

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Exviera 250 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).

Pomožna snov z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 44,94 mg laktoze (kot monohidrat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Filmsko obložena tableta ovaloidne oblike in bež barve, velikosti 14,0 mm x 8,0 mm, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "AV2".

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Exviera je v kombinaciji z drugimi zdravili indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC - chronic hepatitis C) pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za specifično aktivnost glede na genotip virusa hepatitisa C (HCV) glejte poglavji 4.4 in 5.1.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Exviera mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z vodenjem kroničnega hepatitisa C.

#### Odmerjanje

Priporočeni peroralni odmerek dasabuvirja je 250 mg (ena tableta) dvakrat na dan (zjutraj in zvečer).

Zdravilo Exviera se ne sme uporabljati kot monoterapija. Zdravilo Exviera je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje HCV (glejte poglavje 5.1). Glejte tudi povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z zdravilom Exviera.

Priporočena sočasna zdravila in trajanje zdravljenja za kombinirano zdravljenje z zdravilom Exviera so prikazana v preglednici 1.

## Preglednica 1. Priporočena sočasna zdravila in trajanje zdravljenja z zdravilom Exviera po populacijah bolnikov

Populacija bolnikov	Zdravljenje*	Trajanje
<b>genotip 1b, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 tednov
<b>genotip 1a, brez ciroze</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 tednov
<b>genotip 1a, s kompenzirano cirozo</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 tednov (glejte poglavje 5.1)
*Opomba: Pri bolnikih z neznano podvrsto genotipa 1 ali z mešano okužbo z genotipom 1 upoštevajte priporočila za odmerjanje pri genotipu 1a.		

### *Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Exviera, lahko predpisani odmerek vzame v 6 urah. Če je od časa, ko po navadi vzame zdravilo Exviera, minilo že več kot 6 ur, NE SME vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora vzeti naslednji odmerek po običajnem urniku jemanja. Bolnikom je treba naročiti, da ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

### Posebne populacije bolnikov

#### *Sočasna okužba s HIV-1*

Upoštevajte navodila za odmerjanje v preglednici 1. Za priporočila o odmerjanju s protivirusnimi zdravili proti HIV glejte poglavji 4.4 in 4.5. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.8 in 5.1.

#### *Prejemniki presajenih jeter*

Zdravilo Exviera in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir skupaj z ribavirinom so pri prejemnikih presajenih jeter priporočljivi 24 tednov. Na začetku je lahko primeren manjši odmerek ribavirina. V študiji po presaditvi jeter je bilo odmerjanje ribavirina individualizirano in večina preiskovancev ga je prejela od 600 do 800 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Za priporočila o odmerjanju z zaviralci kalcinevrina glejte poglavje 4.5.

#### *Starejši bolniki*

Starejšim bolnikom odmerkov zdravila Exviera ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali bolnikom z ledvično odpovedjo, ki so na dializi, odmerkov zdravila Exviera ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, ki potrebujejo ribavirin, za informacije glede uporabe pri bolnikih z okvaro ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) odmerkov zdravila Exviera ni treba prilagoditi. Uporaba zdravila Exviera pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) se ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zdravilo Exviera se ne sme uporabiti pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavje 5.2).

## *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost dasabuvirja nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 18 let. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Filmsko obložene tablete so namenjene za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele (tj. tablet ne smejo zgristi, prelomiti ali raztopiti). Da bi bila absorpcija čim večja, je treba tablete zdravila Exviera vzeti s hrano, ne glede na vsebnost maščob in kalorij (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravil, ki vsebujejo etinilestradiol, npr. takšnih, ki so v večini kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kontracepcijskih vaginalnih obročkov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Exviera z zdravili, ki močno ali zmerno inducirajo encime, predvidoma zmanjša koncentracijo dasabuvirja v plazmi in njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5). Primeri kontraindiciranih induktorjev so navedeni spodaj.

Induktorji encimov:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Zdravila, ki močno zavirajo CYP2C8, lahko zvečajo koncentracijo dasabuvirja v plazmi in se jih ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Exviera (glejte poglavje 4.5). Primeri kontraindiciranih zaviralcev CYP2C8 so navedeni spodaj.

Zaviralec CYP2C8:

- gemfibrozil

Zdravilo Exviera se uporablja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za kontraindikacije s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Zdravila Exviera ni priporočljivo uporabljati kot samostojno zdravljenje (monoterapijo); za zdravljenje okužbe s hepatitisom C ga je treba uporabljati z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

#### Tveganje za dekompenzacijo jeter in okvaro jeter pri bolnikih s cirozo

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Exviera z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez ribavarina so po prihodu zdravila na trg poročali o dekompenzaciji jeter in okvari jeter, vključno s presaditvijo jeter ali smrtnimi izidi. Pri večini bolnikov s temi hudimi izidi je bila pred začetkom

terapije dokazana napredovala ali dekompenzirana ciroza. Čeprav je vzročnost zaradi obstoječe napredovale bolezni jeter težko dokazati, možnega tveganja ni mogoče izključiti.

Zdravilo Exviera se ne priporoča pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B). Zdravilo Exviera se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2.).

