, és a daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir szedéssel összefüggőnek értékelték. Az ALAT-szint emelkedése általában nem járt együtt a bilirubinszint emelkedésével. A cirrhosis az ALAT-szint emelkedésének szempontjából nem számított kockázati tényezőnek (lásd 4.4 pont).

A szérum bilirubinszint emelkedése

A szérum bilirubin (főként indirekt) tranziens emelkedését figyelték meg daszabuvirt és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációt ribavirinnel együtt szedő betegeknél, mely összefüggött az OATP1B1/1B3 bilirubintranzporterek paritaprevir általi gátlásával és a ribavirin által indukált hemolízissel. A bilirubin emelkedése a kezelés megkezdése után fordult elő, maximumát a vizsgálat 1. hetében érte el, majd általában a folytatólagos kezelés során rendeződött. A bilirubin emelkedései

nem álltak összefüggésben aminosztransferáz emelkedésekkel. Az indirekt bilirubin emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt a ribavirint nem kapó betegek körében.

Májtranszplantált betegek

A (saját immunosuppresszáns gyógyszereik mellett) daszabuvirt és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést és ribavirint alkalmazó HCV-fertőzött transzplantált betegeknél megfigyelt összesített biztonságossági profil hasonló volt a III. fázisú vizsgálatok során daszabuvirral + ombitaszvirral/paritaprevirrel/ritonavirral kezelt betegeknél tapasztalhoz, azonban néhány esemény előfordulási gyakorisága nőtt. 10 betegnél (29,4%) fordult elő legalább egy alkalommal 10 g/dl-nél kisebb hemoglobinszint a vizsgálat megkezdése után. 34 betegből 10-nél (29,4%) volt szükség a hemoglobinszint csökkenése miatt a ribavirin dózis módosítására, és 2,9%-nál (1/34) kellett megszakítani a ribavirin alkalmazását. A ribavirin dózis módosítása nem volt befolyással a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) arányokra. 5 betegnél volt szükség eritropoetin alkalmazására, ezen betegek közül az összes esetben a ribavirin kezdő adagja napi 1000-1200 mg volt. Egyetlen beteg sem részesült vérátömlesztésben.

HIV/HCV-társfertőzött betegek

A HCV/HIV-1 társfertőzött betegek összesített biztonságossági profilja hasonló volt a csak HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél megfigyelthez. A teljes bilirubin NFH háromszorosának többszörösét meghaladó átmeneti emelkedése 17 (27,0%) betegnél fordult elő, ezen betegek közül 15 alkalmazott atazanavirt. Egyetlen hyperbilirubinaemiás betegnél sem fordult elő az aminosztransferáz-szint egyidejű emelkedése.

1-es genotípussal fertőzött, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő cirrhosisos és nem cirrhosisos betegek

A ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációt 68, 1-es genotípussal fertőzött, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő cirrhosisos és nem cirrhosisos betegnél értékelték (lásd 5.1 pont). A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek összesített biztonságossági profilja hasonló volt a korábban fázis III vizsgálatokban megfigyelt, súlyos vesekárosodásban nem szenvedő betegekéhez, kivéve, hogy a betegek nagyobb részénél volt szükséges beavatkozás a ribavirinnel összefüggő szérum-hemoglobinszint csökkenés miatt. A ribavirint szedő betegeknél az átlagos hemoglobin-szint 12,1 g/dl volt, az átlagos hemoglobinszint-csökkenés 1,2 g/dl volt a kezelés végén. A ribavirint kapó 50 beteg közül 39 esetben a ribavirin-kezelés megszakítása volt szükséges, közülük 11 beteg eritropoetin kezelést is kapott. Négy betegnél 8 g/dl-nél alacsonyabb hemoglobin-szintet figyeltek meg. Két beteg vérátömlesztést kapott. A 18, 1b genotípussal fertőzött, ribavirint nem kapó beteg esetében anaemia, mint mellékhatás nem volt megfigyelhető. Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést daszabuvirral vagy önmagában szintén értékelték ribavirin alkalmazása nélkül 18, 1a és 4-es genotípussal fertőzött betegben: anaemia, mint mellékhatás nem volt megfigyelhető ezeknél a betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A daszabuvir biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket megkérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A daszabuvir legmagasabb dokumentált, egészséges önkéntesnél alkalmazott egyszeri dózisa, 2 g volt. Nem figyeltek meg a vizsgálati készítménnyel összefüggő mellékhatást vagy klinikailag jelentős laboratóriumi rendellenességet. Túladagolás esetén ajánlott a betegnél a mellékhatások okozta panaszokat és tüneteket monitorozni, és a megfelelő tüneti kezelést azonnal alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antivirális szerek, direkt hatású antivirális szerek, ATC-kód: J05AP09

Hatásmechanizmus

A daszabuvir a HCV RNS-függő RNS polimeráz nem-nukleozid típusú inhibitora, melyet a virális genom replikációjához lényeges NS5B gén kódol.

A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir együttes alkalmazása három, közvetlen hatású és eltérő hatásmechanizmusú antivirális gyógyszert kombinál, melyek rezisztencia profilja nem fedi egymást, és a HCV-t a vírus életciklusának különböző stádiumaiban támadják. Lásd az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir alkalmazási előírásában a farmakológiai tulajdonságok részt.

Aktivitás sejtenyészetben biokémiai vizsgálatokban

A daszabuvir EC_{50} értéke HCV-replikon sejtenyészetekben az 1a-H77 genotípusú törzsek ellen 7,7 és 1b-Con1 genotípusú törzsek ellen 1,8 nM volt. A daszabuvir replikon aktivitása 12–13-szorosan mérséklődött 40% humán plazma jelenlétében. A daszabuvir átlag EC_{50} értéke NS5B tartalmú replikonokkal szemben korábban nem kezelt 1a genotípus izolátumok paneljéből HCV-replikon sejtenyészetben 0,77 nM (tartomány: 0,4–2,1 nM; n = 11) és 1b genotípus izolátumok paneljéből HCV-replikon sejtenyészetben 0,46 nM (tartomány 0,2–2 nM; n = 10) volt. Biokémiai tesztekben a daszabuvir az 1a és 1b genotípusú polimerázok paneljét átlag 4,2 nM (tartomány: 2,2–10,7 nM; n = 7) IC_{50} érték mellett gátolta.

A daszabuvir M1 metabolitjának EC_{50} értéke sorrendben 39 nM és 8 nM volt az 1a-H77 és 1b-Con1 genotípusú törzsek ellen HCV replikon sejtenyészeteken végzett vizsgálatokban, és az M1 metabolit aktivitása 3-4-szeresen mérséklődött 40% humán plazma jelenlétében. Biokémiai tesztekben a daszabuvir csökkent aktivitást mutatott a 2a, 2b, 3a és 4a genotípusú HCV-ből származó NS5B polimerázokkal szemben (IC_{50} értéktartomány 900 nM to >20 μ M).

Rezisztencia

Sejtenyészetben

Fenotípusosan jellemezték a megfelelő 1a vagy 1b genotípusú replikonokban a daszabuvirral szembeni, az NS5B-ben a variánsok által hordozott rezisztenciát, melyet sejtenyészetben válogattak vagy IIb és III. fázisú klinikai vizsgálatokban azonosítottak.

Az 1a genotípusban a HCV NS5B-ben a C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R és Y561H szubsztitúciói csökkentették a daszabuvirral szembeni érzékenységet. Az 1a genotípusú replikonban a daszabuvir aktivitását sorrendben 21-32-szeresen csökkentették az M414T, S556G vagy Y561H szubsztitúciói; 152–261-szeresen az A553T, G554S vagy S556R szubsztitúciók; és 1472- és 975-szörösen a C316Y és Y448H szubsztitúciók. A G558R és a D559G/N a kezelés hatására megjelenő szubsztitúciók, de a daszabuvir aktivitása ezen variánsokkal szemben a gyenge replikációs aktivitás miatt nem volt értékelhető. Az 1b genotípusban a C316N, C316Y, M414T, Y448H és S556G szubsztitúciók a HCV NS5B-ben csökkentették a daszabuvirral szembeni szuszeptibilitást. A

daszabuvir aktivitását az 1b genotípusú replikonban ötszörösen csökkentette a C316N szubsztitúció és 11-szeresen csökkentette a S556G szubsztitúció; 46-szorosan az M414T vagy Y448H szubsztitúció; és 1569-szeresen csökkentette a C316Y szubsztitúció. A daszabuvir megtartotta teljes aktivitását az S282T szubsztitúciót a nukleozid kötőhelyen tartalmazó replikonokkal szemben, az M423T szubsztitúciót az alsó helyen tartalmazó replikonokkal szemben, és a P495A/S, P496S vagy V499A szubsztitúciót a felső helyen tartalmazó replikonokkal szemben.

