

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce účinky, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Exviera 250 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (vo forme monohydrátu sodnej soli).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 45 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Béžové oválne filmom obalené tablety, s rozmermi 14,0 mm x 8,0 mm a s vyrazeným označením "AV2" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Exviera je indikovaná v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) u dospelých (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Špecifická aktivita z hľadiska genotypu vírusu hepatitídy C (HCV), pozri časti 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu dasabuvirom má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy C.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 250 mg dasabuviru (jedna tableta) dvakrát denne (ráno a večer).

Dasabuvir sa nesmie podávať ako monoterapia. Dasabuvir sa má predpisovať v kombinácii s inými liekmi na liečbu HCV (pozri časť 5.1). Pozri súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii s dasabuvirom.

Odporúčaný súbežne podávaný liek resp. lieky a trvanie liečby pre kombinovanú terapiu s dasabuvirom sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaný súbežne podávaný liek resp. lieky a trvanie liečby pre dasabuvir podľa populácií pacientov

Populácia pacientov	Liečba*	Trvanie
Genotyp 1b, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 týždňov 8 týždňov sa môže zväziť u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1b s miernou až stredne ťažkou fibrózou** (pozri časť 5.1 štúdia GARNET)
Genotyp 1a, bez cirhózy	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirín*	12 týždňov
Genotyp 1a, s kompenzovanou cirhózou	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirín*	24 týždňov (pozri časť 5.1)
<p>*Poznámka: U pacientov s neznámym podtypom genotypu 1 alebo so zmiešanou infekciou genotypu 1 postupujte podľa odporúčaní týkajúcich sa dávkovania pre genotyp 1a. **Pri posudzovaní závažnosti ochorenia pečene použitím neinvazívnych metód sa presnosť zvyšuje kombináciou krvných biomarkerov alebo kombináciou merania tuhosti pečeneňového tkaniva a krvného testu a je ich potrebné vykonať pred 8-týždňovou liečbou u všetkých pacientov so stredne ťažkou fibrózou.</p>		

Vynechanie dávok

V prípade, že dôjde k vynechaniu dávky dasabuviru, predpísanú dávku je možné užiť do 6 hodín. Ak uplynulo od času, keď sa dasabuvir obvykle užíva, viac ako 6 hodín, pacient NEMÁ užiť vynechanú dávku a ďalšiu dávku má užiť vo zvyčajnom dávkovacom režime. Pacientov je potrebné poučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

Špeciálne skupiny pacientov

Infekcia HCV so súbežnou infekciou vírusom HIV-1

Odporúčania pre dávkovanie uvedené v Tabuľke 1 sa majú dodržiavať. Odporúčania týkajúce sa dávkovania s antivirotikami proti HIV pozri v častiach 4.4 a 4.5. Ďalšie informácie, pozri časti 4.8 a 5.1.

Pacienti po transplantácii pečene

U pacientov po transplantácii pečene sa dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavirínom odporúča počas 24 týždňov. Na začiatku liečby môžu byť vhodné nižšie dávky ribavirínu. V štúdiu zameranej na pacientov po transplantácii pečene bolo dávkovanie ribavirínu stanovované individuálne a väčšina pacientov užívala 600 až 800 mg denne (pozri časť 5.1). Odporúčania týkajúce sa dávkovania s inhibítormi kalcineurínu pozri v časti 4.5.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je opodstatnená úprava dávkovania dasabuviru (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek na dialýze nie je potrebná úprava dávky dasabuviru (pozri časť 5.2). Informácie o použití u pacientov, ktorí vyžadujú ribavirín, pozri použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek v súhrne charakteristických vlastností pre ribavirín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky dasabuviru (trieda A podľa Childa-Pugha). Dasabuvir nemajú používať pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dasabuviru u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sú určené na vnútorné (perorálne) použitie. Pacientov je potrebné poučiť, aby prehltali tablety vcelku (t. j. pacienti nemajú tabletu hrýzť, lámať ani rozpúšťať). Na dosiahnutie maximálnej absorpcie je potrebné tablety dasabuviru užívať s jedlom, a to bez ohľadu na obsah tuku a kalórií (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Child-Pugha) (pozri časť 5.2).

Používanie liekov obsahujúcich etinylestradiol, aké sú obsiahnuté vo väčšine kombinovaných perorálnych antikoncepčných prípravkov alebo v antikoncepčných vaginálnych krúžkoch (pozri časti 4.4 a 4.5).

Predpokladá sa, že súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré sú silnými alebo stredne silnými induktormi enzýmov by viedlo k zníženiu jeho terapeutického účinku (pozri časť 4.5). Príklady kontraindikovaných induktorov sú uvedené nižšie.

Induktory enzýmov:

- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital;
- efavirenz, nevirapín, etravirín;
- apalutamid, enzalutamid;
- mitotán;
- rifampicín;
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP2C8, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie dasabuviru a nesmú byť podávané súbežne s dasabuvirom (pozri časť 4.5). Príklady kontraindikovaných inhibítorov CYP2C8 sú uvedené nižšie.

Inhibítor CYP2C8:

- gemfibrozil.

Dasabuvir sa podáva s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom. Informácie o kontraindikáciách ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Podávanie dasabuviru ako monoterapia sa neodporúča a musí sa používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídy C (pozri časti 4.2 a 5.1).

Riziko dekompenzácie pečene a zlyhania pečene u pacientov s cirhózou

Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene, vrátane transplantácie pečene alebo fatálnych následkov, boli hlásené po uvedení na trh u pacientov liečených dasabuvirom

s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s ribavirínom a bez neho. U väčšiny pacientov s týmito závažnými následkami bola preukázaná pokročilá alebo dekompenzovaná cirhóza pred začatím liečby. Aj keď je ťažké stanoviť kauzalitu vzhľadom k existujúcemu pokročilému ochoreniu pečene, potenciálne riziko nie je možné vylúčiť.

Dasabuvir nemajú užívať pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

U pacientov s cirhózou:

- sa majú monitorovať klinické prejavy a príznaky dekompenzácie pečene (ako je ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov);
- sa majú vykonávať pečeňové laboratórne testy, vrátane hladín priameho bilirubínu pred začatím liečby, v priebehu prvých 4 týždňov od začatia liečby a potom podľa klinickej indikácie;
- sa má prerušiť liečba u pacientov, u ktorých sa objavia dôkazy dekompenzácie pečene.

Zvýšenie hladiny ALT

V priebehu klinických štúdií s dasabuvirovom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s ribavirínom alebo bez neho sa vyskytlo prechodné zvýšenie hladiny ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt u približne 1 % pacientov (35 z 3039). Prípady zvýšenia hladiny ALT boli asymptomatické a zvyčajne k nim došlo počas prvých 4 týždňov liečby, a to bez súčasného zvýšenia bilirubínu, a k zníženiu došlo približne do dvoch týždňov od začiatku, pričom sa pokračovalo v podávaní dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirínom alebo bez neho.

Tieto prípady zvýšenia hladiny ALT boli významne častejšie u podskupiny pacientok, ktoré používali lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú kombinované perorálne kontraceptíva alebo antikoncepcné vaginálne krúžky (6 z 25 pacientok); (pozri časť 4.3). Naproti tomu miera zvýšenia hladiny ALT u pacientok užívajúcich iné typy estrogénov, aké sa obvykle používajú pri hormonálnej substitučnej liečbe (t.j. perorálne a lokálne podávaného estradiolu a konjugovaných estrogénov), bola podobná miere pozorovanej u pacientok, ktoré nepoužívali lieky obsahujúce estrogén (v každej skupine približne 1 %).

Pacientky, ktoré používajú lieky obsahujúce etinylestradiol (t.j. väčšina kombinovaných perorálnych kontraceptív alebo antikoncepcných vaginálnych krúžkov), musia prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napríklad na antikoncepciu obsahujúcu výlučne progestín alebo musia využívať nehormonálne metódy) ešte pred začatím užívania dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom (pozri časti 4.3 a 4.5).

Hoci boli prípady zvýšenia hladiny ALT spojené s dasabuvirovom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom asymptomatické, pacientov je potrebné poučiť, aby sledovali skoré varovné príznaky zápalu pečene, ako je únava, slabosť, strata chuti do jedla, nevoľnosť a vracanie, ako aj neskoršie príznaky, ako je žltacka a zmena farby stolice, a v prípade, že sa takéto príznaky objavia, okamžite sa poradili s lekárom. Rutinné monitorovanie pečeňových enzýmov u pacientov, ktorí nemajú cirhózu (pre pacientov s cirhózou, pozri vyššie) nie je nutné. Predčasné prerušenie užívania môže viesť k liekovej rezistencii, ale dôsledky pre budúcu liečbu nie sú známe.

Gravidita a súbežné používanie s ribavirínom

Pozri aj časť 4.6.

Je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo k otehotneniu pacientok alebo partneriek pacientov, keď sa podáva dasabuvir v kombinácii s ribavirínom (ďalšie informácie, pozri časť 4.6 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín).

Používanie s takrolimom, sirolimom a everolimom

Súbežné podávanie dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru so systémovým takrolimom, sirolimom alebo everolimom zvyšuje koncentrácie imunosupresív v dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom (pozri časť 4.5). Pri súbežnom podávaní dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru so systémovým takrolimom boli pozorované vážne a/alebo život ohrozujúce udalosti a podobné riziko je možné očakávať aj pri sirolime a everolime.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu takrolimu alebo sirolimu s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom, pokiaľ prínosy neprevyšujú riziká. Ak sa takrolimus alebo sirolimus používajú spolu s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom je potrebná opatrnosť, odporúčané dávky a stratégie monitorovania sú uvedené v časti 4.5. Everolimus nie je možné používať kvôli nedostupnosti vhodných síl lieku pre úpravy dávky.

Celková koncentrácia takrolimu alebo sirolimu v krvi sa má monitorovať na začiatku liečby a počas súbežného podávania s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom a dávka a/alebo frekvencia dávkovania sa má upraviť podľa potreby. Pacienti majú byť často monitorovaní na potenciálne zmeny vo funkcii obličiek alebo možné nežiaduce reakcie spojené s používaním takrolimu alebo sirolimu. Ďalšie informácie o dávkovaní a monitorovaní, pozri súhrn charakteristických vlastností pre takrolimus alebo sirolimus.

Depresia alebo psychiatrické ochorenie

Prípady depresie a zriedkavejšie samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu boli hlásené u pacientov liečených dasabuvirom v kombinácii s liečbou ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom alebo bez nej, väčšina prípadov bola v kombinácii s ribavirínom. Hoci v niektorých prípadoch mali pacienti v minulosti depresiu, psychiatrické ochorenie a/alebo zneužívali návykové látky, nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s dasabuvirom a s liečbou ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom alebo bez nej. Opatrnosť je potrebná v prípade pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v anamnéze. Pacienti a opatrovatelia majú byť poučení, aby informovali predpisujúceho lekára o akýchkoľvek zmenách v správaní alebo nálade a o akýchkoľvek samovražedných myšlienkach.

Aktivita špecifická pre genotypy

Pokiaľ ide o odporúčané režimy v súvislosti s rôznymi genotypmi HCV, pozri časť 4.2. Pokiaľ ide o virologickú a klinickú aktivitu špecifickú pre dané genotypy, pozri časť 5.1.

Účinnosť dasabuviru nebola stanovená u pacientov s inými genotypmi HCV okrem genotypu 1, dasabuvir sa nemá používať na liečbu pacientov infikovaných genotypmi inými ako genotypom 1.

Súčasné podávanie s inými priamo pôsobiacimi antivirotikami proti HCV

Bezpečnosť a účinnosť dasabuviru bola stanovená v kombinácii s ombitasvirom/ paritaprevirom /ritonavírom s ribavirínom alebo bez neho. Súčasné podávanie dasabuviru s ďalšími antivírusovými liekmi sa neskúmalo, a preto ho nie je možné odporučiť.

Opakovaná liečba

Účinnosť dasabuviru u pacientov v minulosti liečených dasabuvirom alebo liekmi, u ktorých sa predpokladá skrížená rezistencia, nebola preukázaná.

Používanie so statínmi

Rosuvastatín

Predpokladá sa, že dasabuvir s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom povedie k zvýšeniu expozície rosuvastatínu viac ako 3-násobne. Ak je počas liečby nutná liečba rosuvastatínom, maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť 5 mg (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

Pitavastatín a fluvastatín

Interakcie s pitavastatínom a fluvastatínom neboli skúmané. Teoreticky sa predpokladá, že podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom povedie k zvýšeniu expozície pitavastatínu a fluvastatínu. Počas liečby ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom sa odporúča dočasné pozastavenie podávania pitavastatínu/fluvastatínu. Ak je počas liečby nutná liečba statínmi, je možný prechod na zníženú dávku pravastatínu/rosuvastatínu (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

Liečba pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV

Dasabuvir sa odporúča v kombinácii s paritaprevirom/ombitasvirom/ritonavírom, ritonavir môže spôsobiť rezistenciu voči inhibítoru proteázy u pacientov so súbežnou infekciou HIV bez pokračujúcej antiretrovírusovej terapie. Pacienti so súbežnou infekciou HIV bez supresívnej antiretrovírusovej terapie nemajú byť liečení dasabuvirom.

V prípade pacientov so súbežnou infekciou HIV je potrebné starostlivo zohľadniť liekové interakcie (podrobnosti, pozri časť 4.5, tabuľka 2).

Atazanavir sa môže používať v kombinácii s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom, ak sa podávajú v rovnakom čase. Je potrebné poznamenať, že atazanavir sa má užívať bez ritonaviru, pretože súčasťou fixnej kombinácie ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru je 100 mg ritonaviru jedenkrát denne. Táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom hyperbilirubinémie (vrátane očného ikteru) najmä v prípadoch, keď je ribavirín súčasťou liečebného režimu pri hepatitíde C.