Za bolnike s cirozo:

- kontrola glede kliničnih znakov in simptomov dekompenzacije jeter (kot so ascites, jetrna encefalopatija, krvavitev iz varic),
- na začetku, v prvih 4 tednih po začetku zdravljenja in pozneje kot je klinično indicirano je treba opraviti jetrne laboratorijske teste, vključno z ravno direktnega bilirubina,
- prekiniti zdravljenje pri bolnikih, pri katerih so se pojavili znaki dekompenzacije jeter.

### Zvišanja ALT

V kliničnih preskušanjih z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega se je prehodno zvišanje ALT v serumu na več kot 5-kratno zgornjo normalno mejo pojavilo pri približno 1 % preiskovancev (35 od 3.039). Zvišanja ALT so bila asimptomatska in so se na splošno pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja, brez hkratnega zvišanja bilirubina, ter so se znižala v približno dveh tednih po začetku stalne uporabe dasabuvirja ter kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega.

Ta zvišanja ALT so bila bistveno pogostejša v podskupini preiskovank, ki so uporabljale zdravila z etinilestradiolom, na primer kombinirane peroralne kontraceptive ali kontracepcijske vaginalne obročke (6 od 25 oseb); (glejte poglavje 4.3). V nasprotju s tem so bila zvišanja ALT pri tistih, ki so uporabljale druge vrste estrogenov, kakršne so tipično sestavine hormonskega nadomestnega zdravljenja (tj. peroralni in lokalni estradiol in konjugirani estrogeni), opažena v podobnem deležu kot med neuporabnicami zdravil z estrogenom (približno 1 % v vsaki skupini).

Bolnice, ki uporabljajo zdravila z etinilestradiolom (tj. večina kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kontracepcijskih vaginalnih obročkov), morajo preiti na drugačen način kontracepcije (npr. na samo progestinsko kontracepcijo ali na nehormonske načine), preden začnejo zdravljenje z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Čeprav so bila zvišanja ALT, povezana z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, asimptomatska, je treba bolnikom naročiti, da morajo biti pozorni na zgodnje opozorilne znake vnetja jeter, npr. na utrujenost, šibkost, pomanjkanje apetita, navzeo in bruhanje, pa tudi na poznejše znake, npr. zlatenico, spremembo barve blata, in da se morajo v primeru pojava simptomov brez odlašanja posvetovati z zdravnikom. Redne kontrole jetrnih encimov niso potrebne pri bolnikih, ki nimajo ciroze jeter (za bolnike s cirozo glejte zgoraj). Predčasna prekinitvev lahko povzroči odpornost proti zdravilu, a posledice za zdravljenje v prihodnje niso znane.

### Nosečnost in sočasna uporaba ribavirina

Glejte tudi poglavje 4.6.

Da bi se izognili nosečnosti pri bolnicah in partnericah bolnikov, kadar se zdravilo Exviera jemlje v kombinaciji z ribavirinom, je potrebna skrajna previdnost, glejte poglavje 4.6 in za dodatne informacije povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

### Za genotip specifična aktivnost

Za priporočene sheme pri različnih genotipih HCV glejte poglavje 4.2. Za virološko in klinično aktivnost, specifično za genotip, glejte poglavje 5.1.

Učinkovitost dasabuvirja ni ugotovljena pri bolnikih z drugimi genotipi HCV razen genotipa 1; zdravilo Exviera se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov, okuženih z drugimi genotipi kot z genotipom 1.

#### Sočasna uporaba z drugimi neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili proti HCV

Varnost in učinkovitost zdravila Exviera sta bili ugotovljeni v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, z ribavirinom ali brez njega. Sočasna uporaba zdravila Exviera z drugimi protivirusnimi zdravili ni bila raziskana in je zato ni mogoče priporočati.

#### Ponovno zdravljenje

Učinkovitost dasabuvirja ni dokazana pri bolnikih, predhodno izpostavljenih dasabuvirju ali zdravilom, za katere je pričakovana navzkrižna odpornost.

#### Uporaba s statini

##### *Rosuvastatin*

Pričakovati je, da dasabuvir skupaj s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zveča izpostavljenost rosuvastatinu za več kot 3-krat. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje z rosuvastatinom, sme biti največji dnevni odmerek rosuvastatina 5 mg (glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

##### *Pitavastatin in fluvastatin*

Medsebojnega delovanja s pitavastatinom in fluvastatinom niso raziskana. Teoretično je treba pričakovati, da dasabuvir skupaj s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zveča izpostavljenost pitavastatinu in fluvastatinu. V času zdravljenja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir je priporočljivo začasno opustiti suspenzijo pitavastatina/fluvastatina. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje s statinom, je treba preiti na zmanjšan odmerek pravastatina/rosuvastatina, če je mogoče (glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

#### Zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih s HIV

Uporaba zdravila Exviera je priporočljiva v kombinaciji s paritaprevirjem/ombitasvirjem/ritonavirjem ter ritonavirjem, ki lahko dosežejo selekcijo za odpornost na PI pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in brez potekajočega protiretrovirusnega zdravljenja. Bolnikov, ki so sočasno okuženi s HIV in so brez supresivnega protiretrovirusnega zdravljenja, se ne sme zdraviti z dasabuvirjem. Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HIV, je treba skrbno upoštevati medsebojna delovanja zdravil (za podrobnosti glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

Atazanavir se lahko uporablja v kombinaciji z dasabuvirjem z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, če se dajejo ob istem času. Poudariti velja, da je treba atazanavir uporabljati brez ritonavirja, kajti 100 mg ritonavirja enkrat na dan je del kombinacije fiksnega odmerka ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja. Kombinacijo spremlja večje tveganje za hiperbilirubinemijo (vključno z očesnim ikterusom), še zlasti če je ribavirin vključen v shemo za hepatitis C.