A kiindulási HCV szubsztitúciók/polimorfizmus hatása a kezelési válaszra

1-es genotípusú HCV-fertőzött betegek összesített adatainak elemzését végezték el IIB és III. fázisú klinikai vizsgálatokban ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott daszabuvirral, ombitaszvirral és paritaprevirrel kezelt betegeknél, hogy feltárják a kiindulási NS3/4A, NS5A vagy NS5B szubsztitúciók/polimorfizmusok és a kezelési kimenetel közötti összefüggést ezen ajánlott kezelési rendek esetén.

Ebben az elemzésben az 500-nál több 1a genotípusú kiindulási minta tekintetében a leggyakrabban megfigyelt rezisztenciával összefüggő variáns az M28V (7,4%) az NS5A-ban, illetve az S556G (2,9%) az NS5B-ben. A Q80K, habár erősen prevalens polimorfizmus az NS3-ban (a minták 41,2%-a), minimális rezisztenciát mutat a paritaprevirrel szemben. Az R155 és D168 aminosav pozíció rezisztenciával összefüggő variánsait ritkán figyelték meg a vizsgálat elkezdésekor (kevesebb, mint 1%-ban). Ebben az elemzésben a 200-nál több, 1b genotípusú kiindulási mintában a leggyakrabban megfigyelt rezisztenciával összefüggő variáns az Y93H (7,5%) az NS5A-ban, illetve az C316N (17%) és az S556G (15%) az NS5B-ben. Az 1a és 1b genotípussal fertőzött betegeknél ajánlott kezelési rendek esetén megfigyelt alacsony virológiai sikertelenségi arány mellett úgy tűnik, a kiindulási variánsok jelenléte csekély hatással van az SVR elérésének valószínűségére.

Klinikai vizsgálatok

A IIB és III. fázisú klinikai vizsgálatokban ABT-450, ombitaszvir és daszabuvir és paritaprevir tartalmú kezelési rendekkel ribavirin mellett vagy anélkül (8, 12 vagy 24 héten át) kezelt, 2510, 1-es genotípussal fertőzött beteg közül összesen 74 betegnél (3%) tapasztaltak virológiai sikertelenséget (főként kezelés utáni visszaesést). Az 5. táblázat mutatja a kezelés hatására megjelenő variánsokat és prevalenciájukat e virológiai sikertelenséget mutató populációkban. A 67, 1a genotípussal fertőzött beteg közül 50 betegnél figyelték meg az NS3 variánsokat, 46 betegnél az NS5A variánsokat, 37 betegnél az NS5B variánsokat, és a kezelés hatására megjelenő variánsokat mindhárom gyógyszerrel kapó beteg közül 30-nál látták. Az összesen 7, 1b genotípussal fertőzött beteg közül a kezelés hatására megjelenő variánsokat az NS3-ban 4 betegnél, az NS5A-ban 2 betegnél, és az NS3-ban és NS5A-ban egyszerre 1 betegnél figyelték meg. Az 1b genotípussal fertőzött betegek egyikénél sem találtak kezelés hatására megjelenő variánst egyszerre mindhárom gyógyszerrel kapó betegnél.

5. táblázat: Kezelés hatására kialakuló aminosav szubsztitúciók a daszabuvirt és az ombitaszvir/paritaprevirt/ritonavirt ribavirin kezeléssel együtt vagy a nélkül kapóknál, a IIb vagy III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített elemzés alapján (N = 2510)

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

- Legalább 2 betegnél megfigyelték ugyanabban az altípusban
- N = 66 az NS5B cél esetén.
- Szubsztitúciókat az NS3 R155 vagy D168 pozícióknál is megfigyelték egyéb kialakuló szubsztitúciókkal kombinációban.
- 1b genotípussal fertőzött betegeknél kombinációban észlelték.
- A betegek 6%-ánál (4/67) kombinációban észlelték.

Megjegyzés: Az alábbi variánsokat kiválasztották sejtenyészetből, de nem kezelés hatására jelentek meg: NS3 variáns A156T 1a genotípusban, valamint R155Q és D168H 1b genotípusban; NS5A variáns Y93C/H 1a genotípusban, és L31F/V vagy Y93H L28M, L31F/V vagy P58S szubsztitúciókkal kombinációban 1b genotípusban; továbbá NS5B variáns Y448H 1a genotípusban, és M414T és Y448H 1b genotípusban.

Rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók tartós fennállása

A daszabuvir, ombitaszvir és paritaprevir rezisztenciával összefüggő aminosav szubsztitúciók perzisztenciáját mérték fel NS5B-ben, NS5A-ban és NS3-ban, 1a genotípussal fertőzött betegeknél IIb fázisú vizsgálatokban. Daszabuvir-kezelés hatására NS5B-ben megjelenő M414T, G554S, S556G, G558R vagy D559G/N variánsokat figyeltek meg 34 betegnél. Ombitaszvir kezelés hatására NS5A-ban megjelenő M28T, M28V vagy Q30R variánsokat figyeltek meg 32 betegnél. Paritaprevir kezelés hatására NS3-ban megjelenő V36A/M, R155K vagy D168V variánsokat figyeltek meg 47 betegnél.

Az NS3 V36A/M és R155K variánsok, valamint az NS5B M414T és S556G variánsok a kezelést követő 48. héten is kimutathatók voltak, míg az NS3 D168V variánst és a többi NS5B variánst nem lehetett megfigyelni a kezelést követő 48. héten. Az NS5A-ban a kezelés hatására megjelenő összes variáns kimutatható maradt a kezelést követő 48. héten is. Az 1b genotípus mellett megfigyelhető magas SVR arány miatt ebben a genotípusban nem lehetett megállapítani a kezelés hatására megjelenő variánsok perzisztenciájának trendjeit.

A tény, hogy rezisztenciával összefüggő szubsztitúciót tartalmazó vírust nem mutattak ki, még nem utal arra, hogy a rezisztens vírus már nincs jelen klinikailag jelentős mennyiségben. Nem ismert annak a hosszú távú klinikai hatása a jövőbeni kezelésre, hogy olyan vírus jelenik meg vagy válik perzisztenssé, amely daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir rezisztenciával összefüggő szubsztitúciót tartalmaz.

Keresztrezisztencia

Keresztrezisztencia várható az NS5A inhibitorok között, az NS3/4A proteáz inhibitorok között és a nem-nukleozid NS5B inhibitorok között osztályonként. Nem vizsgálták, hogy milyen hatása van korábbi daszabuvir, ombitaszvir vagy paritaprevir kezelésnek egyéb NS5A inhibitorok, NS3/4A proteáz inhibitorok, illetve NS5B inhibitorok hatásosságára.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A ribavirinnel együtt vagy anélkül és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel kombinációban alkalmazott daszabuvir hatásosságát és biztonságosságát értékelték nyolc, III. fázisú klinikai vizsgálatban, köztük két olyanban, melyben kizárólag kompenzált cirrhisban szenvedő betegeket vontak be (Child-Pugh A stádium), több mint 2360 olyan betegnél, akik 1-es genotípusú krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvednek a 6. táblázatban bemutatott módon.

6. táblázat: III. fázisú, globális, multicentrikus vizsgálatok, melyeket ribavirinnel (RBV) vagy a nélkül kombinálva daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir készítményekkel végeztek.

Vizsgálat	Kezelt betegek száma	HCV genotípus (GT)	A vizsgálati tervezés összefoglalása
Korábban nem kezelt⁴, cirrhis nincs			
SAPPHIRE I	631	GT1	'A' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport Placebo
PEARL III	419	GT1b	'A' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	'A' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (nyílt vizsgálat)	166	GT1b	daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (8 hét)
Korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, cirrhis nincs			
SAPPHIRE II	394	GT1	'A' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport Placebo
PEARL II (nyílt elrendezés)	179	GT1b	'A' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir
Korábban nem kezelt és korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt kompenzált cirrhisban szenvedő			
TURQUOISE II (nyílt elrendezés)	380	GT1	'A' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 hét) 'B' kezelési csoport daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 hét)
TURQUOISE III (nyílt elrendezés)	60	GT1b	daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (12 hét)

A daszabuvir dózisa mind a nyolc vizsgálatban 250 mg naponta kétszer, az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir dózisa pedig 25/150/100 mg volt naponta egyszer. Azoknál a betegeknél, akik ribavirint kaptak, a ribavirin dózisa 1000 mg volt naponta 75 kg alatti testtömeg esetén és 1200 mg volt naponta 75 kg vagy efeletti testtömeg esetén.