Darunavir, pri dávkovaní 800 mg jedenkrát denne, ak je podávaný v rovnakom čase ako ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa môže používať pri absencii rozsiahlej rezistencie voči inhibítoru proteázy (expozícia darunaviru znížená). Je potrebné poznamenať, že darunavir sa má užívať bez ritonaviru, pretože súčasťou fixnej kombinácie ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru je 100 mg ritonaviru jedenkrát denne.

Informácie o použití inhibítorov HIV proteázy iných ako atazanavir a darunavir pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Expozícia raltegraviru je podstatne zvýšená (2-násobne). Táto kombinácia nebola spojená so žiadnymi mimoriadnymi bezpečnostnými problémami v obmedzenom počte pacientov liečených 12 - 24 týždňov.

Expozícia rilpivirínu je podstatne zvýšená (3-násobne), keď je rilpivirín podávaný v kombinácii s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom, s následným potenciálom pre predĺženie QT intervalu. Ak je pridaný inhibítor proteázy HIV (atazanavir, darunavir), expozícia rilpivirínu sa môže zvýšiť ešte viac a preto sa neodporúča. Rilpivirín je nutné používať opatrne a je potrebné opakované monitorovanie EKG.

NNRTI iné ako rilpivirín (efavirenz, etravirín a nevirapín) sú kontraindikované (pozri časť 4.3).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby infekcie HCV priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct acting antiviral, DAA) zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou začínajúcich liečbu DAA sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa má upraviť ich súčasná

diabetická liečba. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby DAA.

Laktóza

Exviera obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Dasabuvir sa musí vždy podávať spolu s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Pri súbežnom podávaní na seba vzájomne pôsobia (pozri časť 5.2). Z tohto dôvodu musí byť interakčný profil účinných látok zvažovaný ako kombinácia.

Farmakodynamické interakcie

Súbežné podávanie s induktormi enzýmov môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich reakcií a zvýšeniu hladiny ALT (pozri tabuľku 2).

Súbežné podávanie s etinylestradiolom môže viesť k zvýšenému riziku zvýšenia hladiny ALT (pozri časti 4.3 a 4.4). Kontraindikované induktory enzýmov sú uvedené v časti 4.3.

Farmakokinetické interakcie

Potenciál dasabuviru ovplyvňovať farmakokinetické vlastnosti iných liekov

V štúdiách liekových interakcií *in vivo* bol posudzovaný čistý účinok kombinovanej liečby, vrátane ritonaviru. Nasledujúca časť opisuje špecifické transportéry a metabolizujúce enzýmy, ktoré sú ovplyvnené dasabuvirom, keď sa kombinuje s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Pozri tabuľku 2 ohľadom možných liekových interakcií a odporúčaní týkajúcich sa dávkovania dasabuviru podávanej s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.

Lieky metabolizované CYP3A4

Podrobnosti pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (pozri aj tabuľku 2).

Lieky transportované OATP

Podrobnosti o substrátoch OATP1B1, OATP1B3 a rovnako a OATP2B1 pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (pozri aj tabuľku 2).

Lieky transportované BCRP

Dasabuvir je inhibítorom BCRP *in vivo*. Súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom spolu s liekmi, ktoré sú substrátmi BCRP môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto substrátov transportérov a potencionálne môže vyžadovať úpravu dávky/klinické monitorovanie. Medzi tieto lieky patrí sulfasalazín, imatinib a niektoré statíny (pozri tabuľku 2). Pozri aj tabuľku 2, ktorá obsahuje konkrétne rady týkajúce sa rosuvastatínu, ktorý bol hodnotený v štúdií na liekové interakcie.

Lieky transportované P-gp v čreve

Hoci dasabuvir je *in vitro* inhibítorom P-gp, neboli pozorované žiadne významné zmeny v expozícii P-gp substrátu digoxínu pri podávaní s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Nemožno vylúčiť, že systémová expozícia dabigatranetexilátu sa zvýši pôsobením dasabuviru v dôsledku inhibície Pgp v čreve.

Lieky metabolizované glukuronidáciou

Dasabuvir je inhibítorom UGT1A1 *in vivo*. Súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované UGT1A1, vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov; rutinné klinické monitorovanie sa odporúča pre lieky s úzkym terapeutickým indexom (t.j. levotyroxín).

Pozri aj tabuľku 2, ktorá obsahuje konkrétne rady týkajúce sa raltegraviru a buprenorfinu, ktoré boli hodnotené v štúdiách liekových interakcií. Zistilo sa, že dasabuvir inhibuje aj UGT1A4, 1A6 a intestinálny UGT2B7 *in vitro* v koncentráciách zodpovedajúcich *in vivo*.

Lieky metabolizované CYP2C19

Súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom môže znížiť expozíciu liekom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C19 (napríklad lanzoprazol, ezomeprazol, S-mefenytín), čo môže vyžadovať úpravu dávkovania/klinické monitorovanie. Substráty CYP2C19 hodnotené v štúdiách liekových interakcií zahŕňajú omeprazol a escitalopram (tabuľka 2).

Lieky metabolizované CYP2C9

Dasabuvir podávaný s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom nemal vplyv na expozície substrátu CYP2C9 warfarínu. Nepredpokladá sa, že by iné substráty CYP2C9, nesteroidné protizápalové lieky (napríklad ibuprofén), antidiabetiká (napríklad glimepirid, glipizid) vyžadovali úpravu dávky.

Lieky metabolizované CYP2D6 alebo CYP1A2

Dasabuvir podávaný s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom nemal vplyv na expozície substrátu CYP2D6 /CYP1A2 duloxetínu. Expozície substrátu CYP1A2 cyklobenzaprínu boli znížené. U iných substrátov CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, cyklobenzaprin, teofylín a kofeín) môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky. Nepredpokladá sa, že by substráty CYP2D6 (napríklad desipramín, metoprolol a dextrometorfán) vyžadovali úpravu dávky.

Lieky vylučované obličkami pomocou transportných proteínov

Dasabuvir neinhibuje organický aniónový transportér (OAT1) *in vivo*, ako je to pozorovateľné z neprítomnosti interakcie s tenofovirom (substrát OAT1). Štúdie *in vitro* ukazujú, že dasabuvir nie je inhibítorom organických kationových transportérov (OCT2), organických aniónových transportérov (OAT3) alebo multiliekových a toxíny vylučujúcich proteínov (MATE1 a MATE2K) v klinicky významných koncentráciách.

Preto sa nepredpokladá, že dasabuvir ovplyvní lieky, ktoré sú primárne vylučované obličkami prostredníctvom týchto transportérov (pozri časť 5.2).

Potenciál iných liekov ovplyvňovať farmakokinetické vlastnosti dasabuviru

Lieky, ktoré inhibujú CYP2C8

Súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré inhibujú CYP2C8 (napríklad teriflunomid, deferasirox), môže zvýšiť plazmatické koncentrácie dasabuviru. Silné inhibítory CYP2C8 sú kontraindikované s dasabuvikom (pozri časť 4.3 a tabuľku 2).

Induktory enzýmov

Predpokladá sa, že súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré sú stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmov, by viedlo k zníženiu plazmatických koncentrácií dasabuviru a k zníženiu jeho terapeutického účinku. Kontraindikované induktory enzýmov sú uvedené v časti 4.3 a tabuľke 2.

Dasabuvir je substrátom P-gp a BCRP a jeho hlavný metabolit M1 je substrátom OCT1 *in vitro*. Nepredpokladá sa, že by sa inhibícia P-gp a BCRP preukázala klinicky významným zvýšením expozície dasabuviru (tabuľka 2).

Metabolit M1 dasabuviru bol kvantifikovaný vo všetkých štúdiách liekových interakcií. Zmeny v expozíciách metabolitu boli vo všeobecnosti v súlade so zmenami pozorovanými pri dasabuvire okrem štúdií zameraných na inhibítora CYP2C8 gemfibrozil, kde expozícia metabolitu poklesla maximálne o 95 %, a na induktora CYP3A karbamazepín, kde expozícia metabolitu poklesla iba maximálne o 39 %.

Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom môže viesť k zmene funkcie pečene, odporúča sa pravidelne sledovať hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR).

Štúdie liekových interakcií

Odporúčania pre súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonavikom a s celým radom liekov sú uvedené v tabuľke 2.

Ak už pacient užíva liek(y) alebo začína užívať nejaký liek počas užívania dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru, v prípade ktorého/ktorých sa predpokladá potenciál pre liekové interakcie, je potrebné zvážiť úpravu dávky súbežne podávaného lieku resp. liekov alebo príslušné klinické monitorovanie (pozri tabuľku 2).

Ak sa vykonajú úpravy dávok súbežne podávaných liekov z dôvodu liečby dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom, dávky sa majú znovu upraviť potom, ako sa podávanie dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru ukončí.

Tabuľka 2 uvádza pomocou metódy pomeru priemerov najmenších štvorcov (90 % interval spoľahlivosti) vplyv na koncentráciu dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru a súbežne podávaných liekov.

Smer šípky udáva smer zmeny v expozičných (C_{max} a AUC) v prípade paritapreviru, ombitasviru, dasabuviru a súbežne podávaného lieku (\uparrow = zvýšenie o viac ako 20 %, \downarrow = zníženie o viac ako 20 %, \leftrightarrow = žiadna zmena alebo zmena menšia ako 20 %).

Tento zoznam nie je uzatvorený. Dasabuvir sa podáva s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonavikom. Interakcie ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Tabuľka 2. Interakcie medzi dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom a inými liekmi

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinické poznámky/
AMINOSALICYLÁTY						
Sulfasalazín Mechanizmus: inhibícia BCRP paritaprevirom, ritonavikom a dasabuvirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: \uparrow sulfasalazine				Pri súbežnom podávaní sulfasalazínu s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom je potrebná opatrnosť.
ANTIARYTMIKÁ						
Digoxín 0,5 mg jednorazová dávka Mechanizmus: inhibícia P-gp dasabuvirom, paritaprevirom a ritonavikom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	\leftrightarrow digoxín \leftrightarrow dasabuvir \leftrightarrow ombitasvir \leftrightarrow paritaprevir	1,15 (1,04-1,27) 0,99 (0,92-1,07) 1,03 (0,97-1,10) 0,92 (0,80-1,06)	1,16 (1,09-1,23) 0,97 (0,91-1,02) 1,00 (0,98-1,03) 0,94 (0,81-1,08)	1,01 (0,97-1,05) 0,99 (0,92-1,07) 0,99 (0,96-1,02) 0,92 (0,82-1,02)	Aj keď v prípade digoxínu nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, odporúča sa primerané monitorovanie sérových hladín digoxínu.
ANTIBIOTIKÁ (SYSTÉMOVÉ PODANIE)						
Sulfametoxazol, trimetoprim	dasabuvir + ombitasvir/	\uparrow sulfameto-xazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru +

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
800/160 mg dvakrát denne Mechanizmus: zvýšenie dasabuviru pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP2C8 trimetoprimom	paritaprevir/ ritonavir	↑ trimethoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
ANTINEOPLASTIKÁ						
Apalutamid Enzalutamid Mitotán Mechanizmus: indukcia CYP3A4 apalutamidom, enzalumidom a mitotánom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Imatinib Mechanizmus: inhibícia BCRP paritaprevirom, ritonavirirom a dasabuvirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ imatinib				Odporúča sa klinické monitorovanie a znížené dávkovanie imatinibu.
ANTIKOAGULANCIA						
Warfarín 5 mg jednorazová dávka a iné antagonisty vitamínu K	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-warfarín	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Aj keď v prípade warfarínu sa neočakáva žiadna zmena vo farmakokinetike, odporúča sa pravidelné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u všetkých antagonistov vitamínu K. Je to z dôvodu zmien funkcie pečene počas liečby s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom.
		↔ S-warfarín	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatránetexilát Mechanizmus: inhibícia intestinálneho P-gp paritaprevirom a ritonavirirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ dabigatránetexilát				Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie dabigatránetexilátu. Používajte s opatrnosťou.
ANTIKNVULZIVA						
Karbamazepín	dasabuvir +	↔ karba-	1,10	1,17	1,35	Súbežné podávanie je