Darunavir v odmerku 800 mg enkrat na dan je mogoče uporabljati v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, če se daje ob istem času in če ni obsežne odpornosti proti PI (zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju). Opozoriti je treba, da je treba darunavir uporabljati brez ritonavirja, kajti 100 mg ritonavirja enkrat na dan je del kombinacije fiksnega odmerka ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja.

Za uporabo drugih zaviralcev proteaze HIV razen atazanavirja in darunavirja glejte povzetek glavnih značilnosti za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Izpostavljenost raltegravirju se bistveno zveča (2-krat). Pri majhnem številu bolnikov, zdravljenih od 12 do 24 tednov, kombinacija ni bila povezana s kakšnimi posebnimi težavami z varnostjo.

Če je rilpivirin uporabljen v kombinaciji z dasabuvirjem z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, se izpostavljenost rilpivirinu bistveno zveča (3-krat) in posledično se lahko pojavi podaljšanje QT. Če je dodan zaviralec proteaze HIV (atazanavir, darunavir), se lahko izpostavljenost rilpivirinu še dodatno zveča, zato takšna uporaba ni priporočljiva. Rilpivirin je treba uporabljati previdno in ob ponavljajočih se kontrolah EKG.

Drugi NNRTI razen rilpivirina (efavirenz, etravirin in nevirapin) so kontraindicirani (glejte poglavje 4.3).

### Reaktivacija virusa hepatitisa B

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost dasabuvirja pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

### Laktoza

Zdravilo Exviera vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Dasabuvir je treba vedno uporabiti skupaj z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Med sočasno uporabo zdravilo in kombinacija vplivata eden na drugega (glejte poglavje 5.2). Zato je treba interakcijske značilnosti spojin upoštevati za kombinacijo.

### Farmakodinamično medsebojno delovanje

Sočasna uporaba z induktorji encimov lahko zveča tveganje za neželene učinke in zvišanje ALT (glejte preglednico 2).

Sočasna uporaba z etinilestradiolom lahko zveča tveganje za zvišanje ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kontraindicirani induktorji so navedeni v poglavju 4.3.

### Farmakokinetično medsebojno delovanje

#### *Možnost vpliva zdravila Exviera na farmakokinetiko drugih zdravil*

V študijah medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* so ocenili neto učinek kombiniranega zdravljenja, vključno z ritonavirjem. Naslednje poglavje opisuje specifične prenašalce in presnovne encime, na katere vpliva dasabuvir v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Za smernice o možnih medsebojnih delovanjih zdravil in priporočila za odmerjanje zdravila Exviera, uporabljenega s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, glejte preglednico 2.

#### *Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4*

Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (glejte tudi preglednico 2).

#### *Zdravila, ki se prenašajo z družino OATP*

Za podrobnosti o substratih OATP1B1, OATP1B3 in OATP2B1 glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (glejte tudi preglednico 2).

#### *Zdravila, ki se prenašajo z BCRP*

Dasabuvir zavira BCRP *in vivo*. Sočasna uporaba dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in z zdravili, ki so substrati BCRP, lahko v plazmi zveča koncentracijo teh substratov prenašalcev in to lahko zahteva prilagoditev odmerka oz. klinični nadzor. Med takšnimi zdravili so sulfasalazin, imatinib in nekateri statini (glejte preglednico 2). Glejte tudi preglednico 2 za specifičen nasvet o rosuvastatinu, ki je bil ocenjen v študiji medsebojnega delovanja zdravil.

#### *Zdravila, ki se prenašajo s P-gp v črevesju*

Dasabuvir sicer *in vitro* zavira P-gp, vendar niso ugotovili pomembne spremembe izpostavljenosti substratu P-gp digoksinu, če je bil uporabljen skupaj z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ni mogoče izključiti, da dasabuvir zaradi zavrtja P-gp v črevesju zveča izpostavljenost dabigatran eteksilatu.

#### *Zdravila, ki se presnovijo z glukuronidacijo*

Dasabuvir zavira UGT1A1 *in vivo*. Sočasna uporaba dasabuvirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem z UGT1A1, povzroči zvečanje koncentracije takšnih zdravil v plazmi; med uporabo zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. levotiroksina) so priporočljive redne klinične kontrole. Glejte tudi preglednico 2 za specifičen nasvet o raltegravirju in buprenorfinu, ki sta bila ocenjena v študijah medsebojnega delovanja zdravil. Ugotovljeno je bilo tudi, da dasabuvir *in vitro* zavira UGT1A4, 1A6 in črevesni UGT2B7 pri koncentracijah, ki so pomembne *in vivo*.