A HCV gyógyulási arányának megállapításához a III. fázisú vizsgálatokban az elsődleges végpont a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) volt, melynek definíciója a mennyiségileg

nem kifejezhető vagy kimutathatatlan HCV RNS 12 héttel a kezelés vége után (SVR12). A kezelés időtartama minden vizsgálatban rögzített volt, és ezt nem a beteg HCV RNS-szintje irányította (nincs válasz által irányított algoritmus). A klinikai vizsgálatok során a plazma HCV RNS-értékeit a High Pure System számára kifejlesztett COBAS TaqMan HCV teszt (2.0 verzió) segítségével mérték meg (kivéve a GARNET vizsgálat, ahol COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV tesztet (2.0 verzió) használtak). A High Pure System esetében a mérés mennyiségi meghatározásának alsó határértéke (lower limit of quantification, LLOQ) 25 NE/ml, az AmpliPrep esetében a LLOQ 15 NE/ml volt.

Klinikai vizsgálatok korábban nem kezelt felnőtteknél

SAPPHIRE-I – 1-es. genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollos
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt betegek (N = 631) medián életkora 52 év (tartomány: 18–70) volt; 54,5% volt férfi; 5,4% volt fekete bőrű; 15,2% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 79,1% kiindulási HCV RNSszintje volt legalább 800 000 NE/ml; 15,4%-nak volt portális fibrosisa (F2) és 8,7%-nak bridging fibrosisa (F3); 67,7% volt 1a genotípusú HCV-fertőzött; 32,3% volt 1b genotípusú HCV-fertőzött.

7. táblázat SVR12 az 1-es genotípussal fertőzött korábban nem kezelt betegeknél a SAPPHIRE-I vizsgálatban

Kezelés kimenetele	daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir RBV-vel 12 héten át		
	n/N	%	95%-os CI
Összesített SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
1a genotípusú HCV	308/322	95,7	93,4, 97,9
1b genotípusú HCV	148/151	98,0	95,8, 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknél			
Kezelés közbeni (On-treatment) VF ^a	1/473	0,2	
Relapszus	7/463	1,5	
Egyéb ^b	9/473	1,9	

- a. Igazolt ≥ 25 NE/ml HCV szint kezelés során mért < 25 NE/ml HCV RNS-érték után, igazolt $1 \log_{10}$ NE/ml emelkedés a HCV RNS-szint mélypontjához képest, vagy a HCV RNS perzisztensen ≥ 25 NE/ml legalább 6 hét kezelés mellett.
- b. Az egyéb kategóriába tartozik a kezelés korai abbahagyása nem virológiai sikertelenség miatt és hiányzó HCV RNS-érték az SVR12 időablakban.

Az 1b genotípusú HCV-fertőzött betegek közül egynél sem jelentkezett kezelés közbeni virológiai sikertelenség, és az 1a genotípusú HCV-fertőzött betegek közül egynél jelentkezett relapszus.

PEARL-III – 1b genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, aktív kontrollos
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir ribavirin nélkül, vagy testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt betegek (N = 419) medián életkora 50 év (tartomány: 19–70) volt; 45,8% volt férfi; 4,8% volt fekete bőrű; 9,3% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 73,3% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 20,3%-nak volt portális fibrosisa (F2) és 10,0%-nak bridging fibrózisa (F3).

8. táblázat SVR12 az 1b genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt betegekénél a PEARL III vizsgálatban

Kezelés kimenetele	daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir 12 héten át					
	RBV mellett			RBV nélkül		
	n/N	%	95%-os CI	n/N	%	95%-os CI
Összesített SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli betegekénél						
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	1/210	0,5		0/209	0	
Relapszus	0/210	0		0/209	0	
Egyéb	0/210	0		0/209	1,0	

PEARL-IV– 1a genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, aktív kontrollos
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir ribavirin nélkül, vagy testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt betegek (N = 305) medián életkora 54 év (tartomány: 19–70) volt; 65,2% volt férfi; 11,8% volt fekete bőrű; 20,7% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 86,6% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 18,4%-nak volt portális fibrózisa (F2) és 17,7%-nak bridging fibrózisa (F3).

9. táblázat SVR12 1a genotípussal fertőzött korábban nem kezelt betegekénél a PEARL IV vizsgálatban

Kezelés kimenetele	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir 12 héten át					
	RBV mellett			RBV nélkül		
	n/N	%	95%-os CI	n/N	%	95%-os CI
Összesített SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Kimenetel SVR12 nélküli betegekénél						
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relapszus	1/98	1,0		10/194	5,2	
Egyéb	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – 1b genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: nyílt, egykaros, globális multicentrikus
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir 8 hétig

A kezelt betegek (N = 166) medián életkora 53 év volt (tartomány: 22 - 82); 56,6% nő; 3% ázsiai; 0,6% fekete bőrű; 7,2% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 6 000 000 NE/ml; 9%-nak volt előrehaladott fibrosisa (F3) és 98,2% volt 1b genotípusú HCV-fertőzött (egy-egy betegnek 1a, 1d és 6-os genotípusú fertőzése volt).

10. táblázat SVR12 1b genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt betegeknél, cirrhosis nélkül

	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir 8 hétig n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95%-os CI ^a	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. A binomiális eloszláshoz való normál közelítéssel számítva

b. Egy beteg abbahagyta a kezelést a beteg-együttműködés hiánya miatt

c. Relapszus 2/15 betegnél (igazolt HCV RNS \geq 15 NE/ml a kezelés után az SVR12 időablak előtt vagy alatt, olyan betegekenél, akiknél a HCV RNS < 15 NE/ml volt az utolsó kontrollnál minimum 51 napos kezelés esetén)

Klinikai vizsgálatok korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt felnőtt betegeknél

SAPPHIRE-II – 1-es genotípus, korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelték, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollos
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt betegek (N = 394) medián életkora 54 év (tartomány: 19–71) volt; 49% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 21,8% volt korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő; és 29,2% volt korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő; 57,6% volt férfi; 8,1% volt fekete bőrű; 20,6% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 87,1% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 17,8%-nak volt portális fibrosisa (F2) és 14,5%-nak volt bridging fibrózisa (F3); 58,4% volt 1a genotípusú HCV-fertőzött; 41,4% volt 1b genotípusú HCV-fertőzött.

11. táblázat SVR12 1-es genotípussal fertőzött, korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt betegeknél a SAPPHIRE-II vizsgálatban

Kezelés kimenetele	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir RBV-vel 12 héten át		
	n/N	%	95%-os CI
Összesített SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
1a genotípusú HCV	166/173	96,0	93,0, 98,9
Korábbi pegIFN/RBV-re nem reagáló	83/87	95,4	91,0, 99,8
Korábbi pegIFN/RBV-re részleges remisszióba kerülő	36/36	100	100,0, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV-re relapszáló	47/50	94,0	87,4, 100,0
1b genotípusú HCV	119/123	96,7	93,6, 99,9
Korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló	56/59	94,9	89,3, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő	28/28	100	100,0, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő	35/36	97,2	91,9, 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknél			
Kezelés közbeni (on-treatment) VF	0/297	0	
Relapszus	7/293	2,4	
Egyéb	4/297	1,3	

Az 1b genotípusú HCV-fertőzött betegek közül egynél sem jelentkezett kezelés közbeni virológiai sikertelenség, és az 1b genotípusú HCV-fertőzött betegek közül kettőnél jelentkezett relapszus.

PEARL-II – 1b genotípus, korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir ribavirin nélkül, vagy testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt betegek (N = 179) medián életkora 57 év volt (tartomány: 26–70); 35,2% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 28,5% volt korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő; és 36,3% volt korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő; 54,2% volt férfi; 3,9% volt fekete bőrű; 12,8% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 87,7% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 17,9%-nak volt portális fibrózisa (F2) és 14,0%-nak volt bridging fibrózisa (F3).