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
200 mg jedenkrát denne a potom 200 mg dvakrát denne Mechanizmus: indukcia CYP3A4 karbamazepínom.	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	mazepín	(1,07-1,14)	(1,13-1,22)	(1,27-1,45)	kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↓ karbamazepín 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	nevzťahuje sa	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	nevzťahuje sa	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	nevzťahuje sa	
Fenobarbitál Mechanizmus: indukcia CYP3A4 fenobarbitálom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir			Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
Fenytoín Mechanizmus: indukcia CYP3A4 fenytoínom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir			Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
S-metfenytoín Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ S-metfenytoín			Môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávkovania S-metfenytoínu.	
ANTIDEPRESÍVA						
Escitalopram 10 mg jednorazová dávka	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	nevzťahuje sa	Nie je potrebná úprava dávkovania escitalopramu.
		↑ S-desmetylcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	nevzťahuje sa	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetín 60 mg jednorazová dávka	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetín	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	nevzťahuje sa	Nie je potrebná úprava dávkovania duloxetínu.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIMYKOTIKÁ						
Ketokonazol 400 mg jedenkrát denne Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/P-gp ketokonazolom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	nevzťahuje sa	Súbežné používanie je kontraindikované (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	nevzťahuje sa	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	nevzťahuje sa	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	nevzťahuje sa	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
a dasabuvirom, paritaprevirom/ritonaviirom/ombitasvirom.						
ANTIHYPERLIPIDEMIKÁ						
Gemfibrozil 600 mg dvakrát denne Mechanizmus: zvýšenie expozície dasabuviru je dôsledkom inhibície CYP2C8 a zvýšenie paritapreviru je pravdepodobne dôsledkom inhibície OATP1B1 gemfibrozilom.	dasabuvir + paritaprevir/ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	nevzťahuje sa	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	nevzťahuje sa	
ANTITUBERKULOTIKÁ						
Rifampicín Mechanizmus: indukcia CYP3A4/CYP2C8 rifampicínom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ, BIGUANIDY						
Metformín 500 mg jednorazová dávka	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ metformín	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania metformínu pri súbežnom podávaní s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
BLOKÁTORY VÁPNIKOVÉHO KANÁLA						
Amlodipín 5 mg jednorazová dávka Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonaviirom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipín	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	nevzťahuje sa	Zníženie dávkovania amlodipínu o 50 % a sledovanie klinických účinkov u pacientov.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
KONTRACEPTÍVA						
Etinylestradiol/norgestimát 0,035/0,25 mg jedenkrát denne	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ etinylestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Antikoncepčné prípravky obsahujúce etinylestradiol sú kontraindikované (pozri časť 4.3).
		Metabolity norgestimátu:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
Mechanizmus: pravdepodobne dôsledok inhibície UGT paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.		↑ norel-gestromín	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Noretindrón (len progestínová tableta) 0,35 mg jedenkrát denne	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ noretindrón	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nie je potrebná úprava dávkovania noretindrónu alebo dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
DIURETIKÁ						
Furosemid 20 mg jednorazová dávka Mechanizmus: pravdepodobne dôsledkom inhibície UGT1A1 paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	nevzťahuje sa	Sledovanie pacientov na klinické účinky; môže byť potrebné zníženie dávkovania furosemidu až o 50 %. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HCV						
Sofosbuvir 400 mg jedenkrát denne Mechanizmus: inhibícia BCRP a P-gp paritaprevirom, ritonaviro a dasabuvirom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania sofosbuviru pri podávaní s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviro.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
RASTLINNÉ PRODUKTY						
Eubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) Mechanizmus: indukcia CYP3A4 ľubovníkom bodkovaným.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HIV: INHIBITORY PROTEÁZ						
Všeobecné poznámky o liečbe pacientov súbežne infikovaných HIV, vrátane diskusie o rôznych antiretrovirových režimoch, ktoré možno použiť, pozrite, prosím, v časti 4.4 (Liečba pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV) a v súhrne charakteristických vlastností pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
Atazanavir 300 mg jedenkrát denne (podané v rovnakú dobu) Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP atazanavirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Odporúčaná dávka atazanaviru je 300 mg, bez ritonaviru, v kombinácii s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom. Atazanavir sa musí podávať v rovnakom čase ako dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir. Dávka ritonaviru v ombitasvire/paritaprevire/ritonavire bude zlepšovať farmakokinetiku atazanaviru. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru. Kombinácia atazanaviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru + dasabuviru spôsobuje zvýšenie hladiny bilirubínu, najmä keď je ribavirín súčasťou liečebného režimu v prípade hepatitídy C, pozri časti 4.4 a 4.8.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg jedenkrát denne (podávané večer) Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP1B1/B3 a CYP3A atazanavirom a inhibície CYP3A ďalšou dávkou ritonaviru.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunavir	dasabuvir + ombitasvir/	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Odporúčaná dávka darunaviru je 800 mg

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
800 mg jedenkrát denne (podávané v rovnakú dobu) Mechanizmus: neznámy	paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	jedenkrát denne, bez ritonaviru, keď je podávaná v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom + dasabuvirom v rovnakú dobu (dávka ritonaviru v ombitasvire/paritaprevire/ritonavire bude zlepšovať farmakokinetiku darunaviru). Tento režim môže byť použitý pri absencii rozsiahlej rezistencie voči inhibítoru proteázy (t.j. nedostatok mutácií spojených s rezistenciou v súvislosti s darunavikom), pozri aj časť 4.4. Darunavir v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom + dasabuvirom sa neodporúča u pacientov s rozsiahlou rezistenciou voči inhibítoru proteázy. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne Mechanizmus: neznámy.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne (podávané večer) Mechanizmus: neznámy.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir/ ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
400/100 mg dvakrát denne ¹ Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície CYP3A/efluxových transportérov lopinavirom a vyššou dávkou ritonaviru.	paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	denne alebo 800/200 mg jedenkrát denne je kontraindikovaný s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom kvôli zvýšeniu expozícií paritapreviru (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HIV: NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY						
Rilpivirín ² 25 mg jedenkrát denne, podávaný ráno s jedlom Mechanizmus: inhibícia CYP3A ritonavikom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rilpivirín	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Súbežné podávanie dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s rilpivirínom jedenkrát denne sa môže zväziť len u pacientov bez známeho predĺženia QT intervalu, a bez ďalších súbežne podávaných liekov spôsobujúcich predĺženie QT intervalu. Ak sa táto kombinácia používa, je nutné vykonávať opakované monitorovanie cestou EKG, pozri časť 4.4. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru+ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/ emtricitabín/ tenofovir dizoproxilfu- marát 600/300/200 mg jedenkrát denne Mechanizmus: možná indukcia enzýmov efavirenzom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Súbežné podávanie efavirenu (induktor enzýmov) pre režimy s paritaprevirom/ritonavikom + dasabuvir malo za následok zvýšenie hladín ALT a v dôsledku toho predčasné ukončenie štúdie.			Súbežné podávanie s režimami obsahujúcimi efavirenz je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
Nevirapín etravirín	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HIV: INHIBÍTOR SCHOPNOSTI INTEGRÁZY TRANSFEROVAŤ VLÁKNA						

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
Dolutegravir 50 mg jedenkrát denne Mechanizmus: pravdepodobne v dôsledku inhibície UGT1A1 paritaprevirom, dasabuvirom a ombitasvirom a inhibície CYP3A4 ritonavirovom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nie je potrebná úprava dávkovania dolutegraviru pri podávaní s dasabuvirom + ombitasvirom/parita- previrom/ritonavirovom.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir 400 mg dvakrát denne Mechanizmus: inhibícia UGT1A1 paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru alebo dasabuviru + ombi- tasviru/paritapreviru/rito- naviru.
		Pri súbežnom podávaní neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v expozíciách (na základe porovnania s historickými dátami) dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru.				
ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HIV: NUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE						
Abakavir/ lamivudín 600/300 mg jedenkrát denne	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania abakaviru alebo lamivudínu pri podávaní s dasabuvirom + ombitasvirom/paritapre- virom/ritonavirovom.
		↓ lamivudín	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabín/ tenofovir 200 mg jedenkrát denne/ 300 mg jedenkrát denne	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ em- tricitabín	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nie je potrebná úprava dávkovania emtricitabínu/tenofoviru a dasabuviru + ombitasviru/ paritapreviru/ritonaviru.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
INHIBÍTOR HMG-CoA REDUKTÁZY						
Rosuvastatín 5 mg jedenkrát denne Mechanizmus:	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatín	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť 5 mg (pozri časť 4.4).
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru +

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
inhibícia OATP1B paritaprevirom a inhibícia BCRP dasabuvirom, paritaprevirom a ritonavirirom.		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
Pravastatín 10 mg jedenkrát denne Mechanizmus: inhibícia OATP1B1 paritaprevirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatín ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69) 1,00 (0,87-1,14) 0,95 (0,89-1,02) 0,96 (0,69-1,32)	1,82 (1,60-2,08) 0,96 (0,85-1,09) 0,94 (0,89-0,99) 1,13 (0,92-1,38)	nevzťahuje sa 1,03 (0,91-1,15) 0,94 (0,89-0,99) 1,39 (1,21-1,59)	Znížiť dávkovanie pravastatínu o 50 %. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
Fluvastatín Mechanizmus: inhibícia OATP1B/ BCRP paritaprevirom Pitavastatín Mechanizmus: inhibícia OATP1B paritaprevirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ fluvastatín ↑ pitavastatín ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Súbežné podávanie s fluvastatínom a pitavastatínom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Počas liečby sa odporúča dočasné pozastavenie podávania, fluvastatínu a pitavastatínu. Ak je počas liečby nutná liečba statínmi, je možný prechod na pravastatín alebo rosuvastatín so zníženou dávkou. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
IMUNOSUPRESÍVA						
Cyklosporín 30 mg jedenkrát denne jednorazová dávka ³	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ cyklosporín ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir	1,01 (0,85-1,20) 0,66 (0,58-0,75) 0,99 (0,92-1,07)	5,82 (4,73-7,14) 0,70 (0,65-0,76) 1,08 (1,05-1,11)	15,8 (13,8-18,09) 0,76 (0,71-0,82) 1,15 (1,08-1,23)	Pri začatí súbežného podávania s dasabuvirom a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom podávajte jednu pätinu celkovej dennej dávky cyklosporínu jedenkrát

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
Mechanizmus: vplyv na cyklosporín je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom a zvýšenie expozícií paritaprevíru môže byť dôsledkom inhibície OATP/BCRP/ P-gp cyklosporínom.		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	denne s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Monitorujte hladiny cyklosporínu a upravte dávku a/alebo frekvenciu dávkovania podľa potreby. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuvíru + ombitasvíru/paritaprevíru /ritonavíru.
Everolimus 0,75 mg jednorazová dávka Mechanizmus: vplyv na everolimus je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Súbežné podávanie dasabuvíru a ombitasvíru/paritaprevíru/ritonavíru s everolimom sa neodporúča kvôli významnému zvýšeniu expozícií everolímu, ktorého dávky nie je možné adekvátne upraviť s dostupnými silami lieku.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Sirolimus 0,5 mg jednorazová dávka ⁵ Mechanizmus: vplyv na sirolimus je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Súbežné používanie sirolímu s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom sa neodporúča, pokiaľ prínosy neprevyšujú riziká (pozri časť 4.4). Ak sa používa sirolimus spolu s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom, podávajte sirolimus 0,2 mg dvakrát týždenne (každé 3 alebo 4 dni v tie isté dva dni v týždni). Koncentrácie sirolímu v krvi monitorujte každých 4 až 7 dní, až kým 3 po sebe nasledujúce minimálne hladiny nevykážu stabilné koncentrácie sirolímu. Dávka sirolímu a/alebo frekvenciu dávkovania sa má upraviť podľa potreby. 5 dní po ukončení liečby dasabuvirom + ombitasvirom/paritapre-
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
						virom/ritonavikom treba obnoviť dávku a frekvenciu dávkovania sirolimu, ktorá bola určená pred používaním dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru spolu s pravidelným monitorovaním koncentrácie sirolimu v krvi.
Takrolimus 2 mg jednorazová dávka ⁷	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Súbežné používanie takrolimu s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom sa neodporúča, pokiaľ prínosy neprevyšujú
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
Mechanizmus: vplyv na takrolimus je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom.		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	<p>riziká (pozri časť 4.4). Pri súbežnom používaní takrolimu s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom sa takrolimus nemá podávať v deň začatia liečby dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Nasledujúci deň po začatí liečby dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom začnite opäť podávať takrolimus v zníženej dávke podľa koncentrácie takrolimu v krvi. Odporúčané dávkovanie takrolimu je 0,5 mg každých 7 dní.</p> <p>Celkovú koncentráciu takrolimu v krvi je potrebné monitorovať na začiatku a počas súbežného podávania s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom a dávka a/alebo frekvencia dávkovania sa má upraviť podľa potreby. Po ukončení liečby dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom sa má vhodná dávka a frekvencia dávkovania upraviť podľa celkovej koncentrácie takrolimu v krvi.</p>
LÁTKY TVORIACE CHELÁTY SO ŽELEZOM						
Deferasirox	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ dasabuvir				Deferasirox môže zvýšiť expozície dasabuviru a má sa používať s opatnosťou.
LIEKY POUŽÍVANÉ NA SKLERÓZU MULTIPLEX						
Teriflunomid	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ dasabuvir				Teriflunomid môže zvýšiť expozície dasabuviru a má sa používať s opatnosťou.
OPIOIDY						
Metadón	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-metadón	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nie je potrebná úprava dávkovania metadónu a dasabuviru + ombitasviru/
20-120 mg jedenkrát denne ⁸		↔ S-metadón	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
		↔ ombitasvir/paritaprevir a dasabuvir (na základe porovnania medzi jednotlivými štúdiami)				paritapreviru/ritonaviru.
Buprenorfín/ naloxón 4-24 mg/ 1-6 mg jedenkrát denne ⁸ Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom a inhibícia UGT paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ buprenofín	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nie je potrebná úprava dávkovania buprenorfínu/naloxónu a dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
		↑ norbuprenofín	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 1,49- 2,97.	
		↑ naloxón	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	nevzťahuje sa	
		↔ ombitasvir/paritaprevira a dasabuvir (na základe porovnania medzi jednotlivými štúdiami)				
MYORELAXANCIA						
Karisoprodol 250 mg jednorazová dávka Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania karisoprodolu; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Cyklobenzaprín 5 mg jednorazová dávka Mechanizmus: zníženie pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP1A2 ritonavírom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ cyklobenzaprín	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania cyklobenzaprínu; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ						
Paracetamol (podávaný ako fixná dávka hydrokodón/ paracetamol) 300 mg jednorazová dávka	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania paracetamolu pri podávaní s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hydrokodón (podávaný vo	dasabuvir + ombitasvir/	↑ hydrokodón	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Pri podávaní s dasabuvirom +

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
fixnej dávke hydrokodón/ paracetamol 5 mg jednorazová dávka Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom	paritaprevir/ ritonavir	Zmeny pre dasabuvir, ombitasvir a paritaprevir sú rovnaké, ako je uvedené vyššie pre paracetamol.				ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom sa má zvážiť zníženie dávkovania hydrokodónu o 50 % a/alebo klinické monitorovanie.
INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY						
Omeprazol 40 mg jedenkrát denne Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ omeprazol ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0,62 (0,48-0,80) 1,13 (1,03-1,25) 1,02 (0,95-1,09) 1,19 (1,04-1,36)	0,62 (0,51-0,75) 1,08 (0,98-1,20) 1,05 (0,98-1,12) 1,18 (1,03-1,37)	nevzťahuje sa 1,05 (0,93-1,19) 1,04 (0,98-1,11) 0,92 (0,76-1,12)	Ak je to klinicky indikované, majú sa použiť vyššie dávkovanie omeprazolu. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonavírom.
Ezomeprazol Lanzoprazol Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ ezomeprazol, lanzoprazol				Ak je to klinicky indikované, môže byť potrebné vyššie dávkovanie ezomeprazolu/lanzoprazolu.
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ						
Zolpidem 5 mg jednorazová dávka	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,94 (0,76-1,16) 0,93 (0,84-1,03) 1,07 (1,00-1,15) 0,63 (0,46-0,86)	0,95 (0,74-1,23) 0,95 (0,84-1,08) 1,03 (1,00-1,07) 0,68 (0,55-0,85)	nevzťahuje sa 0,92 (0,83-1,01) 1,04 (1,00-1,08) 1,23 (1,10-1,38)	Nie je potrebná úprava dávkovania zolpidemu. Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru/ritonavírom.
Diazepam 2 mg jednorazová dávka Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ diazepam ↓ nordiazepam ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,18 (1,07-1,30) 1,10 (1,03-1,19) 1,05 (0,98-1,13) 1,00 (0,93-1,08) 0,95 (0,77-1,18)	0,78 (0,73-0,82) 0,56 (0,45-0,70) 1,01 (0,94-1,08) 0,98 (0,93-1,03) 0,91 (0,78-1,07)	NA NA 1,05 (0,98-1,12) 0,93 (0,88-0,98) 0,92 (0,82-1,03)	Nie je potrebná úprava dávkovania diazepam; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
Alprazolam 0,5 mg jednorazová dávka	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir	1,09 (1,03-1,15) 0,93 (0,83-1,04) 0,98 (0,93-1,04)	1,34 (1,15-1,55) 0,98 (0,87-1,11) 1,00 (0,96-1,04)	 1,00 (0,87-1,15) 0,98 (0,93-1,04)	Odporúča sa klinické monitorovanie pacientov. Je možné zvážiť zníženie dávkovania alprazolamu na základe klinickej odpovede.