#### *Zdravila, ki se presnovijo s CYP2C19*

Sočasna uporaba dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir lahko zmanjša izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoin), zaradi česar bo morda potrebna prilagoditev odmerka in klinično spremljanje. Med substrati CYP2C19, raziskanimi v študijah medsebojnega delovanja zdravil, sta omeprazol in escitalopram (preglednica 2).

#### *Zdravila, ki se presnovijo s CYP2C9*

Dasabuvir, uporabljen s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ni vplival na izpostavljenost substratu CYP2C9 varfarinu. Ni pričakovati, da bi bila prilagoditev odmerka potrebna za druge substrate CYP2C9 (NSAID (npr. ibuprofen), antidiabetiki (npr. glimepirid, glipizid)).

#### *Zdravila, ki se presnovijo s CYP2D6 ali CYP1A2*

Dasabuvir, uporabljen s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ni vplival na izpostavljenost substratu CYP2D6/CYP1A2 duloksetinu. Izpostavljenost ciklobenzaprina, ki je substrat CYP1A2, je bila zmanjšana. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka za druge substrate CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, ciklobenzaprin, teofilin in kofein). Za substrate CYP2D6 (npr. dezipramin, metoprolol in dekstrometorfan) ni pričakovati, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka.

#### *Zdravila, ki se v ledvicah izločajo s prenašalnimi beljakovinami*

Dasabuvir *in vivo* ne zavre prenašalca organskih anionov (OAT1), kar se kaže z odsotnostjo medsebojnega delovanja s tenofovirjem (substrat OAT1). Študije *in vitro* kažejo, da dasabuvir v klinično pomembni koncentraciji ne zavira prenašalcev organskih kationov (OCT2), prenašalcev organskih anionov (OAT3) ali ekstruzijskih beljakovin več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2K).

Zaradi tega ni pričakovati, da bi dasabuvir vplival na zdravila, ki se v prvi vrsti izločajo skozi ledvice preko teh prenašalcev (glejte poglavje 5.2).

#### Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko dasabuvirja

#### *Zdravila, ki zavirajo CYP2C8*



Sočasna uporaba dasabuvirja z zdravili, ki zavirajo CYP2C8 (npr. teriflunomid, deferasiroks), lahko zveča koncentracijo dasabuvirja v plazmi. Močni zaviralci CYP2C8 so z dasabuvirjem kontraindicirani (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

#### *Induktorji encimov*

Sočasna uporaba dasabuvirja z zdravili, ki zmerno ali močno inducirajo encime, predvidoma zmanjša koncentracijo dasabuvirja v plazmi in zmanjša njegov terapevtski učinek. Kontraindicirani induktorji encimov so navedeni v poglavju 4.3 in preglednici 2.

*In vitro* je dasabuvir substrat P-gp in BCRP in njegov glavni presnovek M1 je substrat OCT1. Ni pričakovati, da bi zavrtje P-gp in BCRP klinično pomembno zvečalo izpostavljenost dasabuvirju (preglednica 2).

Presnovek dasabuvirja M1 so kvantificirali v vseh študijah medsebojnega delovanja zdravil. Spremembe v izpostavljenosti presnovku so se na splošno skladale s tistimi, ki so bile opažene z dasabuvirjem, razen v študijah z zaviralcem CYP2C8 gemfibrozilom, v katerih se je izpostavljenost presnovku zmanjšala do 95 %, in v študijah induktorja CYP3A karbamazepina, v katerih se je izpostavljenost presnovku zmanjšala le do 39 %.

#### Bolniki zdravljeni z antagonistami vitamina K

Ker se delovanje jeter med zdravljenjem z zdravilom Exviera ob sočasnem jemanju z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem lahko spremeni, je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – International Normalised Ratio).

#### Študije medsebojnega delovanja zdravil

Priporočila za sočasno uporabo zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s številnimi zdravili so navedena v preglednici 2.

Če bolnik že jemlje zdravila ali med zdravljenjem z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir začne jemati zdravilo, za katero obstaja možnost medsebojnega delovanja, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka sočasno uporabljane zdravila ali ustrezno klinično spremljanje (preglednica 2).

Če se odmerek sočasno uporabljenih zdravil zaradi zdravljenja z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir prilagodi, je treba odmerek ponovno prilagoditi, ko se zdravljenje z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir konča.

Preglednica 2 prikazuje vpliv na koncentracije dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter sočasno uporabljenih zdravil z razmerjem povprečij po metodi najmanjših kvadratov (90 % interval zaupanja).

Smer puščice kaže smer spremembe izpostavljenosti ( $C_{max}$ , AUC in  $C_{min}$ ) paritaprevirju, ombitasvirju, dasabuvirju in sočasno uporabljenemu zdravilu ( $\uparrow$  = zvečanje za več kot 20 %,  $\downarrow$  = zmanjšanje za več kot 20 %,  $\leftrightarrow$  = brez spremembe ali sprememba manj kot 20 %).