12. táblázat SVR12 1b genotípussal fertőzött korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt betegeknél a PEARL-II vizsgálatban

Kezelés kimenetele	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir 12 héten át					
	RBV mellett			RBV nélkül		
	n/N	%	95%-os CI	n/N	%	95%-os CI
Összesített SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknél						
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	0/88	0		0/91	0	
Relapszus	0/88	0		0/91	0	
Egyéb	2/88	2,3		0/91	0	

Klinikai vizsgálatok kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél

TURQUOISE-II– korábban nem kezelt vagy korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt betegek kompenzált cirrhosisal

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel vagy anélkül, 12 vagy 24 hétig

A kezelt betegek (N = 380) medián életkora 58 év volt (tartomány: 21–71); 42,1% volt korábban nem kezelt, 36,1% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 8,2% volt korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő és 13,7% volt korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő; 70,3% volt férfi; 3,2% volt fekete bőrű; 14,7% trombocita száma kevesebb volt mint $90 \times 10^9/l$; 49,7% albuminszintje kevesebb volt mint 40 g/l; 86,1% kiindulási HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt; 24,7% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 68,7% 1a genotípusú HCV-fertőzött volt, és 31,3% 1b genotípusú HCV-fertőzött.

13. táblázat SVR12 az 1-es genotípusú fertőzött és kompenzált cirrrosisban szenvedő betegeknél, akiket korábban nem kezelték, illetve korábban pegIFN/RBV kezelésben részesültek

Kezelés kimenetele	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir RBV mellett					
	12 hét			24 hét		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Összesített SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
1a genotípusú HCV	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Korábban nem kezelt	59/64	92,2		53/56	94,6	
Korábban pegIFN/RBV nem reagálók	40/50	80,0		39/42	92,9	
Korábban pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülők	11/11	100		10/10	100	
Korábban pegIFN/RBV relapszusba kerülők	14/15	93,3		13/13	100	
1b genotípusú HCV	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Korábban nem kezelt	22/22	100		18/18	100	
Korábban pegIFN/RBV nem reagálók	25/25	100		20/20	100	
Korábban pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülők	6/7	85,7		3/3	100	
Korábban pegIFN/RBV relapszusba kerülők	14/14	100		10/10	100	
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknél						
Kezelés közbeni (on-treatment) VF	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relapszus	12/203	5,9		1/164	0,6	
Egyéb	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5%-os konfidencia intervallumokat használnak a primer hatásossági végpontokhoz (összesített SVR12 ráta); 95%-os konfidencia intervallumokat használnak a kiegészítő hatásossági végpontoknál (SVR12 ráták az 1a és az 1b genotípusú HCV-fertőzött betegeknél).

A 14. táblázat mutatja GT1a cirrhotikus betegek relapszus rátáját a kiinduláskori laborértékek függvényében.

14. táblázat TURQUOISE-II: Relapszus ráta a vizsgálat megkezdésekor észlelt laborértékek függvényében 12 és 24 hetes kezelés után olyan betegeknél, akiknél 1a genotípusú fertőzés és kompenzált cirrrosis áll fenn

	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir RBV-vel 12 hetes kezelési kar	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir RBV-vel 24 hetes kezelési kar
Responderek száma a kezelés végén	135	113
AFP* < 20 ng/ml, thrombocytaszám $\geq 90 \times 10^9/l$, ÉS albumin ≥ 35 g/l a kezelés előtt		
Igen (mindhárom fent felsorolt paraméter esetén)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nem (a fent felsorolt három paraméter bármelyike esetén)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = szérum alfa-fetoprotein		

Azoknál a betegeknél, akiknél mindhárom paraméter kedvező volt a vizsgálat megkezdésekor (AFP < 20 ng/ml, thrombocytaszám $\geq 90 \times 10^9/l$ és albumin ≥ 35 g/l), a relapszus ráta hasonló volt, függetlenül attól, hogy 12 vagy 24 hetes kezelést kaptak.

TURQUOISE-III vizsgálat: korábban nem kezelt vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, kompenzált cirrhosisos betegek

Vizsgálati elrendezés: globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, ribavirin nélkül, 12 hétig

60 beteget randomizáltak és kezelték, és 60/60 (100%) érte el SVR12 választ. A fő jellemzőiket lásd alább.

15. táblázat A TURQUOISE-III vizsgálat fő demográfiai jellemzői

Jellemzők	N = 60
Életkor, medián (tartomány) év	60,5 (26-78)
Férfi nem, n (%)	37 (61)
Korábbi HCV-kezelés:	
Kezeletlen, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Kiindulási albuminszint, medián g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Kiindulási vérlemezkeszám, medián ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Klinikai vizsgálatok összesített elemzése

A válasz tartóssága

Össességében a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokból 660 betegnél áll rendelkezésre HCV RNS-eredmény mind az SVR12, mind az SVR24 időpontban. Ezen betegek között az SVR12 SVR24-re vonatkozó pozitív prediktív értéke 99,8% volt.

Összesített hatásossági elemzés

III. fázisú klinikai vizsgálatokban 1075 beteg (beleértve 181, kompenzált cirrhosisban szenvedő beteget) kapta az ajánlott kezelést (lásd 4.2 pont). A 16. táblázat ezen betegek SVR rátáit mutatja.

Az ajánlott kezelést kapó betegek közül 97% érte el összességében az SVR-t (közülük 181 kompenzált cirrhosisban szenvedő beteg ért el 97%-os SVR-t), miközben 0,5%-nál tapasztaltak virológiai áttörést és 1,2%-nál tapasztaltak kezelés utáni relapszust.

16. táblázat SVR12 ráták az ajánlott kezelési rendekre betegcsoportonként

Kezelés időtartama	HCV 1b genotípus daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir		HCV 1a genotípus daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir/ ritonavir RBV-nel kombinálva	
	Cirrrosis nélkül	Kompenzált cirrrosisban szenvedő betegek	Cirrrosis nélkül	Kompenzált cirrrosisban szenvedő betegek
	12 hét	12 hét	12 hét	24 hét
Korábban nem kezelt	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Korábban pegIFN+RBV-vel kezelt	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Korábbi relapszusba kerülő	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Korábbi részleges remisszióba kerülő	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Korábbi nem reagáló	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Egyéb pegIFN/RBV eredménytelenség	0	100% (18/18) ⁺	0	0
ÖSSZESEN	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Egyéb típusú pegIFN/RBV eredménytelenség közé tartozik a kevésbé jól dokumentált nem reagáló, relapszus/áttörés vagy egyéb pegIFN eredménytelenség

A ribavirin dózismódosítás hatása az SVR valószínűségére

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a betegek 91,5%-ánál nem volt szükség a ribavirin adagjának módosítására a kezelés során. A betegeknek annál a 8,5%-ánál, akiknél módosították a ribavirin dózist, az SVR ráta (98,5%) összevethető volt azon betegekével, akiknél a kezelés során mindvégig fenntartható volt a ribavirin kezdődózisa.

TUROUOISE-I vizsgálat: korábban nem kezelt, vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, HCV 1-es vagy 4-es genotípussal fertőzött és HIV-1 társfertőzöttek, cirrrosis nélkül vagy kompenzált cirrrosissal

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral vagy anélkül, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel vagy anélkül, 12 vagy 24 hétig

A HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek adagolási javaslatait lásd a 4.2 pontban. A betegek stabil HIV-1 antiretrovirális terápia (ART) kezelési rendben voltak, amely tartalmazta a ritonavirral fokozott atazanavirt, raltegravirt, dolutegravirt (csak a 2. részben) vagy darunavirt (csak az 1b. részben és GT4 2. részben), és amely a kezelés központi elemét képező tenofovirral és emtricitabinnal vagy a lamivudinval együtt került alkalmazásra. A vizsgálat 1. része egy fázis II. pilot kohorsz volt, mely két részből állt: 1a. részből (63 vizsgálati alany) és 1b. rész (22 vizsgálati alany). A 2. rész egy fázis III. kohorsz volt, melybe 233 vizsgálati alany tartozott.

Az 1a. részben minden vizsgálati alany daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést kapott ribavirinnel 12 vagy 24 hétig. A kezelt betegek (N = 63) medián életkora 51 év (tartomány: 31-69); a betegek 24%-a fekete bőrű; 19% szenvedett kompenzált cirrrosisban; 67% nem részesült korábban HCV-kezelésben; 33%-nál zárult sikertelenül a pegIFN/RBV-vel végzett kezelés; 89% szenvedett 1a genotípusú HCV-fertőzésben.