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinické poznámky/
Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	Nie je potrebná úprava dávkovania dasabuviru + ombitasviru/paritapreviru /ritonavíru.
HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽLÁZY						
Levotyroxín Mechanizmus: inhibícia UGT1A1 paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ levotyroxínu				Môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávkovania levotyroxínu.
<ol style="list-style-type: none"> Lopinavir/ritonavir 800/200 mg jedenkrát denne (podávaný večer) bol podávaný aj s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Účinok priamo pôsobiacich antivirových a lopinaviru na C_{max} a AUC bol podobný ako účinok, ktorý bol pozorovaný, keď bol lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne podávaný s dasabuvirom a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Rilpivirín bol v štúdiu tiež podávaný s jedlom vo večerných hodinách a 4 hodiny po večeri s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Účinok na expozície rilpivirínu bol podobný ako účinok, ktorý bol pozorovaný, keď bol rilpivirín podávaný ráno s jedlom s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Cyklosporín 100 mg podávaný samostatne a 30 mg podávaný súbežne s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Pomery cyklosporínu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. C₁₂:= koncentrácia 12 hodín po jednorazovej dávke everolimu. Sirolimus 2 mg bol podávaný samostatne, 0,5 mg bolo podaných s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Pomery sirolimu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom + dasabuvir. C₂₄:= koncentrácia 24 hodín po jednorazovej dávke ciklosporínu, takrolimu alebo sirolimu. Takrolimus 2 mg bol podávaný samostatne a súbežne s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Pomery takrolimu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s dasabuvirom + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Parametre normalizované na dávku zaznamenané pre metadón, buprenorfín a naloxón. <p>Poznámka: Dávky používané pre dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, jedenkrát denne a dasabuvir 400 mg dvakrát denne alebo 250 mg dvakrát denne. Expozície dasabuviru so 400 mg a 200 mg formou sú podobné. Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir boli podávané ako opakované dávky vo všetkých štúdiách liekových interakcií s výnimkou štúdií liekových interakcií s karbamazepínom, gemfibrozilom, ketokonazolom a sulfametoxazolom/trimetoprimom.</p>						

Pediatrická populácia

Štúdie liekových interakcií sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo ku gravidite pacientok alebo partneriek pacientov, keď sa podáva dasabuvir v kombinácii s ribavirínom. Boli preukázané významné teratogénne a/alebo embryocídne účinky u všetkých zvieracích druhov vystavených ribavirínu; preto je použitie ribavirínu

kontraindikované u gravidných žien a u mužov, ktorých partnerky sú gravidné. Ďalšie informácie, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

Pacientky: Ženy vo fertilnom veku nemajú dostávať ribavirín, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú formu antikoncepcie počas liečby ribavirínom a počas 4 mesiacov po ukončení liečby.

Pacienti a ich partnerky: Buď mužskí pacienti, alebo ich partnerky vo fertilnom veku musia používať účinnú formu antikoncepcie počas liečby ribavirínom a počas 7 mesiacov po ukončení liečby.

Etinylestradiol je kontraindikovaný v kombinácii s dasabuvirom (pozri časť 4.3). Ďalšie informácie o konkrétnych spôsoboch hormonálnej antikoncepcie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Gravidita

K dispozícii sú veľmi obmedzené dáta o používaní dasabuviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu dasabuviru v gravidite.

Ak je ribavirín podávaný súbežne s dasabuvirom a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom, platia kontraindikácie týkajúce sa použitia ribavirínu počas gravidity (pozri aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín).

Dojčenie

Nie je známe, či sa dasabuvir a jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dasabuviru a jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možné riziko vzniku nežiaducich reakcií na tento liek u dojčených detí je nutné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu dasabuvirom, a to s prihliadnutím na dôležitosť liečby pre matku. U pacientov užívajúci ribavirín je potrebné brať do úvahy aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve dasabuviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dasabuvir nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je potrebné informovať pacientov, že počas liečby dasabuvirom v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom a ribavirínom bola hlásená únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov užívajúcich dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami (viac ako 20 % pacientov) únava a nevoľnosť. Podiel pacientov, ktorí trvale ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií, bol 0,2 % (5/2044) a 4,8 % (99/2044) pacientov malo dávku ribavirínu zníženú z dôvodu nežiaducich reakcií.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Súhrn bezpečnostného profilu je založený na súhrmných údajoch z klinických skúšaní fázy 2 a 3 u jedincov, ktorí dostávali dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho.

Väčšina nežiaducich účinkov uvedených v Tabuľke 3 mala stupeň závažnosti 1 v liečebných režimoch s dasabuvírom a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie zistené pri dasabuvíru v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom alebo s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom a ribavirínom

Frekvencia	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirín* N = 2044	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		
Časté	Anémia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
Neznáma frekvencia	Anafylaktické reakcie	Anafylaktické reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		
Menej časté	Dehydratácia	
<i>Psychické poruchy</i>		
Veľmi časté	Nespavosť	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Veľmi časté	Nevoľnosť, Hnačka	
Časté	Vracanie	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		
Neznáma frekvencia	Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene	Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
Veľmi časté	Svrbenie	
Časté		Svrbenie
Zriedkavé	Angioedém	Angioedém
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Veľmi časté	Asténia Únava	

* Súbor údajov zahŕňa všetkých pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1 v skúšaní fázy 2 a 3, vrátane pacientov s cirhózou. Poznámka: Pre laboratórne abnormality pozri tabuľku 4.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V porovnaní s jedincami bez cirhózy, u jedincov s kompenzovanou cirhózou bola zvýšená miera nepriamej hyperbilirubinémie, keď bol ribavirín súčasťou režimu.

Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení

Zmeny vybraných laboratórnych parametrov sú uvedené v tabuľke 4. Tabuľka na porovnanie hodnôt v stĺpcoch vedľa seba je uvedená pre zjednodušenie prezentácie; priame porovnanie sa nemá robiť naprieč skúšaniami, ktoré sa líšia v dizajne skúšaní.

Tabuľka 4. Vybrané laboratórne abnormality počas liečby

Laboratórne parametre	SAPPHIRE I a II	PEARL II, III a IV	TURQUOISE II (pacienti s cirhózou)
	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirín 12 týždňov N = 770 n (%)	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 týždňov N = 509 n (%)	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirín 12 alebo 24 týždňov N = 380 n (%)
ALT			
>5 - 20 × ULN* (Stupeň 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × ULN (Stupeň 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobín			
< 100 - 80 g/l (Stupeň 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80 - 65 g/l (Stupeň 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (Stupeň 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Celkový bilirubín			
> 3 - 10 × ULN (Stupeň 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ULN (Stupeň 4)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ULN: Horná hranica normálnych hodnôt			

Zvýšenie sérových hladín ALT

V súhrnnej analýze klinických skúšaní s dasabuvirom a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s ribavirínom alebo bez neho sa u 1 % pacientov vyskytli sérové hladiny ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) po začatí liečby. Vzhľadom na to, že výskyt takéhoto zvýšenia hladín bol 26 % u žien používajúcich súbežne lieky obsahujúce etinylestradiol, tieto lieky sú kontraindikované s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Žiaden nárast výskytu zvýšenia ALT nebol pozorovaný pri iných typoch systémových estrogénov, ktoré sú bežne používané pri hormonálnej substitučnej liečbe (napríklad estradiol a konjugované estrogény). Zvýšenie ALT bolo zvyčajne asymptomatické, obyčajne sa vyskytlo počas prvých 4 týždňov liečby (priemerná doba 20 dní, rozsah 8 - 57 dní) a väčšina odznela v priebehu liečby. Dvaja pacienti prerušili používanie dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru kvôli zvýšenej ALT, vrátane jedného na etinylestradiole. Traja prerušili používanie dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru na jeden až sedem dní, vrátane jedného na etinylestradiole. Väčšina týchto prípadov zvýšenia hladín ALT bola prechodná a bola posúdená ako súvisiaca s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Zvýšenia hladín ALT neboli zvyčajne spojené so zvýšením hladín bilirubínu. Cirhóza nebola rizikovým faktorom pre zvýšenú hladinu ALT (pozri časť 4.4).

Zvýšenie sérových hladín bilirubínu

Prechodné zvýšenie sérových hladín bilirubínu (predovšetkým nepriame) bolo pozorované u pacientov užívajúcich dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom a súviselo s inhibíciou transportérov bilirubínu OATP1B1/1B3 pôsobením paritapreviru a s hemolýzou vyvolanou ribavirínom. Zvýšené hladiny bilirubínu sa vyskytli po začatí liečby, vyvrcholil v týždni 1 štúdie a zvyčajne odzneli v priebehu liečby. Zvýšené hladiny bilirubínu neboli spojené so zvýšením hladín aminotransferáz. Frekvencia zvýšenia hladín nekonjugovaného bilirubínu bola nižšia u pacientov, ktorí nedostávali ribavirín.

Pacienti po transplantácii pečene

Celkový bezpečnostný profil u pacientov infikovaných HCV po transplantácii pečene, ktorým bol podávaný dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a ribavirín (popri imunosupresívnych liekoch),

bol podobný ako u pacientov liečených dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom a ribavirínom v klinických skúšaníach fázy 3, hoci výskyt niektorých nežiaducich účinkov bol zvýšený. 10 pacientov (29,4 %) malo aspoň jednu hodnotu hemoglobínu po začiatku liečby nižšiu ako 10 g/dl. U 10 z 34 pacientov (29,4 %), bola upravená dávka ribavirínu v dôsledku zníženia hemoglobínu a u 2,9 % (1/34) bola liečba ribavirínom prerušená. Úprava dávkovania ribavirínu nemala vplyv na dosiahnutie SVR. U 5 pacientov bolo nutné podanie erytropoetínu; všetci títo pacienti začali užívať ribavirín v počiatočnej dávke 1000 – 1200 mg denne. Ani jeden pacient nedostal transfúziu krvi.

Pacienti so súbežnou infekciou HIV/HCV

Celkový bezpečnostný profil u pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou HIV-1 bol podobný ako u pacientov s monoinfekciou HCV. Prechodné zvýšenie celkového bilirubínu > 3 x ULN (väčšinou nepriame) sa vyskytlo u 17 (27,0 %) pacientov; 15 z týchto pacientov dostávalo atazanavir. U žiadneho z pacientov s hyperbilirubinémiou sa nevyskytlo súčasné zvýšenie hodnôt aminotransferáz.

Pacienti infikovaní GT1 s cirhózou alebo bez nej so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD)

Dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho boli hodnotené u 68 pacientov s infekciou genotypu 1 s cirhózou alebo bez nej, ktorí mali závažnú poruchu funkcie obličiek alebo ESRD (pozri časť 5.1). Celkový bezpečnostný profil u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako v predchádzajúcich štúdiách fázy 3 u pacientov bez závažnej poruchy funkcie obličiek, s výnimkou toho, že väčší podiel pacientov potreboval intervenciu v dôsledku zníženia sérového hemoglobínu súvisiaceho s ribavirínom. Priemerná hladina hemoglobínu na začiatku liečby bola 12,1 g/dl a priemerný pokles hemoglobínu na konci liečby u pacientov užívajúcich RBV bol 1,2 g/dl. U 39 z 50 pacientov, ktorí boli liečení ribavirínom, bolo nutné prerušiť podávanie ribavirínu a 11 z týchto pacientov bolo liečených aj erytropoetínom. Štyria pacienti mali hladinu hemoglobínu < 8 g/dl. Dvaja pacienti dostali transfúziu krvi. Nežiaduce účinky v podobe anémie neboli pozorované u 18 pacientov infikovaných GT1b, ktorí nedostávali ribavirín. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho bol hodnotený aj bez ribavirínu u 18 pacientov infikovaných GT1a a GT4; v týchto skupinách neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v podobe anémie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť dasabuviru u detí a dospelých vo veku do 18 rokov nebola zatiaľ stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia zdokumentovaná jednorazová dávka dasabuviru podaná zdravým dobrovoľníkom bola 2 g. Neboli pozorované žiadne nežiaduce reakcie alebo klinicky významné abnormálne laboratórne hodnoty v súvislosti so študovaným liekom. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný pre prípadné prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií alebo účinkov, a aby sa okamžite začalo s vhodnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie; priamo pôsobiace antivirotiká,
ATC kód: J05AP09

Mechanizmus účinku

Dasabuvir je nenukleozidový inhibítor HCV RNA-dependentnej RNA polymerázy kódovanej génom NS5B, ktorá je nevyhnutná pre replikáciu vírusového genómu.

Súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom spája tri priamo pôsobiace antivirotiká s odlišnými mechanizmami účinku a neprekrývajúcimi sa profilmi rezistencie, a tak zasahuje HCV vo viacerých štádiách životného cyklu vírusu. Farmakologické vlastnosti ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru sú uvedené v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Aktivita v bunkovej kultúre a biochemické štúdie

EC₅₀ dasabuviru proti genotypu kmeňov 1a-H77 respektíve 1b-Con1 v testoch zameraných na replikónové bunkové kultúry HCV mal hodnoty 7,7 respektíve 1,8 nM. Replikónová aktivita dasabuviru bola oslabená 12- až 13-násobne v prítomnosti 40 % ľudskej plazmy. Priemerná hodnota EC₅₀ dasabuviru proti replikónom obsahujúcim NS5B zo skupiny doteraz neliečených izolátov genotypu 1a respektíve 1b v teste zameranom na replikónové bunkové kultúry HCV bola 0,77 nM (rozsah 0,4 až 2,1 nM, n = 11) respektíve 0,46 nM (rozsah 0,2 až 2 nM, n = 10). V biochemickom teste dasabuvir inhiboval skupinu polymeráz genotypu 1a a 1b s priemernou hodnotou IC₅₀ 4,2 nM (rozsah 2,2 až 10,7 nM, n = 7).

Metabolit M1 dasabuviru mal hodnoty EC₅₀ 39 nM proti kmeňu genotypu 1a-H77 a 8 nM proti kmeňu genotypu 1b-Con1 v testoch zameraných na replikónové bunkové kultúry HCV a aktivita metabolitu M1 bola oslabená 3- až 4-krát v prítomnosti 40 % ľudskej plazmy. Dasabuvir znížil aktivitu v biochemických testoch proti polymerázam NS5B z genotypov HCV 2a, 2b, 3a a 4a (hodnoty IC₅₀ v rozmedzí od 900 nM do > 20 µM).

Rezistencia

V bunkovej kultúre

Mutácie NS5B, identifikované v bunkových kultúrach alebo počas klinických skúšaní fázy 2b a 3, ktoré vedú k rezistencii na dasabuvir boli fenotypicky charakterizované na zodpovedajúcich replikónoch genotypov 1a a 1b.

V prípade genotypu 1a mala substitúcia C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R a Y561H v NS5B HCV zníženú citlivosť na dasabuvir. V replikóne genotypu 1a aktivita dasabuviru bola znížená 21- až 32-násobne substitúciou M414T, S556G alebo Y561H; 152- až 261-násobne substitúciou A553T, G554S alebo S556R; a 1472- respektíve 975-násobne substitúciou C316Y respektíve substitúciou Y448H. G558R a D559G/N boli pozorované ako substitúcie, ktoré sa objavili počas liečby, ale aktivita dasabuviru proti týmto mutáciám nemohla byť vyhodnotená vzhľadom na nízku schopnosť replikácie. V prípade genotypu 1b substitúcie C316N, C316Y, M414T, Y448H a S556G v NS5B HCV viedli k zníženiu citlivosti na dasabuvir. Aktivita dasabuviru bola znížená 5-násobne substitúciou C316N a 11-násobne substitúciou S556G; 46-násobne substitúciou M414T alebo Y448H; a 1569-násobne substitúciou C316Y v replikóne genotypu 1b. Dasabuvir si zachoval plnú aktivitu proti replikónom obsahujúcim substitúcie S282T na nukleozidovom väzobnom mieste, M423T v mieste "lower thumb", a P495A/S, P496S alebo V499A v mieste "upper thumb".

Vplyv východiskových substitúcií/polymorfizmov HCV na odpoveď na liečbu

Súhrnná analýza pacientov s infekciou HCV genotypu 1 liečených dasabuvirom, ombitasvirom a paritaprevirom s ribavirínom alebo bez neho v klinických skúšaníach fázy 2b a 3 bola vykonaná s cieľom preskúmať vzťah medzi východiskovými substitúciami/polymorfizmami NS3/4A, NS5A alebo NS5B a výsledkom liečby v týchto odporúčaných režimoch.

Vo viac ako 500 východiskových vzorkách genotypu 1a v tejto analýze najčastejšie pozorovanými mutáciami spojenými s rezistenciou boli M28V (7,4 %) v NS5A a S556G (2,9 %) v NS5B. Q80K, aj keď je to veľmi rozšírený polymorfizmus u NS3 (41,2 % vzoriek), udeľuje minimálnu rezistenciu na paritaprevir. Mutácie spojené s rezistenciou na aminokyselinových pozíciách R155 a D168 v NS3 boli pozorované len zriedka (menej ako 1 %) vo východiskovom stave. Vo viac ako 200 východiskových vzorkách genotypu 1b boli v tejto analýze najčastejšie pozorovanými mutáciami spojenými s rezistenciou Y93H (7,5 %) v NS5A, C316N (17,0%) a S556G (15 %) v NS5B. Vzhľadom na nízku početnosť virologických zlyhaní, ktoré boli pozorované pri odporúčaných liečebných režimoch pre pacientov infikovaných HCV genotypu 1a a 1b, sa zdá, že prítomnosť východiskových mutácií má malý vplyv na pravdepodobnosť dosiahnutia SVR.

V klinických štúdiách

Z 2510 pacientov infikovaných infekciou HCV genotypu 1, ktorí boli v klinických štúdiách fázy 2b a 3 liečení pomocou režimov obsahujúcich dasabuvir, ombitasvir a paritaprevir s ribavirínom alebo bez neho (počas 8, 12, alebo 24 týždňov) prišlo dovedna u 74 pacientov (3 %) k virologickému zlyhaniu (najmä k relapsu po ukončení liečby). Mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, a ich prevalencia v týchto populáciách s virologickým zlyhaním, sú uvedené v tabuľke 5. U 67 pacientov infikovaných genotypom 1a boli mutácie NS3 pozorované u 50 pacientov, mutácie NS5A boli pozorované u 46 pacientov, mutácie NS5B boli pozorované u 37 pacientov a mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, boli pozorované u všetkých 3 cieľov liečby u 30 pacientov. U 7 pacientov infikovaných genotypom 1b mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, boli v NS3 pozorované u 4 pacientov, u NS5A u 2 pacientov a u NS3 aj NS5A u 1 pacienta. Ani jeden pacient infikovaný genotypom 1b nemal mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, u všetkých 3 cieľov liečby.

Tabuľka 5. Aminokyselinové substitúcie, ktoré sa objavili počas liečby, v súhrnnej analýze režimov dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s RBV a bez neho v klinických skúšaní fázy 2b a fázy 3 (N = 2510)

Cieľ	Emergentné aminokyselinové substitúcie ^a	Genotyp 1a N = 67 ^b % (n)	Genotyp 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^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 %	--

- Pozorované aspoň u 2 pacientov rovnakého podtypu.
- N = 66 pre cieľ NS5B.
- Substitúcie boli pozorované v kombinácii s ďalšími emergentnými substitúciami v NS3 na pozícií R155 alebo D168.
- Pozorované v kombinácii u pacientov infikovaných genotypom 1b.
- Pozorované v kombinácii u 6 % (4/67) pacientov.

Poznámka: Nasledujúce mutácie boli identifikované v bunkovej kultúre, ale neboli také, ktoré sa objavili počas liečby: NS3 mutácie A156T v genotype 1a, a R155Q a D168H v genotype 1b; NS5A mutácie Y93C/H v genotype 1a, a L31F/V alebo Y93H v kombinácii s L28M, L31F/V alebo P58S v genotype 1b; a NS5B mutácie Y448H v genotype 1a, a M414T a Y448H v genotype 1b.

Pretrvávajúce substitúcie spojených s rezistenciou

Pretrvávajúce aminokyselinových substitúcií spojených s rezistenciou voči dasabuviru, ombitasviru a paritapreviru v NS5B, NS5A respektíve NS3 bolo hodnotené u pacientov infikovaných genotypom 1a v skúšaní fázy 2b. Mutácie M414T, G554S, S556G, G558R alebo D559G/N v NS5B, ktoré sa objavili počas liečby dasabuvrirom, boli pozorované u 34 pacientov. Mutácie M28T, M28V alebo Q30R v NS5A, ktoré sa objavili počas liečby ombitasvirom, boli pozorované u 32 pacientov. Mutácie V36A/M, R155K alebo D168V, ktoré sa objavili počas liečby paritaprevirom, boli pozorované v NS3 u 47 pacientov.

NS3 mutácie V36A/M a R155K, a NS5B mutácie M414T a S556G zostali detegovateľné aj v týždni 48 po liečbe, zatiaľ čo NS3 mutácia D168V a všetky ostatné NS5B mutácie neboli v týždni 48 po liečbe pozorované. Všetky mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, v NS5A zostali detekovateľné aj v týždni 48 po liečbe. Vzhľadom na vysokú mieru SVR u genotypu 1b nebolo možné stanoviť trendy v pretrvávanií mutácií, ktoré sa objavili počas liečby, v tomto genotype.

Skutočnosť, že vírus obsahujúci substitúciu spojenú s rezistenciou, nebol detegovaný, neznamená, že rezistentný vírus už nie je prítomný v klinicky významných množstvách. Dlhodobý klinický vplyv vzniku alebo pretrvávania vírusu obsahujúceho substitúcie spojené s rezistenciou voči dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru na budúcu liečbu nie je známy.

Skrížená rezistencia

Skrížená rezistencia sa očakáva medzi inhibítormi NS5A, inhibítormi proteázy NS3/4A a nenukleozidovými inhibítormi NS5B podľa triedy. Nebol skúmaný vplyv predchádzajúcej liečby dasabuvírom, ombitasvírom alebo paritaprevírom na účinnosť iných inhibítorov NS5A, inhibítorov proteázy NS3/4A, alebo inhibítorov NS5B.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť dasabuvíru v kombinácii s ombitasvírom/paritaprevírom/ritonavírom s ribavirínom alebo bez neho bola hodnotená v ôsmich randomizovaných klinických skúšaníach fázy 3, vrátane dvoch štúdií výhradne u pacientov s kompenzovanou cirhózou (trieda A podľa Childa-Pugha), u viac ako 2360 pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1, ako je zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Globálne multicentrické skúšania fázy 3 zamerané na dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavirs ribavirínom alebo bez neho (RBV).

Skúšanie	Počet liečených pacientov	HCV genotyp (GT)	Súhrn usporiadania štúdie
Predtým neliečení, bez cirhózy			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (otvorené)	166	GT1b	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 týždňov)
Predtým liečení peginterferónom + ribavirínom, bez cirhózy			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL II (otvorené)	179	GT1b	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV
Predtým neliečení a liečení peginterferónom + ribavirínom, s kompenzovanou cirhózou			
TURQUOISE II (otvorené)	380	GT1	Rameno A: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 týždňov) Rameno B: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 týždňov)
TURQUOISE III (otvorené)	60	GT1b	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 týždňov)

Vo všetkých ôsmich skúšaníach bola dávka dasabuvíru 250 mg dvakrát denne a dávka ombitasvíru/paritaprevíru/ritonavíru 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí dostávali ribavirín, bola dávka ribavirínu 1000 mg jedenkrát denne v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 75 kg alebo 1200 mg jedenkrát denne v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou 75 kg a vyššou.

Trvalá virologická odpoveď (SVR) bola primárnym cieľovým ukazovateľom pre stanovenie vyliečenia z HCV v štúdiách fázy 3 a bola definovaná ako nekvantifikovateľná alebo nedetegovateľná HCV RNA 12 týždňov po ukončení liečby (SVR12). Dĺžka liečby bola pevne stanovená v každom skúšaní a nebola determinovaná hladinami HCV RNA u subjektov (algoritmus bez ohľadu na odpoveď). Hodnoty HCV RNA v plazme sa počas klinických skúšaní merali pomocou testu COBAS TaqMan® HCV (verzia 2.0), na použitie so systémom High Pure System (okrem GARNET, v ktorej sa použil COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0). Skúška systému High Pure mala dolný limit kvantifikácie (LLOQ) 25 IU na ml a skúška AmpliPrep mala dolný limit kvantifikácie 15 IU na ml.

Klinické skúšania u predtým neliečených dospelých

SAPPHIRE-I – genotyp 1, predtým neliečení pacienti, bez cirhózy

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované
 Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 631) mali medián veku 52 rokov (rozsah: 18 až 70 rokov); 54,5 % z nich boli muži; 5,4 % boli černosi; 15,2 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 79,1 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 15,4 % malo portálnu fibrózu (F2) a 8,7 % malo premostujúcu fibrózu (F3); 67,7 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 32,3 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

Tabuľka 7. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1 v štúdiu SAPPHIRE-I

Výsledok liečby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV počas 12 týždňov		
	n/N	%	95 % CI
Celková SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Výsledok pre pacientov bez SVR12			
VF ^a počas liečby	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Ostatné ^b	9/473	1,9	

- a. Potvrdené hodnoty HCV \geq 25 IU/ml po HCV RNA $<$ 25 IU/ml v priebehu liečby, potvrdený nárast o 1 log₁₀ IU/ml v HCV RNA z najnižšej úrovne alebo HCV RNA trvalo \geq 25 IU/ml pri liečbe trvajúcej aspoň 6 týždňov.
 b. Ostatné zahŕňa predčasné ukončenie liečby, ktoré nebolo z dôvodu virologického zlyhania a chýbajúcich hodnôt HCV RNA v termíne potvrdenia SVR12.

U žiadnych pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby a u jedného pacienta s infekciou HCV genotypu 1b sa vyskytol relaps.

PEARL-III – genotyp 1b, predtým neliečení pacienti, bez cirhózy

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, dvojito zaslepené, s kontrolovaným režimom
 Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu alebo s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 419) mali medián veku 50 rokov (rozsah: 19 až 70 rokov); 45,8 % z nich boli muži; 4,8 % boli černosi; 9,3 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 73,3 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 20,3 % malo portálnu fibrózu (F2) a 10,0 % malo premostujúcu fibrózu (F3).