To ni izčrpen seznam. Zdravilo Exviera se daje s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za interakcije z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### **Preglednica 2. Medsebojna delovanja z drugimi zdravili med uporabo zdravila Exviera s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir**

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Klinične opombe
<b>AMINOSALICILATI</b>						

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
sulfasalazin  Mehanizem: Zavrtje BCRP s paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ sulfasalazin				Previdnost je potrebna, ko se sulfasalazin daje sočasno z zdravilom Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>ANTIARITMIKI</b>						
digoksin  enkratni odmerek 0,5 mg  Mehanizem: Zavrtje P-gp z dasabuvirjem, paritaprevirjem in ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ digoksin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Odmerka digoksina sicer ni treba prilagoditi, priporočljivo pa je ustrezno kontrolirati koncentracijo digoksina v serumu.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
<b>ANTIBIOTIKI (SISTEMSKA UPORABA)</b>						
sulfametoksazol, trimetoprim  800/160 mg dvakrat na dan  Mehanizem: Možno povečanje dasabuvirja zaradi zavrtja CYP2C8 s trimetoprimom	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ sulfametoksazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NP	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NP	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NP	
<b>ZDRAVILA PROTI RAKU</b>						
enzalutamid mitotan  Mehanizem: Indukcija CYP3A4 z enzalutamidom ali mitotanom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
imatinib  Mehanizem: Zavrtje BCRP s paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ imatinib				Priporočljivo je klinično spremljanje in manjši odmerki imatiniba.

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
<b>ANTIKOAGULANTI</b>						
varfarin  Posamezen odmerek 5 mg in drugi antagonisti vitamina K	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ R-varfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Čeprav ni pričakovati nobenih sprememb v farmakokinetiki varfarina, je priporočljivo skrbno spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR) pri vseh antagonistih vitamina K. To je zaradi sprememb delovanja jeter med zdravljenjem z zdravilom Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-varfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
dabigatran eteksilat  Mehanizem: Zavrtje P-gp v črevesju s paritaprevirjem in ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ dabigatran eteksilat				Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir lahko zveča koncentracijo dabigatran eteksilata. Uporabljajte previdno.
<b>ANTIEPILEPTIKI</b>						
karbamazepin  200 mg enkrat na dan in nato 200 mg dvakrat na dan Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s karbamazepinom	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↓ karbamazepin 10, 11-epoksid	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)	NP	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NP	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NP	
fenobarbital  Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s fenobarbitalom.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
fenitoin	Exviera + ombitasvir/p	Ni raziskan. Pričakovano:				Sočasna uporaba je

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s fenitoinom.	ariprevir/ritonavir	↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
s-mefenitoin  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ s-mefenitoin				Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka s-mefenitoina.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>						
escitalopram  Posamezen odmerek 10 mg	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NP	Prilagoditev odmerka ni potrebna za escitalopram.
		↑ S-dezmetilcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NP	
		↔ 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)	
duloksetin  Posamezen odmerek 60 mg	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↓ duloksetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NP	Prilagoditev odmerka ni potrebna za duloksetin.
		↔ 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)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
<b>ANTIMIKOTIKI</b>						
ketokonazol 400 mg enkrat na dan  Mehanizem: zavrtje CYP3A4/P-gp s ketokonazolom in paritaprevirjem/ritonavirjem/ombitasvirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NP	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NP	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NP	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NP	
<b>ANTIHIPERLIPEMIKI</b>						
gemfibrozil  600 mg dvakrat na dan	Exviera + paritaprevir/ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NP	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NP	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: Večja izpostavljenost dasabuvirju je posledica zavrtja CYP2C8 in zvečanje paritaprevirja je morda posledica zavrtja OATP1B1 z gemfibrozilom.						
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA BAKTERIJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</b>						
rifampicin  Mehanizem: Indukcija CYP3A4/CYP2C8 z rifampicinom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir  ↓ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>PERORALNI ANTIHIPERGLIKEMIKI BIGVANIDI</b>						
metformin  Posamezni odmerek 500 mg	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ metformin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NP 0,95 (0,84-1,07) 1,01 (0,98-1,04)	Prilagoditev odmerka metformina ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>						
amlodipin  Posamezen odmerek 5 mg  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NP 0,95 (0,89-1,01) 1,00 (0,97-1,04) 0,88 (0,80-0,95)	Priporočljivo je zmanjšanje odmerka amlodipina za 50 % in kontroliranje bolnikov glede kliničnih učinkov.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
<b>KONTRACEPTIVI</b>						
etinilestradiol/norgestimat  0,035/0,25 mg enkrat na dan	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ etinilestradiol  Presnovki norgestimata: ↑ norgestrel	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33) 2,93 (2,39-3,57)	Peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol, so kontraindicirani