Az 1b. részben minden vizsgálati alany daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést kapott ribavirinnel 12 hétig. A kezelt vizsgálati alanyok (N = 22) medián életkora 54 év volt (tartomány: 34-68); 41% fekete bőrű volt; 14% szenvedett kompenzált cirrrosisban; 86% nem

részesült korábban HCV-elleni kezelésben; 14%-ánál zárult sikertelenül a pegIFN/RBV-vel végzett kezelés; 68% szenvedett 1a genotípusú fertőzésben.

A 2. részben az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir-kezelést kaptak ribavirinnel vagy anélkül, 12 vagy 24 hétig. A 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir-kezelést kaptak ribavirinnel 12 vagy 24 hétig. A kezelt vizsgálati alanyok (N = 233) medián életkora 49 év volt (tartomány: 26-69); 10% fekete bőrű volt; 12% szenvedett kompenzált cirrhotikusban; 66% nem részesült korábban HCV-elleni kezelésben; 32%-ánál zárult sikertelenül a pegIFN/RBV-vel végzett kezelés; 2%-ánál sikertelen volt a korábbi szofosbuvir-kezelés.

A 17. táblázat az SVR12 elsődleges hatásossági elemzését mutatja HCV GT1/HIV-1 társfertőzötteknél, akik a TURQUOISE-I vizsgálat 2. részében az ajánlott kezelési sémát kapták.

17. táblázat A TURQUOISE-I 2. rész HCV GT1/HIV-1 társfertőzött vizsgálati alanyainak elsődleges SVR12 értékelése

Végpont	Daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir ribavirinnel vagy anélkül 12 vagy 24 hétig N = 200 ^a
SVR12, n/N (%) [95%-os CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Kimenetel SVR12-t nem elérő vizsgálati alanyoknál	
Virologiai sikertelenség a kezelés alatt	1
Relapszus a kezelés után	1
Egyéb ^b	4

a. Minden HCV GT1 vizsgálati alany a 2. részben, kivéve azok az alanyok a G karon, akik nem a javasolt kezelési sémát kapták

b. Minden olyan vizsgálati alany, aki nemkívánatos esemény miatt abbahagyta a kezelést, megszakadt a követése vagy kizárták a vizsgálatból, és akik újr fertőződtek

A vizsgálat egyéb részein végzett hatásossági elemzések hasonlóan magas SVR12 arányokat mutattak. Az 1a. részben 29/31 (93,5%) vizsgálati alany érte el az SVR12-t a 12 hetes karon (95%-os CI: 79,3%; 98,2%) és 29/32 (90,6%) a 24 hetes karon (95%-os CI: 75,8%; 96,8%). A 12 hetes karon 1 relapszus, a 24 hetes karon 1 kezelés alatti virológiai sikertelenség fordult elő. Az 1b. részben 22/22 (100%) vizsgálati alany érte el az SVR12-t (95%-os CI: 85,1%; 100%). A 2. részben 27/28 (96,4%) HCV GT4/HIV-1 társfertőzött érte el az SVR12-t (95%-os CI: 82,3%; 99,4%), és nem volt virológiai sikertelenség.

A HCV/HIV-1 társfertőzött betegek SVR12 rátái ezért megfeleltek a fázis III vizsgálatokban részt vevő, csak HCV-vel fertőzött betegek SVR12 rátáinak.

CORAL-I: vizsgálat: korábban nem kezelt vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, 1-es vagy 4-es genotípussal fertőzött betegek, májtranszplantációt követően legalább 3 hónappal, vagy vesetranszplantációt követően legalább 12 hónappal

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű

Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, 12 vagy 24 héten át, ribavirinnel vagy anélkül (vizsgálatvezető által választott adag), 1-es és 4-es genotípussal fertőzöttek

A májtranszplantált, nem cirrhotikus és 1-es genotípussal fertőzött betegek daszabuvirt és ombitaszvir/paritaprevirt/ritonavirt kaptak 12-24 hétig, ribavirinnel vagy anélkül. A cirrhotikus májtranszplantált betegek daszabuvirt és ombitaszvir/paritaprevirt/ritonavirt kaptak ribavirinnel (GT1a: 24 hétig [n = 4], GT1b: 12 hétig [n = 2]). A vesetranszplantált, nem cirrhotikus betegeket 12 hétig kezelték (GT1a: ribavirinnel [n = 9], GT1b: ribavirin nélkül [n = 3]). A májtranszplantált, 4-es genotípussal fertőzött betegek ombitaszvir/paritaprevirt/ritonavirt kaptak ribavirinnel (nem

cirrhosisos: 12 hétig [n = 2] és cirrhosisos: 24 hétig [n = 1]. A ribavirin dózisaról a vizsgálatvezető egyénenként döntött, a legtöbb vizsgálati alany naponta 600-800 mg-ot kapott kezdő adagként, és a legtöbb vizsgálati alany a kezelés végén is naponta 600-800 mg-ot kapott.

Összesen 129 beteget kezeltek, 84 1a, 41 1b, 1 egyéb 1-es, 3 pedig 4-es genotípusú fertőzésben szenvedett. A betegek 61%-ánál a fibrózis stádium F0-F1, 26%-nál F2, 9%-nál F3 és 4%-nál F4 volt. 61%-uk kapott korábban HCV-elleni kezelést a transzplantáció előtt. Immunszuppresszáns kezelésként a legtöbb beteg takrolimuszt (81%) szedett, míg a többiek ciklosporint.

Az összes, 1-es genotípussal fertőződött, májtranszplantált beteg közül 111/114 (97,4%) érte el az SVR12-t, kettőnél alakult ki relapszus a kezelést követően, egy betegnél pedig virológiai áttörés következett be a kezelés alatt. Az 1-es genotípussal fertőződött vesetranszplantált betegek közül 9/12 (75%) érte el az SVR12-t, habár nem figyeltek meg virológiai eredménytelenséget. Mindhárom (100%) 4-es genotípussal fertőződött, májtranszplantált beteg elérte az SVR12-t.

Krónikus opioid szubsztitúciós terápiában részesülő betegek körében végzett klinikai vizsgálat

Egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban, 38, kezelésben korábban nem részesült vagy pegIFN/RBV kezelésben részesült, nem cirrhotikus, 1-es genotípussal fertőzött beteg, akik stabil dózisú metadon (N = 19) vagy naloxonnal vagy anélkül alkalmazott buprenorfin kezelés alatt álltak, 12 héten át ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel és ribavirinnel kombinációban alkalmazott daszabuvir-kezelést kapott. A kezelt betegek medián életkora 51 év volt (tartomány: 26 - 64); 65,8% volt férfi és 5,3% volt fekete bőrű. A többségük (86,8%) vizsgálat megkezdésekor mért HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt és a többségüknek (84,2%) volt 1a genotípusú fertőzése; 15,8%-nak volt portális fibrózisa (F2) és 5,3%-nak bridging fibrózisa (F3); és 94,7% nem kapott korábban HCV-kezelést.

Összességében, 38 betegből 37 (97,4%) érte el az SVR12 választ. Egyetlen betegnél sem tapasztaltak virológiai hatástalanságot vagy relapszust a kezelés során.

RUBY-I: Korábban nem, vagy pegIFN+RBV-vel kezelt, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, cirrhosisos és nem cirrhosisos betegek körében végzett klinikai vizsgálat

Vizsgálati elrendezés: multicentrikus, nyílt elrendezésű

Kezelés: daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, ribavirinnel vagy anélkül, 12 vagy 24 héten át.

A súlyos vesekárosodás vagy az ESDR magában foglalja a 4-es stádiumú krónikus vesebetegséget, melynek meghatározása az eGFR <30-15 ml/perc/1,73 m², vagy az 5-ös stádiumú krónikus vesebetegséget, melyben az eGFR <15 ml/perc/1,73 m², vagy a hemodialízist igénylő állapotot. A kezelt betegek (N = 68) medián életkora 58 év volt (tartomány: 32 - 77); 83,8%-uk volt férfi, 58,8% volt fekete, a betegek 73,5%-a 1a genotípusú HCV-vel fertőzött, 75%-uk 5-ös stádiumú krónikus vesebetegségben szenvedett, és 69,1%-uk volt hemodializált.