Tabuľka 8. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1b v štúdiu PEARL III

Výsledok liečby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 týždňov					
	s RBV			bez RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
Celková SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Výsledok pre pacientov bez SVR12						
VF počas liečby	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Ostatné ^c	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotyp 1a, predtým neliečení pacienti, bez cirhózy

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, dvojito zaslepené, s kontrolovaným režimom
 Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu alebo s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 305) mali medián veku 54 rokov (rozsah: 19 až 70 rokov); 65,2 % z nich boli muži; 11,8 % boli černosi; 20,7 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 86,6 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 18,4 % malo portálnu fibrózu (F2) a 17,7 % malo premošujúcu fibrózu (F3).

Tabuľka 9. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1a v štúdiu PEARL IV

Výsledok liečby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 týždňov					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
Celková SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Výsledok pre pacientov bez SVR12						
VF počas liečby	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Ostatné	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – genotyp 1b, predtým neliečení bez cirhózy.

Dizajn: otvorené, jednoramenné, globálne multicentrické
 Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 8 týždňov

Priemerný vek liečených pacientov (N = 166) bol 53 rokov (rozmedzie: 22 až 82); 56,6 % boli ženy; 3,0 % boli Ázijci; 0,6 % boli černosi; 7,2 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 6 000 000 IU na ml; 9 % malo pokročilú fibrózu (F3) a 98,2 % malo infekciu HCV genotypu 1b (jeden pacient mal infekciu genotypu 1a, jeden 1d a jeden 6).

Tabuľka 10. SVR12 u predtým neliečených pacientov s infekciou genotypu 1b bez cirhózy

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

a. Vypočítané pomocou normálnej aproximácie k binomiálnej distribúcii

b. 1 pacient prerušil liečbu z dôvodu jej nedodržania

c. Recidíva (potvrdené HCV RNA \geq 15 IU/ml po liečbe pred alebo počas okna SVR12 medzi pacientmi s HCV RNA < 15 IU/ml pri poslednom pozorovaní s najmenej 51 dňami liečby) u 2/15 pacientov.

Klinické skúšania u dospelých v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom

SAPPHIRE-II – genotyp 1, predtým liečení pegIFN + RBV, bez cirhózy

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, dvojito zaslepené, kontrolované placebom

Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 394) mali medián veku 54 rokov (rozsah: 19 až 71 rokov); 49,0 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 21,8 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV a 29,2 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 57,6 % z nich boli muži; 8,1 % boli černosi; 20,6 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 87,1 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 17,8 % malo portálnu fibrózu (F2) a 14, 5% malo premostujúcu fibrózu (F3); 58,4 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 41,4 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

Tabuľka 11. SVR12 u pacientov v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom infikovaných genotypom 1 v štúdiu SAPPHIRE-II

Výsledok liečby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV počas 12 týždňov		
	n/N	%	95 % CI
Celková SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV genotyp 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV genotyp 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Výsledok pre pacientov bez SVR12			
VF počas liečby	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Ostatné	4/297	1,3	

U žiadnych pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby a u dvoch pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa vyskytla recidíva.

PEARL-II – genotyp 1b, predtým liečení pegIFN + RBV, bez cirhózy

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, otvorené, s kontrolovaným režimom
 Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu alebo s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 179) mali medián veku 57 rokov (rozsah: 26 až 70 rokov); 35,2 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 28,5 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV a 36,3 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 54,2 % z nich boli muži; 3,9 % boli černoši; 12,8 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 87,7 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 17,9 % malo portálnu fibrózu (F2) a 14,0 % malo premostujúcu fibrózu (F3).

Tabuľka 12. SVR12 u pacientov v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom infikovaných genotypom 1b v štúdií PEARL-II

Výsledok liečby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 týždňov					
	s RBV			bez RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
Celková SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Výsledok pre pacientov bez SVR12						
VF počas liečby	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Ostatné	2/88	2,3		0/91	0	

Klinické skúšanie u pacientov s kompenzovanou cirhózou

TURQUOISE-II – pacienti, predtým neliečení alebo predtým liečení pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, otvorené
 Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 alebo 24 týždňov

Liečení pacienti (N = 380) mali medián veku 58 rokov (rozsah: 21 až 71 rokov); 42,1 % boli predtým neliečení pacienti, 36,1 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 8,2 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV, 13,7 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 70,3 % z nich boli muži; 3,2 % boli černoši; 14,7 % malo počet krvných doštičiek nižší ako $90 \times 10^9/l$; 49,7 % malo hodnotu albumínu nižšiu ako 40 g/l; 86,1% malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 24,7 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 68,7 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 31,3 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

Tabuľka 13. SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1 s kompenzovanou cirhózou, ktorí boli buď predtým neliečení, alebo boli predtým liečení pegIFN/RBV.

Výsledok liečby	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a RBV					
	12 týždňov			24 týždňov		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Celková SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV genotyp 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Predtým neliečení	59/64	92,2		53/56	94,6	
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotyp 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Predtým neliečení	22/22	100		18/18	100	
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Výsledok pre pacientov bez SVR12						
VF počas liečby	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Ostatné	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5 % intervaly spoľahlivosti sú používané pre primárne cieľové ukazovatele účinnosti (celková miera SVR12); 95 % intervaly spoľahlivosti sú používané pre dodatočné cieľové ukazovatele účinnosti (hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných HCV genotypu 1a a 1b).

Výskyt recidívy u pacientov s infekciou spôsobenou genotypom 1a s cirhózou pečene podľa východiskových laboratórnych hodnôt je uvedený v tabuľke 14.

Tabuľka 14. TURQUOISE-II: Výskyt relapsov u pacientov s infekciou spôsobenou genotypom 1a s kompenzovanou cirkózou podľa východiskových laboratórnych hodnôt

	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV 12-týždňové rameno	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV 24-týždňové rameno
Počet respondérov na konci liečby	135	113
AFP* < 20 ng, krvné doštičky $\geq 90 \times 10^9/l$, A albumín ≥ 35 g/l pred liečbou		
Áno (pre všetky tri parametre uvedené vyššie)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nie (pre niektorý z vyššie uvedených parametrov)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP = alfa-fetoproteín v sére		

U pacientov so všetkými tromi priaznivými východiskovými laboratórnymi hodnotami (AFP < 20 ng/ml, krvné doštičky $\geq 90 \times 10^9/l$ a albumín ≥ 35 g/l) bol výskyt relapsov podobný u pacientov liečených počas 12 alebo 24 týždňov.

TURQUOISE-III: pacienti, predtým neliečení alebo predtým liečení pegIFN + RBV s kompenzovanou cirkózou

Dizajn: globálne multicentrické, otvorené
 Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu počas 12 týždňov

60 pacientov bolo randomizovaných a liečených a 60/60 (100 %) dosiahlo SVR12. Hlavné charakteristiky sú uvedené nižšie.

Tabuľka 15. Hlavné demografické údaje v štúdiu TURQUOISE-III.

Charakteristika	N = 60
Vek, priemer (rozpätie) roky	60,5 (26 - 78)
Mužské pohlavie, n (%)	37 (61)
Predchádzajúca liečba HCV:	
Predtým neliečení, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Východiskový albumín, priemer g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Východiskový počet trombocytov, priemer (x $10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Súhrnné analýzy klinických skúšaní

Trvanie odpovede

Celkovo 660 pacientov v klinických skúšaníach fázy 2 a 3 malo výsledky HCV RNA tak v časovom bode SVR12, ako aj SVR24. Medzi týmito pacientmi bola pozitívna prediktívna hodnota SVR12 na SVR24 99,8 %.

Súhrnná analýza účinnosti

V klinických skúšaníach fázy 3 dostávalo 1075 pacientov (vrátane 181 pacientov s kompenzovanou cirhózou) odporúčaný režim (pozri časť 4.2). Tabuľka 16 ukazuje hodnoty SVR pre týchto pacientov.

Spomedzi pacientov, ktorí dostávali odporúčaný režim, celkovo 97 % dosiahlo SVR (medzi ktorými dosiahlo 181 pacientov s kompenzovanou cirhózou 97 % SVR), zatiaľ čo u 0,5 % došlo k virologickému prielomu a u 1,2 % pacientov došlo k relapsu po ukončení liečby.

Tabuľka 16. Hodnoty SVR12 pre odporúčané liečebné režimy podľa populácií pacientov

Dĺžka liečby	HCV genotyp 1b dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV genotyp 1a dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV	
	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou
	12 týždňov	12 týždňov	12 týždňov	24 týždňov
Predtým neliečení	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Predtým liečení pegIFN/RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
V minulosti relaps	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
V minulosti čiastočná odpoveď	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
V minulosti nulová odpoveď	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Ostatné zlyhania PegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
SPOLU	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

⁺Ostatné typy zlyhania PegIFN/RBV zahŕňajú menej dobre zdokumentovanú nulovú odpoveď, recidívu/prielom alebo iné zlyhanie PegIFN.

Vplyv úpravy dávky ribavirínu na pravdepodobnosť dosiahnutia SVR

V klinických skúšaníach fázy 3 u 91,5 % pacientov nebolo v priebehu liečby potrebné vykonať úpravu dávky ribavirínu. U 8,5 % pacientov, u ktorých boli počas liečby vykonané úpravy dávkovania ribavirínu, bola miera SVR (98,5 %) porovnateľná s pacientmi, u ktorých boli udržiavané počiatočné dávky ribavirínu počas celej liečby.

TURQUOISE-I: pacienti predtým neliečení alebo predtým liečení pegIFN + RBV so súbežnou HCV GT1 alebo GT4/HIV-1 infekciou, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, otvorené
 Liečba: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez nej spolu s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti alebo bez neho počas 12 alebo 24 týždňov

Odporúčania týkajúce sa dávkovania pre pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou vírusom HIV-1, pozri časť 4.2. Pacienti boli na stabilnom režime antiretrovírusovej terapie HIV-1 (ART), ktorý zahŕňal atazanavir, raltegravir, dolutegravir (iba časť 2) alebo darunavir (iba časť 1b a časť 2 GT4), posilnený ritonavírom pri súbežnom podávaní tzv. „backbone“ tenofoviru plus emtricitabín alebo lamivudín. Časť 1 štúdie tvorila pilotná kohorta fázy 2 pozostávajúca z 2 častí, časť 1a (63 pacientov) a časť 1b (22 pacientov). Časť 2 tvorila kohorta fázy 3 pozostávajúca z 233 pacientov.

V časti 1a boli všetci pacienti liečení dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov. Liečení pacienti (N = 63) mali medián veku 51 rokov (rozsah: 31 až 69); 24 % boli černoši; 19 % malo kompenzovanú cirhózu; 67 % pacientov bolo predtým neliečených u 33 % zlyhala predchádzajúca liečba pomocou pegIFN/RBV; 89 % malo infekciu HCV genotypu 1a.

V časti 1b boli všetci pacienti liečení dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s ribavirínom počas 12 týždňov. Liečení pacienti (N = 22) mali medián veku 54 rokov (rozsah: 34 až

68); 41 % boli černosi; 14 % malo kompenzovanú cirhózu; u 86 % sa HCV predtým neliečila; u 14 % zlyhala predchádzajúca liečba pegIFN/RBV; 68 % malo infekciu HCV genotypu 1a.

V časti 2 pacienti s HCV GT1 boli liečení dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s ribavirínom alebo bez neho počas 12 alebo 24 týždňov. Pacienti s HCV GT4 boli liečení ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov. Liečení pacienti (N = 233) mali medián veku 49 rokov (rozsah: 26 až 69); 10 % boli černosi; 12 % malo kompenzovanú cirhózu; 66 % bolo predtým neliečených; u 32 % zlyhala predchádzajúca liečba s pegIFN/RBV; u 2 % zlyhala predchádzajúca liečba sofosbuvírom.

V tabuľke 17 je znázornená primárna analýza účinnosti zameraná na SVR12 vykonaná u pacientov s koinfekciou HCV GT1/HIV-1, ktorí dostávali odporúčaný režim v časti 2 štúdie TURQUOISE-I.

Tabuľka 17. Primárne hodnotenie SVR12 pre časť 2, pacienti s koinfekciou HCV GT1/HIV-1 v štúdiu TURQUOISE-I

Cieľový ukazovateľ	dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho počas 12 alebo 24 týždňov N = 200 ^a
SVR12, n/N (%) [95 % CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Výsledok u pacientov, ktorí nedosiahli SVR12	
Virologické zlyhanie počas liečby	1
Relaps po liečbe	1
Iné ^b	4

a. Zahŕňa všetkých pacientov s HCV GT1 v časti 2 s výnimkou pacientov z ramena G, ktorí nedostali odporúčaný režim.

b. Zahŕňa pacientov, ktorí prerušili v dôsledku nežiaducej udalosti, boli stratení zo sledovania alebo odstúpili, a pacientov s reinfekciou.

Analýzy účinnosti vykonané v iných častiach štúdie preukázali podobne vysoké hodnoty SVR12. V časti 1a dosiahlo SVR12 29/31 (93,5 %) pacientov v 12-týždňovom ramene (95 % CI: 79,3 % – 98,2 %) a 29/32 (90,6 %) pacientov v 24-týždňovom ramene (95 % CI: 75,8 % – 96,8 %). Vyskytol sa 1 relaps v 12-týždňovom ramene a 1 virologické zlyhanie v 24-týždňovom ramene. V časti 1b dosiahlo SVR12 22/22 (100 %) pacientov (95 % CI: 85,1 %; 100 %). V časti 2 dosiahlo SVR12 27/28 (96,4 %) pacientov s koinfekciou HCV GT4/HIV-1 (95 % CI: 82,3 %; 99,4 %) bez virologických zlyhaní.

Hodnoty SVR12 u pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou HIV-1 boli teda konzistentné s hodnotami SVR12 zistenými v rámci klinických skúšaní fázy 3 zameraných na pacientov s monoinfekciou HCV.