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: morda zavrtje UGT s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.		↑ norelgestromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	(glejte poglavje 4.3).
		↓ 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)	
noretindron (tablete, ki vsebujejo samo progestin)  0,35 mg enkrat na dan	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ noretindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.  za noretindron ali kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
<b>DIURETIKI</b>						
furosemid  Posamezen odmerek 20 mg  Mehanizem: Morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NP	Bolnike kontrolirajte glede kliničnih učinkov; potrebno je lahko do 50 % zmanjšanje odmerka furosemda.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV</b>						
sofosbuvir  400 mg enkrat na dan  Mehanizem: Zavrtje BCRP in P-gp s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NP	Prilagoditev odmerka sofosbuvirja ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NP	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>						
šentjanževka ( <i>hypericum perforatum</i> )	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s šentjanževko.						
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZ</b>						
Za splošen komentar o zdravljenju bolnikov s sočasno okužbo z virusom HIV, vključno z diskusijo o različnih protivirusnih zdravljenjih, ki jih je možno uporabiti, glejte poglavje 4.4 (Zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih s HIV) in povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.						
atazanavir  300 mg enkrat na dan (dan ob istem času)  Mehanizem: Zvečanje izpostavljenosti paritaprevirju je lahko posledica zavrtja OATP z atazanavirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Priporočeni odmerek atazanavirja je 300 mg, brez ritonavirja, v kombinaciji Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir je treba dati ob istem času kot kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Odmerek ritonavirja v kombinaciji ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zagotavlja farmakokinetično okrepitev atazanavirja.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.  Kombinacija atazanavirja in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir zveča koncentracijo bilirubina, zlasti če je ribavirin del sheme za hepatitis C, glejte poglavji 4.4 in 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	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
300/100 mg enkrat na dan  uporabljen zvečer  Mehanizem: Večja izpostavljenost paritaprevirju je lahko posledica zavrtja OATP1B1/B3 in CYP3A z atazanavirjem in zavrtja CYP3A z dodatnim odmerkom ritonavirja		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
darunavir  800 mg enkrat na dan (dan ob	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Priporočeni odmerki darunavirja je 800 mg enkrat na dan, brez ritonavirja, kadar
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	



Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
istem času) Mehanizem: ni znan		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	<p>se ga daje ob istem času kot ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (odmerek ritonavirja v kombinaciji ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zagotavlja farmakokinetično okrepitev darunavirja). To shemo je mogoče uporabiti, če ni obsežne odpornosti proti PI (tj. odsotnost RAM, povezanih z darunavirjem), glejte tudi poglavje 4.4</p> <p>Darunavir skupaj s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ni priporočljiv pri bolnikih z obsežno odpornostjo proti PI.</p> <p>Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.</p>
darunavir/ ritonavir	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavi	↔ 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)	
600/100 mg dvakrat na dan Mehanizem: ni znan						

Zdravilo/ možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
darunavir/ ritonavir  800/100 mg enkrat na dan (uporabljeno zvečer)  Mehanizem: ni znan	Exviera + ombitasvir/p aritamrevir/ri tonavir.	↑ 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)	
		↓ paritamrevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
lopinavir / ritonavir  400/100 mg dvakrat na dan <sup>1</sup>  Mehanizem: Zvečanje izpostavljenosti paritamrevirju je lahko posledica zavrtja CYP3A/efluksn ih prenašalcev z lopinavirjem in večjimi odmerki ritonavirja.	Exviera + ombitasvir/p aritamrevir/ri tonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Kombinacija lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan ali 800/200 mg enkrat na dan je kontraindicirana z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritam revir/ritonavir zaradi zvečane izpostavljenosti paritamrevirju (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila ombitasvir/paritam revir/ritonavir).
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritamrevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NENUKLEOZIDNI ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>						
rilpivirin  25 mg enkrat na dan zjutraj, s hrano	Exviera + ombitasvir/p aritamrevir/ri tonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Sočasna uporaba zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritam revir/ritonavir z rilpivirinom
		↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: Zavrtje CYP3A z ritonavirjem.		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	enkrat na dan pride v poštev le pri bolnikih brez znanega podaljšanja intervala QT in brez sočasne uporabe kakšnih drugih zdravil, ki podaljšajo interval QT Če je takšna kombinacija uporabljena, je treba ponavljati kontrole EKG, glejte poglavje 4.4.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
efavirenz/emtricitabin/tenofovirijeve dizoproksilfumarat 600/300/200 mg enkrat na dan  Mehanizem: Možna indukcija encimov z efavirenzom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Sočasna uporaba shem na podlagi efavirenza (ki je induktor encimov) in kombinacije paritaprevir/ritonavir + dasabuvir je povzročila zvišanje ALT in zaradi tega zgodnje prenehanje študije.			Sočasna uporaba režimov zdravljenja, ki vključujejo uporabo efavirenza, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
nevirapin etravirin	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALEC PRENOSA VERIGE Z INTEGRAZO</b>						
dolutegravir  50 mg enkrat na dan  Mehanizem: Morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, dasabuvirjem in ombitasvirjem ter zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Prilagoditev odmerka dolutegravirja ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
raltegravir  400 mg dvakrat na dan  Mehanizem: Zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za raltegravir ali kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Med sočasno uporabo niso opazili klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti dasabuvirju, paritaprevirju in ombitasvirju (na podlagi primerjave historičnih podatkov).						
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NUKLEOZIDNI ZAVIRALCI</b>						
abakavir/lamivu din  600/300 mg enkrat na dan	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NP	Prilagoditev odmerka abakavirja ali lamivudina ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
emtricitabin/tenofovir  200 mg enkrat na dan/300 mg enkrat na dan	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za emtricitabin/tenofovir in kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
<b>ZAVIRALEC REDUKTAZE HMG CoA</b>						
rosuvastatin  5 mg enkrat na dan  Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem in zavrtje BCRP z dasabuvirjem, paritaprevirjem in ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Največji dnevni odmerek rosuvastatina je lahko 5 mg (glejte poglavje 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)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
pravastatin 10 mg enkrat na dan Mehanizem: Zavrtje OATP1B1 s paritaprevirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↑ pravastatin ↔ 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) 0,69 (0,85-1,09) 0,94 (0,89-0,99) 1,13 (0,92-1,38)	NP 1,03 (0,91-1,15) 0,94 (0,89-0,99) 1,39 (1,21-1,59)	Zmanjšajte odmerek pravastatina za 50 %.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
fluvastatin Mehanizem: Zavrtje OATP1B/BCR P s paritaprevirjem.  Pitavastatin Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Sočasna uporaba s fluvastatinom in pitavastatinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).  Med zdravljenjem je priporočljivo prehodno opustiti fluvastatin in pitavastatin. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje s statinom, je treba preiti na manjši odmerek pravastatina ali rosuvastatina, če je mogoče.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>						
ciklosporin Posamezen odmerek 30 mg enkrat na dan <sup>3</sup>	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↑ ciklosporin ↓ 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)	Na začetku sočasne uporabe z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dajte eno petino