68 betegből 64 (94,1%) érte el az SVR12 választ. Egy betegnél alakult ki relapszus a kezelést követő 4. héten, 2 beteg idő előtt abbahagyta a gyógyszer szedését, és egy betegnél hiányozott az SVR12 adat.

Lásd még a 4.8 pontot a RUBY-I vizsgálat bővebb biztonságossági információiért.

Egy másik nyílt elrendezésű, 12 hetes fázis IIIb vizsgálatban nem cirrhosisos, korábban nem kezelt, 1a vagy 4-es genotípussal fertőzött, 4-es vagy 5-ös stádiumú krónikus vesebetegségben szenvedő betegnél értékelték a ribavirin nélkül adott ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést daszabuvirral kombinációban vagy anélkül (Ruby II); az SVR12 választ elérők aránya 94,4% (17/18) volt és egyetlen betegnél sem tapasztaltak virológiai hatástalanságot vagy relapszust a kezelés során.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C-kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációjának farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál és krónikus hepatitis C-fertőzött betegeknek értékelték. A 18. táblázat a naponta kétszer alkalmazott 250 mg daszabuvir és naponta egyszer alkalmazott 25 mg/150 mg/100 mg ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir átlag C_{max} - és AUC-értékét mutatja több dózis étkezés közbeni bevitele után egészséges önkénteseknél.

18. táblázat A naponta kétszer alkalmazott 250 mg daszabuvir és naponta egyszer alkalmazott 25 mg/150 mg/100 mg ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir geometriai átlag C_{max} - és AUC-értéke, több dózis étkezés közbeni bevitele után, egészséges önkénteseknél

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

Felszívódás

A daszabuvir *per os* alkalmazás után átlag 4-5 órás T_{max} -érték mellett szívódott fel. A daszabuvir-expozíció a dózissal arányos módon emelkedett és minimális volt az akkumuláció. Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel egyidejűleg alkalmazott daszabuvir-kezelés esetén a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi (steady state) állapot körülbelül 12 nap dozírozás után alakul ki.

Az étkezés hatásai

A daszabuvirt étkezés közben kell bevenni. A daszabuvirral folytatott összes klinikai vizsgálat úgy zajlott, hogy a készítményeket étkezés közben alkalmazták.

Az étel 30%-kal fokozta a daszabuvir-expozícióját (AUC) az éhomi állapothoz képest. Az expozíció fokozódása hasonló volt függetlenül az elfogyasztott ételtől (pl. magas zsírtartalmú szemben a közepesen zsíros ételekkel) vagy annak kalóriatartalmától (körülbelül 600 kcal szemben a körülbelül 1000 kcal-val). A felszívódás maximalizálása érdekében a daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir tablettákat étkezés közben kell bevenni, és ebből a szempontból nem fontos a táplálék zsír- és kalóriatartalma.

Eloszlás

A daszabuvir erősen kötődik a plazmafehérjékhez. A plazmafehérjékhez való kötődés nem változik jelentős módon a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknek. Embereknél a vér-plazma koncentráció aránya 0,5-0,7 között mozgott, ami arra utal, hogy a daszabuvir jellemző módon a teljes vérnek inkább a plazma kompartmentjébe oszlott el. A daszabuvir 99,5%-nál is nagyobb mértékben, fő metabolitja, az M1 pedig 94,5%-ban kötődött humán plazmafehérjékhez 0,05-5 $\mu\text{g/ml}$ koncentráció tartományban. Dinamikus egyensúlyi állapotban az M1:daszabuvir-expozíciós aránya kb. 0,6. Figyelembe véve a fehérjekötődést és az M1 *in vitro* aktivitását az 1-es genotípusú HCV-ellen, a hatásossághoz való hozzájárulása várhatóan hasonló a daszabuviréhoz. Továbbá, az M1 az OATP családba tartozó és az OCT1 hepaticus uptake transzporterek szubsztrátja, így koncentrációja a hepatocitákban, ezáltal a hatásossághoz való hozzájárulása nagyobb lehet, mint a daszabuvirnak.

Biotranszformáció

A daszabuvirt főként a CYP2C8 metabolizálja, és a CYP3A csak kisebb mértékben. Egy 400 mg ¹⁴C-daszabuvir dózist követően embereknél a változatlan daszabuvir volt a plazmában a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás legfőbb (körülbelül 60%) komponense. A plazmában hétféle metabolitot azonosítottak. A legnagyobb mennyiségben jelenlévő plazmametabolit az M1 volt, ami a keringő gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás (AUC) 21%-áért felelt egyszeri dózis után, oxidatív metabolizmussal képződik, elsősorban a CYP2C8 által.

Elimináció

Daszabuvir és ombitaszvir/ paritaprevir /ritonavir alkalmazás után a daszabuvir átlagos plazma felezési ideje körülbelül 6 óra volt. 400 mg ¹⁴C-daszabuvir adag után a radioaktivitás körülbelül 94%-a megjelent a székletben, míg a vizeletben csak korlátozottan (körülbelül 2%) volt kimutatható. A módosulatlan daszabuvir 26,2%-ot, az M1 pedig 31,5%-ot tett ki a székletben a teljes dózisból. Az adatok azt mutatják, hogy az M1 főként közvetlen biliaris eliminációval ürül, UGT-mediált konjugáció és kis részben oxidatív metabolizmusok közreműködésével.

A daszabuvir nem gátolja *in vivo* az organikus anion transzportert (OAT1) és várhatóan klinikailag releváns koncentrációk mellett nem gátolja az organikus kation transzportert (OCT2), az organikus anion transzportert (OAT3) vagy a multidrog és toxin extrúziós fehérjéket (MATE1 és MATE2K); ezért a daszabuvir nem befolyásolja az ezen fehérjék által történő gyógyszer szállítást.

Különleges betegcsoportok

Idősek

III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzési adatok alapján – a III. fázisú vizsgálatok medián életkorának számító – 54 éves életkorhoz képesti bármely irányú 10 éves eltérés 10%-nál kisebb változást okoz a daszabuvir-expozíciójában. 75 év feletti betegek vonatkozásán nincs farmakokinetikai információ.

Nem vagy testtömeg

III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzési adatok alapján nők esetében kb. 14–30%-kal magasabb a daszabuvir-expozíció, mint férfiaknál. A III. fázisú vizsgálatok medián testtömegének számító 76 kg-hoz képesti bármely irányú 10 kg-os eltérés 10%-nál kisebb változást okoz a daszabuvir-expozíciójában.

Rassz vagy etnikai hovatartozás

III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzési adatok alapján az ázsiai betegek esetében kb. 29–39%-kal magasabb a daszabuvir-expozíció, mint a nem ázsiai betegeknél.

Vesekárosodás

A 25 mg ombitaszvir, 150 mg paritaprevir és a 100 mg ritonavir kombinációjának farmakokinetikáját értékelték 400 mg daszabuvirral vagy a nélkül enyhe (kreatinin-clearance: 60–89 ml/perc), közepes (CrCl: 30–59 ml/perc) és súlyos (CrCl: 15–29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkkel.

Enyhe, közepes, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a daszabuvir átlagos AUC-értékei 21%-kal, 37%-kal, illetve 50%-kal voltak magasabbak. A daszabuvir M1 AUC-értékei 6%-kal, 10%-kal, illetve 13%-kal voltak alacsonyabbak.

Az enyhe, közepes, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a daszabuvir expozíciójának változásai nem számítanak klinikailag jelentős változásnak. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekről korlátozottan rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy ebben a betegcsoportban sincs klinikailag szignifikáns expozíció-változás. Nincs szükség a daszabuvir adagjának módosítására

enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban, vagy dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A 400 mg daszabuvir, 25 mg ombitaszvir, 200 mg paritaprevir és 100 mg ritonavir kombinációjának farmakokinetikáját értékelték enyhe (Child-Pugh A stádium), közepes (Child-Pugh B stádium) és súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél, összehasonlítva normál májfunkciójú vizsgálati betegekkel.

Enyhe, közepes, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a daszabuvir átlagos AUC-értékei 17%-kal magasabbak, 16%-kal alacsonyabbak, illetve 325%-kal magasabbak voltak. A daszabuvir M1 metabolitjának AUC-értékei változatlanok, 57%-kal alacsonyabbak, illetve 77%-kal magasabbak voltak. A májkárosodásban szenvedő betegek esetében a daszabuvir és M1 metabolitjának plazmafehérje-kötődése érdemben nem tért el a normál májfunkciójú kontroll vizsgálati betegektől (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A daszabuvir és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir farmakokinetikai tulajdonságait gyermekeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A daszabuvir nem mutatott genotoxicitást *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálatsorozatokban, beleértve a bakteriális mutagenitási, a humán perifériás lymphocytákon végzett kromoszóma aberrációs és *in vivo* patkány micronucleus teszteket.