CORAL-I: pacienti predtým neliečení alebo predtým liečení pegIFN + RBV, infikovaní GT1 alebo GT4, najmenej 3 mesiace po transplantácii pečene alebo 12 mesiacov po transplantácii obličiek

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, otvorené

Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 alebo 24 týždňov s ribavirínom alebo bez neho (dávku stanovil skúšajúci) na liečbu pacientov infikovaných GT1 a GT4

Pacienti s transplantáciou pečene, bez cirhózy a infekcie GT1 dostávali dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 – 24 týždňov s RBV a bez RBV. Pacienti s transplantáciou pečene s cirhózou dostávali dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV (GT1a počas 24 týždňov [n = 4], GT1b počas 12 týždňov [n = 2]). Pacienti s transplantáciou obličiek a bez cirhózy dostávali 12 týždňov (s RBV pre GT1a [n = 9], bez RBV pre GT1b [n = 3]). Pacienti s transplantáciou pečene a infekciou GT4 dostávali ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV (bez cirhózy 12 týždňov

[n = 2] a s cirhózou 24 týždňov [n = 1]. Dávka ribavirínu bola ponechaná na rozhodnutí skúšajúceho, pričom väčšina pacientov dostávala 600 až 800 mg ako úvodnú dávku a väčšina pacientov dostávala 600 až 800 mg na deň aj na konci liečby.

Celkovo bolo liečených 129 pacientov, 84 s infekciou GT1a, 41 s GT1b, 1 s iným GT1, 3 s GT4. Celkovo malo 61 % fibrózu v štádiu F0 – F1, 26 % F2, 9 % F3 a 4 % F4. 61 % malo predchádzajúcu skúsenosť s liečbou HCV pred transplantáciou. Z imunosupresívnych liekov užívala väčšina pacientov takrolimus (81 %) a ostatní užívali cyklosporín.

Zo všetkých pacientov s GT1, ktorí boli po transplantácii pečene, dosiahlo 111/114 (97,4 %) SVR12; 2 mali relaps po liečbe a 1 prielom počas liečby. Spomedzi pacientov s GT1, ktorí boli po transplantácii obličiek, 9/12 (75 %) dosiahli SVR12; nedošlo však k žiadnym virologickým zlyhaniám. Všetci 3 (100 %) pacienti s infekciou GT4, ktorí boli po transplantácii pečene, dosiahli SVR12.

Klinické skúšanie u pacientov, ktorí dostávali dlhodobú opioidnú substitučnú terapiu

V multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 2 s jedným ramenom 38 predtým neliečených pacientov alebo liečených PegIFN/RBV bez cirhózy s infekciou genotypom 1, ktorí boli na stabilných dávkach metadónu (N = 19) alebo buprenorfínu s naloxónom alebo bez neho (N = 19) dostávalo počas 12 týždňov dasabuvir v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom a ribavirínom. Liečení pacienti mali medián veku 51 rokov (rozsah: 26 až 64); 65,8 % boli muži a 5,3 % boli černosi. Väčšina pacientov (86,8 %) malo východiskovú hladinu HCV RNA najmenej 800 000 IU/ml a väčšina pacientov (84,2 %) malo infekciu genotypom 1a; 15,8 % malo portálnu fibrózu (F2) a 5,3 % malo premošťujúcu fibrózu (F3) a 94,7 % bolo doteraz neliečených na HCV.

Celkovo 37 (97,4 %) z 38 pacientov dosiahlo SVR12. Ani u jedného pacienta sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby alebo relaps.

RUBY-I; predtým neliečení pacienti alebo pacienti predtým liečení pegIFN + RBV s cirhózou alebo bez nej, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD)

Dizajn: multicentrické, otvorené
Liečba: dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV alebo bez RBV počas 12 alebo 24 týždňov

Ťažká porucha funkcie obličiek alebo ESRD zahŕňa 4. štádium chronického ochorenia obličiek definované ako eGFR < 30 – 15 ml/min/1,73 m² alebo 5. štádium chronického ochorenia obličiek definované ako eGFR < 15 ml/min/1,73 m² alebo vyžadujúce hemodialýzu. Liečení pacienti (N = 68) mali priemerný vek 58 rokov (rozsah: 32 – 77 rokov); 83,8 % boli muži; 58,8 % boli černosi; 73,5 % pacientov bolo infikovaných HCV GT1a; 75,0 % malo 5. štádium chronického ochorenia obličiek a 69,1 % bolo na hemodialýze.

Šesťdesiatštyri zo 68 (94,1 %) pacientov dosiahlo SVR12. U jedného pacienta došlo k relapsu v 4. týždni po absolvovaní liečby, 2 pacienti predčasne ukončili liečbu skúšaným liekom a u 1 pacienta chýbali údaje o SVR12.

Pozri aj časť 4.8 s diskusiou o bezpečnostných informáciách pre RUBY-I.

V ďalšej otvorenej štúdií fázy 3b, ktorá hodnotila 12 týždňov liečby ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s dasabuvirom alebo bez neho a bez RBV u pacientov infikovaných GT1a a GT4 bez cirhózy, bez predchádzajúcej liečby, vo 4. alebo 5. štádiu (Ruby II) chronického ochorenia obličiek, bola SVR12 94,4 % (17/18), pričom u žiadneho pacienta nedošlo k virologickému zlyhaniu počas liečby alebo k relapsu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre dasabuvir a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v jednej alebo viacerých podskupinách detí a dospelých v liečbe chronickej hepatitídy C (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2.).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti dasabuviru v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom boli hodnotené u zdravých dospelých jedincov a pacientov s chronickou hepatitídou C. Tabuľka 18 ukazuje priemernú hodnotu C_{max} a AUC dasabuviru 250 mg dvakrát denne s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne po opakovaných dávkach užívaných s jedlom u zdravých dobrovoľníkov.

Tabuľka 18. Geometrický priemer C_{max} , AUC opakovaných dávok dasabuviru 250 mg dvakrát denne a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne s jedlom u zdravých dobrovoľníkov

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

Absorpcia

Dasabuvir bol absorbovaný po perorálnom podaní s priemernou hodnotou T_{max} približne 4 až 5 hodín. Expozície dasabuviru sa zvýšili proporcionálne s dávkou a akumulácia je minimálna. Ustálený farmakokinetický stav pre dasabuvir pri podávaní s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom je dosiahnutý po približne 12 dňoch podávania.

Vplyv potravy

Dasabuvir má byť podávaný s jedlom. Všetky klinické skúšania zamerané na dasabuvir boli vykonané po podaní s jedlom.

Jedlo zvýšilo expoziciu (AUC) dasabuviru až o 30 % v porovnaní s užitím nalačno. Zvýšenie expoziécie bolo podobné bez ohľadu na druh jedla (napríklad s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stredným obsahom tuku) alebo kalorickú hodnotu (približne 600 kcal v porovnaní s približne 1000 kcal). Na dosiahnutie maximálnej absorpcie je potrebné dasabuvir užívať s jedlom, a to bez ohľadu na obsah tuku a kalórií.

Distribúcia

Dasabuvir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Väzba na plazmatické bielkoviny nie je významne zmenená u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Pomer koncentrácie v krvi a v plazme u človeka sa pohyboval v rozmedzí 0,5 až 0,7, čo ukazuje, že dasabuvir bol prednostne distribuovaný v plazmatickej zložke krvi. Dasabuvir sa viac ako na 99,5 % a hlavný metabolit dasabuviru M1 viac ako na 94,5 % viazal na proteíny ľudskej plazmy v koncentračnom rozsahu 0,05 až 5 μ g/ml. V rovnovážnom stave je pomer expozičii M1 k dasabuviru približne 0,6. Ak sa berie do úvahy väzba na bielkoviny a pôsobenie M1 proti HCV genotypu 1 *in vitro*, jeho príspevok k účinnosti by mal byť podobný príspevku dasabuviru. Okrem toho M1 je substrátom transportérov pečeneového vychytávania skupiny OATP a OCT, a tým pádom koncentrácia v hepatocytoch a teda aj príspevok k účinnosti môže byť vyšší ako u dasabuviru.

Biotransformácia

Dasabuvir je prevažne metabolizovaný cytochrómom CYP2C8 a v menšom rozsahu CYP3A. Po dávke 400 mg 14 C-dasabuviru u ľudí bol nezmenený dasabuvir hlavnou zložkou (približne 60 %) rádioaktivity súvisiacej s liečivom v plazme. V plazme bolo identifikovaných sedem metabolitov. Najviac zastúpeným metabolitom v plazme bol M1, ktorý predstavoval 21 % rádioaktivity súvisiacej

s liečivom (AUC) v obehu po podaní jednorazovej dávky; tvorí sa oxidatívnym metabolizmom sprostredkovaným najmä CYP2C8.

Eliminácia

Po podaní dávky dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevir/ritonavrirom bol priemerný plazmatický polčas dasabuviru približne 6 hodín. Po podaní dávky 400 mg ¹⁴C-dasabuviru bolo približne 94 % rádioaktivity detekovanej v stolici s obmedzeným množstvom rádioaktivity (približne 2 %) v moči. Nezmenený dasabuvir predstavoval 26,2 % a M1 31,5 % z celkovej dávky v stolici. M1 je eliminovaný predovšetkým biliárnou exkréciou, s príspevom glukuronidácie sprostredkovanej UGT a v malej miere oxidatívnym metabolizmom.

Dasabuvir neinhibuje organický aniónový transportér (OAT1) *in vivo* a neočakáva sa, že inhibuje organické kationové transportéry (OCT2), organické aniónové transportéry (OAT3) alebo multiliekové a toxíny vylučujúce proteíny (MATE1 a MATE2K) v klinicky významných koncentráciách; preto dasabuvir neovplyvňuje lieky, transportované týmito proteínmi.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Z populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 vyplýva, že vek vyšší alebo nižší o 10 rokov od veku 54 rokov (čo bol medián veku v štúdiách fázy 3) by mal za následok zmeny v expozíciách dasabuviru < 10 %. K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje pre pacientov > 75 rokov.

Pohlavie alebo telesná hmotnosť

Z populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 vyplýva, že u pacientov ženského pohlavia boli o 14 až 30 % vyššie expozície dasabuviru ako u pacientov mužského pohlavia. Zmena telesnej hmotnosti o 10 kg od hodnoty 76 kg (medián telesnej hmotnosti v štúdiách fázy 3) mala za následok zmeny v expozíciách dasabuviru < 10 %.

Rasa alebo etnický pôvod

Z populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 vyplýva, že u ázijských pacientov boli o 29 až 39 % vyššie expozície dasabuviru ako u pacientov neázijského pôvodu.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg a ritonavir 100 mg s dasabuvirom 400 mg boli hodnotené u pacientov s miernou (klírens kreatinínu: 60 až 89 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu: 30 až 59 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu: 15 až 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek boli priemerné hodnoty AUC o 21 % vyššie, o 37 % vyššie a o 50 % vyššie v uvedenom poradí. Hodnoty AUC metabolitu M1 dasabuviru boli o 6 % nižšie, o 10 % nižšie a o 13 % nižšie v uvedenom poradí.

Zmeny v expozíciách dasabuviru u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú považované za klinicky významné. Obmedzené údaje u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu nenaznačujú žiadne klinicky významné zmeny v expozícii u tejto skupiny pacientov. U pacientov s miernou, strednou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek na dialýze nie je potrebná úprava dávky dasabuviru (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie dasabuviru 400 mg s ombitasvirom 25 mg, paritaprevirom 200 mg a ritonavrirom 100 mg boli hodnotené u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene boli hodnoty AUC o 17 % vyššie, o 16 % nižšie a o 325 % vyššie v uvedenom poradí. Hodnoty AUC metabolitu M1 dasabuviru boli nezmenené, o 17 % nižšie a o 77 % vyššie v uvedenom poradí. Väzba na plazmatické bielkoviny u dasabuviru a jeho metabolitu M1 nebola významne odlišná u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s bežnými kontrolnými jedincami (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom u pediatrických pacientov sa neskúmali (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dasabuvir nebol genotoxický v sérii testov *in vitro* a *in vivo* vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi a v mikronukleových testoch *in vivo* na potkanoch.

Dasabuvir nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdií na transgénnych myšiach až do najvyššej testovanej dávky (2 g/kg/deň), čo predstavovalo expozície dasabuviru (AUC) približne 19-násobne vyššie ako u ľudí pri odporúčanej dávke 500 mg (250 mg dvakrát denne).

Podobne dasabuvir nebol karcinogénny v 2-ročnej štúdií na potkanoch až do najvyššej testovanej dávky (800 mg/kg/deň), čo predstavovalo expozície ombitasviru približne 19-násobne vyššie ako u ľudí pri dávke 500 mg.

Dasabuvir nemal žiaden vplyv na životaschopnosť embryí a plodov alebo na plodnosť hlodavcov a nebol teratogénny u dvoch druhov. Neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky na správanie, reprodukciu alebo vývoj potomkov. Najvyššie expozície dasabuviru dosiahnuté pri testovaných dávkach sa rovnajú 16- až 24-násobku (u potkanov) alebo 6-násobku (u králikov) expozície u človeka pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke.

Dasabuvir bol prevažujúcou zložkou pozorovanou v mlieku dojčiacich samíc potkanov, a to bez vplyvu na dojčené mláďatá. Eliminačný polčas v mlieku potkanov bol o niečo kratší než v plazme, AUC bola asi 2-násobná v porovnaní s AUC v plazme. Vzhľadom na to, že dasabuvir je substrátom BCRP, distribúcia do mlieka sa môže meniť, ak je tento transportér inhibovaný alebo indukovaný súbežným podávaním iných liekov. Materiál odvodený z dasabuviru sa minimálne prenášal cez placentu u gravidných samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E 460(i))
Monohydrát laktózy
Kopovidón
Sodná soľ kroskarmelózy
Koloidný oxid kremičitý (E 551)
Stearát horečnatý (E 470b)

Filmotvorný obal

Poly (vinylalkohol) (E 1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (3350)

Mastenec (E 553b)
Žltý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Exviera filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch vyrobených z PVC/PE/PCTFE blistrové balenie s hliníkovou fóliou.