A daszabuvir egy 6 hónapos, transzgénikus egegereken végzett vizsgálatban egészen a legmagasabb vizsgált dóziséig (2 g/ttkg/nap) nem volt karcinogén, melynek eredményeként körülbelül 19-szer magasabb daszabuvir AUC-expozíció alakult ki, mint embereknél az ajánlott 500 mg dózis mellett (250 mg naponta kétszer).

Hasonlóképpen, egy 2 éves patkányokon végzett vizsgálatban a daszabuvir nem volt karcinogén a legmagasabb vizsgált dóziséig (800 mg/kg naponta), amely az 500 mg-os humán expozíció 19-szorosát jelentette.

A daszabuvirnak rágcsőknél nem volt hatása az embrio-fetális életképességre vagy a termékenységre, és két fajnál nem mutatott teratogén hatást. Nem jelentettek az utód magatartására, a szaporodásra vagy a fejlődésre gyakorolt mellékhatást. A daszabuvir legmagasabb vizsgált dózisa az embereknél maximálisan ajánlott klinikai dóziséból eredő expozíció 16-24-szeresét (patkány) és 6-szorosát (nyúl) eredményezte.

A daszabuvir volt a szoptató patkányok tejében megfigyelt domináns összetevő, és nem volt hatása a szoptatott kölykökre. Az eliminációs felezési idő patkány anyatejben némileg rövidebb volt, mint plazmában, az AUC kb. 2-szeres volt a plazmához képest. Mivel a daszabuvir BCRP-szubsztrát, a tejbe való eloszlás módosulhat, ha ezt a transzportert valamely egyidejűleg alkalmazott másik gyógyszer gátolja vagy indukálja. Vemhes patkányoknál daszabuvir eredetű anyag minimális mértékben jutott át a placentán.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E 460(i))
Laktóz-monohidrát
Kopovidon
Kroszkarmellóz-nátrium
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551)
Magnézium-sztearát (E 470b)

Filmbevonat:

Poli(vinil-alkohol) (E 1203)
Titán-dioxid (E 171)
Makrogol (3350)
Talkum (E 553b)
Sárga vas-oxid (E 172)
Vörös vas-oxid (E 172)
Fekete vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PCTFE-alumíniumfólia buboréksomagolás.

56 db tablettát tartalmazó kiszerelés (a gyűjtőcsomagolás dobozában, 4 db, egyenként 14 db tablettát tartalmazó belső doboz található).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/983/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A hepatocellularis carcinoma daszabuvir alkalmazásával összefüggő kiújulásának elemzése céljából a MAH-nak – elfogadott protokoll alapján - prospektív biztonságossági vizsgálatot kell végeznie jól definiált betegcsoportból kiválasztott kohorsz adatainak felhasználásával, majd annak eredményeit be kell nyújtania. A vizsgálatot lezáró jelentést be kell nyújtani:	2021 harmadik negyedévéig

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 (4 csomagban, egyenként 14) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső kartondoboza - a blue box szövegét is tartalmazza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exviera 250 mg filmtabletta
daszabuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 250 mg daszabuvirt tartalmaz (nátrium-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 56 db (4 csomagban egyenként 14 db) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Szájon át történő alkalmazásra

Egy tablettát vegyen be reggel.

Egy tablettát vegyen be este.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/983/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

exviera

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 14 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás belső kartondoboza – a blue box szövege nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exviera 250 mg filmtabletta
daszabuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 250 mg daszabuvirt tartalmaz (nátrium-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra
Egy tablettát vegyen be reggel.
Egy tablettát vegyen be este.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/983/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

exviera

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exviera 250 mg tableta
daszabuvir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Exviera 250 mg filmtabletta daszabuvir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Exviera és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Exviera szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Exviera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Exviera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Exviera és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Exviera hatóanyaga a daszabuvir. Az Exviera egy vírusellenes gyógyszer, melyet felnőtteknek adnak a krónikus (hosszan tartó) hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére (ez egy fertőző betegség, amely a májat támadja meg, és a hepatitisz C nevű vírus okozza).

Az Exviera úgy hat, hogy megakadályozza a hepatitisz C-vírus szaporodását, ezáltal a vírus nem tud új sejteket megfertőzni. Így a vírus idővel kiürül a véreből.

Az Exviera tablettát nem hat önmagában. Minden esetben együtt kell szedni egy másik vírusellenes gyógyszerrel, amely ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir hatóanyagokat tartalmaz. Előfordulhat, hogy bizonyos betegek a ribavirin nevű vírusellenes gyógyszert is szedik. Kezelőorvosa megbeszéli majd Önrel, hogy ezek közül a gyógyszerek közül melyiket szedje az Exviera-val.

Nagyon fontos, hogy az Exviera mellett szedett többi vírusellenes gyógyszer betegtájékoztatóját is elolvassa. Ha bármilyen kérdése van az Ön által szedett gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók az Exviera szedése előtt

Ne szedje az Exviera-t:

- Ha allergiás a daszabuvirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha a hepatitisz C-fertőzésen kívül más, közepesen súlyos vagy súlyos májbetegsége is van.

- Ha Ön az alábbi táblázatban szereplő hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi. Erre azért van szükség, mert súlyos vagy életveszélyes hatások alakulhatnak ki, ha az Exviera-t és az ombitaszvir /paritaprevir /ritonavir-t ezekkel a gyógyszerekkel együtt szedi. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az Exviera és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir hatását, illetve az Exviera és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir is befolyásolhatja, hogy ezek a gyógyszerek hogyan hatnak.

Gyógyszerek, melyeket tilos Exviera-val és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir gyógyszerrel szedni	
Gyógyszer vagy hatóanyag	A gyógyszer rendeltetése
karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál	epilepsiára
efavirenz, etravirin, nevirapin	HIV fertőzésre
apalutamid, enzalutamid	prosztatarákra
etinilösztadiol-tartalmú gyógyszerek, mint például a legtöbb fogamzásgátló tabletta és hüvelygyűrű	fogamzásgátlásra
gemfibrozil	a koleszterinszint és egyéb zsírok csökkentésére a vérben
mitotán	a mellékvese bizonyos daganataira
rifampicin	bakteriális fertőzésekre
közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	gyógynövény szorongásra és enyhe depresszióra. A gyógyszer vény nélkül is kapható.

Ne szedje az Exviera-t, ha a fent felsoroltak bármelyike fennáll Önnél. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bevenné az Exviera-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Exviera szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha a hepatitisz C-fertőzésen kívül más májbetegsége is van;
- jelenleg vagy korábban fennálló hepatitisz B-vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát;
- ha cukorbeteg. Az Exviera szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint az Exviera.

Az Exviera és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir szedése alatt értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek jelentkeznek Önnél, mert ezek a májbetegség rosszabbodásának jelei lehetnek:

- Émelyeg (hányingere van), hány, vagy elveszti az étvágyát.
- Azt veszi észre, hogy sárgul a bőre vagy a szeme.
- Vizelete a szokásosnál sötétebb.
- Zavartságot észlel.
- A haskőrfogat megnagyobbodását tapasztalja.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bevenné az Exviera-t.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel. Depressziót, ideértve öngyilkossági gondolatokat és magatartást jelentettek egyes, ezt a gyógyszert szedő betegeknél, különösen azoknál, akiknek kórelőzményében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt, vagy ribavirinnel együtt szedték ezt a gyógyszert. Ön vagy gondozója tájékoztassa kezelőorvosát azonnal, ha bármilyen viselkedési vagy hangulati változást tapasztal.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatot végez az Exviera-kezelés előtt, alatt és után. Ez azért történik, mert a kezelőorvosa így:

- Eldöntheti, milyen egyéb gyógyszereket szedjen az Exviera mellett és mennyi ideig.
- Megerősítheti, hogy a kezelés működött-e és szervezete mentes-e a hepatitisz C-vírustól.
- Ellenőrizheti, hogy felléptek-e az Exviera vagy más vírusellenes gyógyszerek mellékhatásai, amelyeket kezelőorvosa az Exviera-val együttes alkalmazásra írt fel (pl. „ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir” és „ribavirin”).

Gyermekek és serdülők

Ne adjon Exviera-t 18 évesnél fiatalabb gyermeknek vagy serdülőnek. Az Exviera alkalmazását gyermekeknél és serdülőknél még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Exviera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Létezik néhány gyógyszer, amelyeket **tilos szedni** Exviera-kezelés mellett – lásd a „Gyógyszerek, melyeket tilos Exviera-val szedni” című fentebbi táblázatot.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét, mielőtt bevenné az Exviera-t, ha az alábbi táblázatban felsorolt hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi. Előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell ezen gyógyszerek adagolását. Az Exviera szedése előtt arról is tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha hormonális fogamzásgátlót használ. Lásd a fogamzásgátlásról szóló alábbi részt.

Gyógyszerek, amelyekről feltétlenül tájékoztatnia kell kezelőorvosát, mielőtt elkezd az Exviera-t szedni	
Gyógyszer vagy hatóanyag	A gyógyszer rendeltetése
alprazolám, diazepam	szorongásra, pánikrohamokra és alvászavarokra
ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz	az immunrendszer működésének gátlására
ciklobenzaprin, karizoprodol	izomgörcsökre
dabigatrán	véralvadásgátlásra
deferazirox	segít csökkenteni a vér vasszintjét
digoxin, amlodipin	szívbetegségekre vagy magas vérnyomásra
furoszemid	túl sok folyadék szervezetben történő felhalmozódása ellen
hidrokodon	fájdalomra
imatinib	bizonyos vérrákok kezelésére
levotiroxin	pajzsmirigy-betegségekre
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	HIV-fertőzésre
omeprazol, lanzoprazol, ezomeprazol	gyomorfekélyre és egyéb gyomorproblémákra
rozuvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin	a vér koleszterinszintjének csökkentésére
s-mefenitoin	epilepszia kezelésére
teriflunomid	szklerózis multiplex kezelésére
szulfaszalazin	gyulladásos bélbetegség kezelésére és kontrollálására, vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
warfarin és egyéb hasonló, K-vitamin gátlóknak nevezett gyógyszerek*	véralvadásgátlásra

* Kezelőorvosa gyakrabban rendelhet vérvételt, hogy ellenőrizze a véralvadásának mértékét.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdené szedni az Exviera-t.

Terhesség és fogamzásgátlás

Az Exviera terhesség alatti hatásai nem ismertek. Az Exviera nem alkalmazható terhesség alatt, illetve olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem használnak hatásos fogamzásgátlást.

- Önnek és partnerének hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt. Etinilösztadiolt tartalmazó fogamzásgátló gyógyszereket nem lehet az Exviera-val kombinációban alkalmazni. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek legjobban megfelelő fogamzásgátló módszerről.

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha az Exviera-t ribavirinnel együtt alkalmazzák. A ribavirin súlyos születési rendellenességeket okozhat. A ribavirin a kezelés abbahagyása után még hosszú ideig a szervezetben marad, ezért hatásos fogamzásgátlást kell használni a kezelés alatt és azt követően bizonyos ideig.

- Fennáll a születési rendellenességek kockázata, ha a ribavirint kapó női beteg teherbe esik.
- Akkor is fennáll a születési rendellenességek kockázata, ha a ribavirint kapó férfi beteg női partnere teherbe esik.
- Nagyon figyelmesen olvassa el a „Fogamzásgátlás” szakaszt a ribavirin betegájékoztatójában. Fontos, hogy a férfiak és nők is elolvassák a tájékoztatót.
- Ha Ön vagy partnere teherbe esik az Exviera és ribavirin kezelés ideje alatt vagy az azt követő hónapokban, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Szoptatás

Exviera-kezelés alatt nem szabad szoptatni. Nem ismert, hogy az Exviera hatóanyaga (daszabuvir) kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegek közül néhányan rendkívüli fáradtságról számoltak be az Exviera és a hepatitisz C-fertőzésre szedett egyéb gyógyszerek szedése alatt. Ha fáradtnak érzi magát, ne vezessen járművet és ne kezeljen gépeket.

Az Exviera laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Exviera-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Exviera tableta nem hat önmagában. Minden esetben másik vírusellenes gyógyszerekkel együtt kell szedni, pl. ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval. Kezelőorvosa adhat Önnek egy ribavirin nevű vírusellenes gyógyszert is.

Mennyit kell bevenni?

A készítmény ajánlott adagja napi kétszer egy tableta. Egy tablettát vegyen be reggel és egy tablettát este.

Hogyan kell bevenni?

- A tablettákat étkezés közben kell bevenni. Az étel típusa nem fontos.
- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni.
- A tablettákat ne rágja össze, ne porítsa vagy ne törje szét, mert keserű ízük lehet.

Mennyi ideig kell szedni az Exviera-t?

Ön 8, 12 vagy 24 héten át szedi majd az Exviera-t. Kezelőorvosa tájékoztatja majd, hogy mennyi ideig tart a kezelése. Ne hagyja abba az Exviera szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Nagyon fontos, hogy a teljes kezelési időszakot teljesítse. Így van a legnagyobb esélye, hogy a gyógyszerek legyőzzék a hepatitisz C-vírusfertőzést.

Ha az előírtnál több Exviera-t vett be

Ha véletlenül többet vett be az ajánlott adagnál, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, vagy azonnal menjen be a legközelebbi kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását, így könnyen el tudja mondani, mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Exviera-t

Fontos, hogy ne maradjon ki a gyógyszer egyetlen adagja sem. Ha kimarad egy adag és:

- **6 óránál több van hátra** a következő adag bevételéig – amilyen hamar csak lehet, étellel vegye be a kimaradt adagot.
- **6 óránál kevesebb** van a következő dóziséig – ne vegye be a kimaradt adagot, a következő adagot a szokott időben, étellel vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba az Exviera szedését, és azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy kérjen orvosi segítséget, ha az alábbiak bármelyike előfordul Önnél:

Mellékhatások az Exviera ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció ribavirinnel vagy anélkül történő alkalmazásakor:

Gyakoriság nem ismert: a rendelkezésekre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg

- Súlyos allergiás reakció, melynek a tünetei közé tartozhat:
 - Légzési vagy nyelési nehézség
 - Szédülés vagy szédélgés, melyet okozhat alacsony vérnyomás
 - Az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata
 - Kiütés és bőrvizketés
- Rosszabbodó májproblémák. A tünetek közé tartozhat:
 - Hányinger, hányás, vagy étvágytalanság
 - A bőr vagy a szemek sárgas elszíneződése
 - A szokásosnál sötétebb vizelet
 - Zavartság
 - Gyomortájéki duzzanat

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja:

Mellékhatások az Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir alkalmazása közben:

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Vizketés

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- A bőr rétegeinek duzzanata, ami a test bármely részét érintheti, beleértve az arcot, a nyelvet vagy a garatot, és nyelési vagy légzési nehézségeket okozhat (angioödéma)

A ribavirinnel együtt alkalmazott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir mellékhatásai:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül 1-nél többet érinthet

- Erős fáradtságérzés
- Hányinger
- Viszketés
- Alvászavar (álmatlanság)
- Gyengeség, erőtlenység (aszténia)
- Hasmenés

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Anémia (alacsony vörösvértestszám)
- Hányás

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Kiszáradás

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- A bőr rétegeinek duzzanata, ami a test bármely részét érintheti, beleértve az arcot, a nyelvet vagy a garatot, és nyelési vagy légzési nehézségeket okozhat (angioödéma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Exviera-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Exviera?

- 250 mg daszabuvirt tartalmaz tablettánként (nátrium-monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E 460(i)), laktóz-monohidrát, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium, kolloid vízmentes szilícium-dioxid (E 551), magnézium-sztearát (E 470b).
 - A tabletták filmbevonata: poli(vinil alkohol) (E 1203), titán-dioxid (E 171), makrogol (3350), talkum (E 553b), sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172) és fekete vas-oxid (E 172).

Milyen az Exviera külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Exviera tabletták bézs színű, ovális, 14,0 mm × 8,0 mm méretű filmtabletta, „AV2” bevéséssel. Az Exviera tabletták 2 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül kiszerezésre. Dobozonként 56 tablettát tartalmaz (gyűjtőcsomagolás, benne 4 belső doboz, egyenként 14 db tablettával).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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(Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.