Veľkosť balenia 56 tabliet (škatuľka s multibalením obsahujúca 4 vnútorné škatuľky po 14 tabliet).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/983/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. január 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. september 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
NEMECKO

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby bolo možné vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu, výskyt ktorého sa spája s použitím dasabuviru, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky prospektívnej štúdie o bezpečnosti s použitím dát odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov, podľa schváleného protokolu. Záverečná správa štúdie musí byť podaná do:	3. štvrtrok 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka s multibalením obsahujúca 56 (4 balenia po 14) filmom obalených tabliet - vrátane "blue boxu"

1. NÁZOV LIEKU

Exviera 250 mg filmom obalené tablety
dasabuvir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (vo forme monohydrátu sodnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje aj laktózu. Ďalšie informácie, pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 56 (4 balenia po 14) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie

Užite **jednu** tabletu ráno.

Užite **jednu** tabletu večer.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/983/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

exviera

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vnútoraná škatuľka multibalenia obsahujúca 14 filmom obalených tabliet – bez “blue boxu“

1. NÁZOV LIEKU

Exviera 250 mg filmom obalené tablety
dasabuvir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (vo forme monohydrátu sodnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
Súčasť spoločného balenia (multibalenia), nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorné použitie

Užite **jednu** tabletu ráno.

Užite **jednu** tabletu večer.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/983/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

exviera

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTROCH

Blistrová fólia

1. NÁZOV LIEKU

Exviera 250 mg tablety
dasabuvir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Exviera 250 mg filmom obalené tablety dasabuvir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete pomôcť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Exviera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Exvieru
3. Ako užívať Exvieru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Exvieru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Exviera a na čo sa používa

Exviera obsahuje liečivo dasabuvir. Exviera je protivírusový liek používaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou (dlhodobou) hepatítidou C (infekčné ochorenie, ktoré postihuje pečeň, spôsobené vírusom hepatitídy C).

Exviera pôsobí tak, že zastavuje množenie vírusu hepatitídy C a infikovanie nových buniek, a tým v priebehu času odstráni vírus z krvi.

Tablety Exvieru neúčinkujú samy osebe. Vždy sa užívajú s inými protivírusovými liekmi, obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Niektorí pacienti môžu užívať aj protivírusový liek nazvaný ribavirín. Váš lekár sa porozpráva s vami o tom, ktorý z týchto liekov máte užívať s Exvierou.

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre ostatné protivírusové lieky, ktoré užívate spolu s Exvierou. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vášho lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Exvieru

Neužívajte Exvieru

- ak ste alergický na dasabuvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte stredne ťažké až ťažké ochorenie pečene iné ako hepatitída C;
- ak užívate niektorý z liekov uvedených v nasledujúcej tabuľke. Je to preto, lebo sa môžu objaviť závažné alebo život ohrozujúce účinky, ak sa Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir užívajú

s týmito liekmi. Tieto lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkujú tieto iné lieky.

Lieky, ktoré nesmiete užívať s Exvierou	
Liek alebo liečivo	Účel lieku
karbamazepín, fenytoín, fenobarbital	na liečbu epilepsie
efavirenz, etravirín, nevirapín	na liečbu infekcie HIV
apalutamid, enzalutamid	na liečbu karcinómu prostaty
lieky obsahujúce etinylestradiol, ktorý obsahuje väčšina antikoncepčných tabletiiek a antikoncepčné vaginálne krúžky	na antikoncepciu
gemfibrozil	na zníženie hladiny cholesterolu a ďalších tukov v krvi
mitotán	na niektoré zhubné nádory nadobličiek
rifampicín	na liečbu bakteriálnych infekcií
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	rastlinný liek na úzkosť a miernu depresiu, tento liek je dostupný bez lekárskeho predpisu

Neužívajte Exvieru, ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru.

Upozornenia a opatrenia

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru, ak:

- máte ochorenie pečene iné ako hepatitída C;
- máte v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom hepatitídy typu B, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať;
- máte cukrovku. Po začatí liečby Exvierou bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vaše súčasné lieky na cukrovku. U niektorých pacientov s cukrovkou sa po začatí liečby liekmi ako je Exviera, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

Ak sa u vás počas užívania Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru vyskytnú nasledujúce príznaky, informujte o tom lekára, pretože môže ísť o prejavy zhoršenia ochorenia pečene:

- je vám zle (cítite nevoľnosť), zvraciate alebo stratíte chuť do jedla;
- všimnete si zožltnutie pokožky alebo očí;
- máte moč tmavší ako obvykle;
- zmätenosť;
- všimnete si opuch v oblasti žalúdka.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo v tom nemáte istotu), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru.

Ak ste niekedy mali depresiu alebo psychiatrické ochorenie, informujte o tom svojho lekára.

U niektorých pacientov užívajúcich tento liek, najmä u pacientov, ktorí mali niekedy depresiu alebo psychiatrické ochorenie, alebo u pacientov užívajúcich tento liek súčasne s ribavirínom, bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania. Vy alebo váš opatrovateľ by ste mali okamžite informovať vášho lekára o akýchkoľvek zmenách správania alebo nálad a o akýchkoľvek samovražedných myšlienkach, ktoré by ste mohli mať.

Krvné testy

Váš lekár vám urobí vyšetrenie krvi pred začatím liečby Exvierou, počas nej a po jej ukončení. Je to preto, aby váš lekár mohol:

- rozhodnúť, aké ďalšie lieky máte užívať s Exvierou a ako dlho;
- overiť si, či bola vaša liečba účinná a či ste bez vírusu hepatitídy C;

- skontrolovať vedľajšie účinky Exvieru alebo iných protivírusových liekov, ktoré vám lekár predpísal na užívanie spolu s Exvierou (napríklad “ombitasvir/paritaprevir/ritonavir“ a “ribavirín“).

Deti a dospelávajúci

Nedávajte Exvieru deťom a dospelávajúcim do 18 rokov veku. Použitie Exvieru u detí a dospelávajúcich nebolo zatiaľ predmetom štúdií.

Iné lieky a Exviera

Prosím, informujte svojho lekára alebo lekárnika o všetkých liekoch, ktoré užívate, ktoré ste nedávno užívali alebo ktoré by ste mohli užívať.

Existujú určité lieky, ktoré **nesmiete užívať** s Exvierou – pozri predchádzajúcu tabuľku “Lieky, ktoré nesmiete užívať s Exvierou“.

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru, ak užívate niektorý z liekov v nižšie uvedenej tabuľke. Možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie týchto liekov. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru, aj v prípade, ak používate hormonálnu antikoncepciu. Pozrite nižšie časť, týkajúcu sa hormonálnej antikoncepcie.

Lieky, o ktorých musíte informovať svojho lekára predtým, ako začnete užívať Exvieru	
Liek alebo liečivo	Účel lieku
alprazolam, diazepam	na liečbu úzkosti, záchvatov paniky a problémov so spaním
cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus	na potlačenie imunitného systému
cyklobenzaprín, karisoprodol	na liečbu svalových kŕčov
dabigatrán	na riedenie krvi
deferasirox	na zníženie hladiny železa v krvi
digoxín, amlodipín	na srdcové problémy alebo proti vysokému krvnému tlaku
furosemid	na liečbu nadmerného hromadenia tekutiny v tele
hydrokodón	na liečbu bolesti
imatinib	na liečbu niektorých druhov rakoviny krvi
levotyroxín	na liečbu ochorenia štítnej žľazy
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirín	na liečbu infekcie HIV
omeprazol, lansoprazol, ezomeprazol	na žalúdočné vredy a iné žalúdočné problémy
rosuvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín	na zníženie cholesterolu v krvi
s-mefenytóin	na liečbu epilepsie
teriflunomid	na liečbu sklerózy multiplex
sulfasalazín	na liečbu zápalového ochorenia čriev alebo na liečbu reumatoidnej artritídy
warfarín a iné podobné lieky nazývané antagonisty vitamínu K*	na riedenie krvi

*Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu vašich krvných testov, aby skontroloval, ako dobre sa vaša krv zráža.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo v tom nemáte istotu), poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru.

Tehotenstvo a antikoncepcia

Účinky Exviery počas tehotenstva nie sú známe. Exviera sa nemá používať počas tehotenstva alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

- Vy alebo váš partner musíte používať počas liečby účinnú metódu antikoncepcie. Antikoncepčné lieky, ktoré obsahujú etinylestradiol sa nemôžu používať v kombinácii s Exvierou. Opýtajte sa svojho lekára, ktorá antikoncepcia je pre vás najvhodnejšia.

Mimoriadna opatrnosť je potrebná, keď sa Exviera užíva spoločne s ribavirínom. Ribavirín môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Ribavirín zostáva v tele ešte dlhý čas po ukončení liečby, a preto je potrebná účinná antikoncepcia, a to počas liečby a ako aj určitý čas po jej ukončení.

- Existuje riziko vrodených chýb, keď sa ribavirín podáva pacientke, ktorá otehotnie.
- Riziko vrodených chýb môže existovať aj vtedy, keď sa ribavirín podáva pacientovi, ktorého partnerka otehotnie.
- Starostlivo si prečítajte časť "antikoncepcia" v písomnej informácii pre používateľa lieku ribavirín. Je dôležité, aby si tieto informácie prečítali muži aj ženy.
- Ak počas liečby Exvierou a ribavirínom alebo v mesiacoch nasledujúcich po liečbe otehotníte vy alebo vaša partnerka, musíte ihneď kontaktovať svojho lekára.

Dojčenie

Počas liečby Exvierou nedojčíte. Nie je známe, či liečivo z Exviery (dasabuvir) prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Niektorí pacienti uviedli, že pri užívaní Exviery s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídy C sa cítili veľmi unavení. Ak sa cítite unavený, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Exviera obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Exvieru

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak nie ste si niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety Exviery neúčinkujú samy osebe. Vždy sa užívajú s inými protívirusovými liekmi, ako napr. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Váš lekár vám môže predpísať aj protívirusový liek nazvaný ribavirín.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Užívajte jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

Ako užívať tablety

- Tablety užívajte s jedlom. Druh jedla nie je dôležitý.
- Tablety prehltajte vcelku s vodou.
- Tablety nehryzte, nedrvtajte ani nelámate, pretože môžu mať horkú chuť.

Ako dlho sa má užívať Exviera

Exvieru budete užívať 8, 12 alebo 24 týždňov. Váš lekár vám povie, ako dlho bude liečba trvať. Neprestávajúce užívať Exvieru, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Je veľmi dôležité, aby ste dokončili celú liečbu. Tak dáte lieku najlepšiu šancu na vyliečenie infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C.

Ak užijete viac Exviery, ako máte

Ak ste náhodou užili viac, ako je odporúčaná dávka, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte ihneď do najbližšej nemocnice. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Exvieru

Je dôležité nevynechávať žiadnu dávku tohto lieku. Ak sa predsa stane, že dávku vynecháte, a je:

- **Viac ako 6 hodín** do ďalšej dávky – užite čo najskôr vynechanú dávku s jedlom.
- **Menej ako 6 hodín** do ďalšej dávky – neužívajte vynechanú dávku a užite ďalšiu dávku ako obvykle s jedlom.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať Exviru a poraďte sa so svojim lekárom alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak nastane niektorá z nasledujúcich situácií:

Vedľajšie účinky, keď sa užíva Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho:

Frekvencia neznáma: nemožno odhadnúť na základe dostupných údajov

- Závažné alergické reakcie, prejavy môžu zahŕňať:
 - ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním;
 - závrat alebo točenie hlavy, ktoré môžu byť spôsobené nízkym krvným tlakom;
 - opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
 - vyrážka a svrbenie kože.
- Zhoršenie pečenevých problémov. Symptómy zahŕňajú:
 - cítite sa chorý/á (nevoľnosť), ste chorý/á (vracanie) alebo strata chuti do jedla;
 - všimli ste si zožltnutie kože alebo očných bielkov;
 - váš moč je tmavší ako normálne;
 - zmätenosť;
 - všimli ste si opuch v oblasti žalúdka.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Vedľajšie účinky, keď sa užíva Exviera s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom:

Časté: môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- svrbenie.

Zriedkavé: môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí

- opuch vrstiev pokožky, ktorý môže ovplyvniť akúkoľvek časť tela vrátane tváre, jazyka alebo hrdla a môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém).

Vedľajšie účinky, keď sa užíva Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom:

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- pocit veľkej únavy;
- pocit nevoľnosti (nauzea);

- svrbenie;
- poruchy spánku (nespavosť);
- pocit slabosti alebo nedostatku energie (asténia);
- hnačka.

Časté: môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- anémia (nízky počet červených krviniek);
- vracanie.

Menej časté: môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- dehydratácia.

Zriedkavé: môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí

- opuch vrstiev pokožky, ktorý môže ovplyvniť akúkoľvek časť tela vrátane tváre, jazyka alebo hrdla a môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Exvieru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke za skratkou EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Exviera obsahuje

- Jedna tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (ako monohydrát sodnej soli).
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E 460(i)), monohydrát laktózy, kopovidón, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý (E 551), stearát horečnatý (E 470b).
 - Filmová vrstva: poly (vinylalkohol) (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (3350), mastenec (E 553b), žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172) a čierny oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Exviera a obsah balenia

Tablety Exviera sú béžové oválne filmom obalené tablety, s rozmermi 14,0 mm x 8,0 mm, s označením "AV2". Tablety Exviera sú balené do blistrov obsahujúcich 2 tablety. Jedna škatuľka obsahuje 56 tabliet (škatuľka multibalenia obsahuje 4 vnútorné škatuľky po 14 tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel.: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel.: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel.: +371 67605000

Spojené kráľovstvo
AbbVie Ltd
Tel.: +44 (0)1628 561090

Táto písomná informácia bola naposledy schválená v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.