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: Vpliv na ciklosporin je posledica zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem; zvečanje izpostavljenosti paritaprevirju je morda posledica zavrtja OATP/BCRP/P-gp s ciklosporinom.		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	celotnega dnevnega odmerka ciklosporina enkrat na dan z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Kontrolirajte koncentracijo ciklosporina in prilagodite odmerek in/ali pogostnost uporabe, kot je potrebno.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
takrolimus  Posamezen odmerek 2 mg <sup>4</sup>  Mehanizem: Vpliv na takrolimus je posledica zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Na začetku sočasne uporabe z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uporabite 0,5 mg takrolimusa enkrat na teden. Kontrolirajte koncentracijo takrolimusa in prilagodite odmerek in/ali pogostnost uporabe, kot je potrebno.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
<b>KELATORJI ŽELEZA</b>						
deferasiroks	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ dasabuvir				Deferasiroks lahko zveča izpostavljenost dasabuvirju in ga je treba uporabljati previdno.

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
<b>ZDRAVILA, KI SE UPORABLJAJO PRI ZDRAVLJENJU MULTIPLE SKLEROZE</b>						
teriflunomid	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ dasabuvir				Teriflunomid lahko zveča izpostavljenost dasabuvirju in ga je treba uporabljati previdno.
<b>OPIOIDI</b>						
metadon  20-120 mg enkrat na dan	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ R-metadon  ↔ S-metadon  ↔ ombitasvir/ paritaprevir in dasabuvir (na podlagi primerjave med študijami)	1,04 (0,98-1,11)  0,99 (0,91-1,08)	1,05 (0,98-1,11)  0,99 (0,89-1,09)	0,94 (0,87-1,01)  0,86 (0,76-0,96)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za metadon in kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
buprenorfin/nalokson  4-24 mg/1-6 mg enkrat na dan <sup>5</sup>  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem in zavrtje UGT s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↑ buprenorfin  ↑ norbuprenorfin  ↑ nalokson  ↔ ombitasvir /paritaprevir in dasabuvir (na podlagi primerjave med študijami)	2,18 (1,78-2,68)  2,07 (1,42-3,01)  1,18 (0,81-1,73)	2,07 (1,78-2,40)  1,84 (1,30-2,60)  1,28 (0,92-1,79)	3,12 (2,29-4,27)  2,10 (1,49-2,97)  NP	Prilagoditev odmerka ni potrebna za buprenorfin/nalokson in kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>MISIČNI RELAKSANTI</b>						
karisoprodol Posamezen odmerek 250 mg  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	↓ karisoprodol  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↔ paritaprevir	0,54 (0,47-0,63)  0,96 (0,91-1,01)  0,98 (0,92-1,04)	0,62 (0,55-0,70)  1,02 (0,97-1,07)  0,95 (0,92-0,97)	NP  1,00 (0,92-1,10)  0,96 (0,92-0,99)	Prilagoditev odmerka karisoprodola ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
ciklobenzaprin Posamezni odmerek 5 mg  Mehanizem: Možno zmanjšanje zaradi zavrtja CYP1A2 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↓ ciklobenzaprin  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↔ paritaprevir	0,68 (0,61-0,75)  0,98 (0,90-1,07)  0,98 (0,92-1,04)	0,60 (0,53-0,68)  1,01 (0,96-1,06)  1,00 (0,97-1,03)	NP  1,13 (1,07-1,18)  1,01 (0,98-1,04)	Prilagoditev odmerka ciklobenzaprina ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
<b>NARKOTIČNI ANALGETIKI</b>						
Paracetamol (kot fiksni odmerek kombinacije hidrokodeon/paracetamol) Posamezni odmerek 300 mg	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NP	Prilagoditev odmerka paracetamola ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
Hidrokodeon (kot fiksni odmerek kombinacije hidrokodeon/paracetamol)  Posamezni odmerek 5 mg  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ hidrokodeon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NP	Razmisлити je treba o 50 % zmanjšanju odmerka hidrokodeona in/ali kliničnem spremljanju pri sočasnem dajanju s kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Spremembe za dasabuvir in ombitasvir, paritaprevir so enake kot tiste prikazane za paracetamol zgoraj.				
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>						
omeprazol  40 mg enkrat na dan  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NP	Če je klinično indicirano, je treba uporabiti večje odmerke omeprazola. Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
esomeprazol  lansoprazol  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ esomeprazol, lansoprazol			Če je klinično indicirano, bodo morda potrebni večji odmerki esomeprazola/lansoprazola.	



Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
<b>SEDATIVI / HIPNOTIKI</b>						
zolpidem  Posamezen odmerek 5 mg	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NP	Prilagoditev odmerka ni potrebna za zolpidem.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za kombinacijo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
diazepam  Posamezen odmerek 2 mg  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Prilagoditev odmerka diazepama ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam  Posamezen odmerek 0,5 mg  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NP	Bolnike je priporočljivo klinično nadzirati. V pošteved pride zmanjšanje odmerka alprazolama glede na klinični odziv.  Odmerka kombinacije Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
<b>ŠČITNIČNI HORMONI</b>						
levotiroksin  Mehanizem: Zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Exviera + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ levotiroksin				Morda bo potrebno klinično nadziranje in sprememba odmerka levotiroksina.

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
<ol style="list-style-type: none"> <li>Lopinavir/ritonavir 800mg/200 mg enkrat na dan (uporabljen zvečer) so uporabili tudi z dasabuvirjem z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Vpliv na C<sub>max</sub> in AUC DAA in lopinavirja je bil podoben, kot ko sta bila lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg dvakrat na dan uporabljena skupaj z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</li> <li>V študiji je bil rilpivirin uporabljen tudi s hrano zvečer in 4 ure po večerji z zdravilom Exviera + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vpliv na izpostavljenost rilpivirinu je bil podoben, kot so ga opažali, če je bil rilpivirin uporabljen zjutraj s hrano z zdravilom Exviera + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</li> <li>Ciklosporin 100 mg, uporabljen sam, ali 30 mg skupaj z zdravilom Exviera + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za odmerek normalizirana razmerja ciklosporina so prikazana za medsebojno delovanje z zdravilom Exviera + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</li> <li>Takrolimus 2 mg je bil uporabljen sam in 2 mg skupaj z zdravilom Exviera + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za odmerek normalizirana razmerja takrolimusa so prikazana za medsebojno delovanje z zdravilom Exviera + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</li> <li>Za metadon, buprenorfin in nalokson so navedeni za odmerek normalizirani parametri.</li> </ol> <p>Opomba: Uporabljeni odmerki za zdravilo Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so bili: paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, ombitasvir 25 mg enkrat na dan in dasabuvir 400 mg dvakrat na dan ali 250 mg dvakrat na dan. Zdravilo Exviera + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so uporabljali v večkratnih odmerkih v vseh študijah medsebojnega delovanja zdravil, razen v študijah s karbamazepinom, gemfibrozilom, ketokonazolom in kombinacijo sulfametoksazol/trimetoprim.</p>						

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Če je zdravilo Exviera uporabljeno z ribavirinom, je potrebna skrajna previdnost, da bi preprečili nosečnost bolnic in partnerk bolnikov. Pri vseh živalskih vrstah, izpostavljenih ribavirinu, so ugotovili teratogene in/ali embriocidne učinke. Zato je ribavirin pri nosečih ženskah in partnerjih nosečih žensk kontraindiciran. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

*Bolnice:* Ženske v rodni dobi ne smejo dobivati ribavirina, če med zdravljenjem z ribavirinom in še 4 mesece po zdravljenju ne uporabljajo učinkovite oblike kontracepcije.

*Bolniki in njihove partnerice:* Bolniki oz. njihove partnerice, ki so v rodni dobi, morajo uporabljati učinkovito obliko kontracepcije med zdravljenjem z ribavirinom in še 7 mesecev po njem.

Etinilestradiol je kontraindiciran v kombinaciji z zdravilom Exviera (glejte poglavje 4.3). Za dodatne informacije o specifičnih hormonskih kontraceptivih glejte poglavji 4.3 in 4.4.

### Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Exviera pri nosečnicah so zelo omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov, kar zadeva toksične vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se je uporabi zdravila Exviera med nosečnostjo bolje izogniti.

Če se ribavirin uporablja sočasno z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, je treba upoštevati kontraindikacije za uporabo ribavirina med nosečnostjo (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin).

## Dojenje

Ni znano, ali se dasabuvir in njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali izločanje dasabuvirja in presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Ker ima zdravilo lahko neželene učinke na dojene otroke, se je treba odločiti, ali naj ženska prekine dojenje ali zdravljenje z zdravilom Exviera, pri čemer je treba upoštevati pomen zdravljenja za mater. Pri osebah, ki prejemajo ribavirin, je treba upoštevati tudi povzetek glavnih značilnosti ribavirina.

## Plodnost

Podatkov o vplivu dasabuvirja na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolnikom je treba povedati, da je bila med zdravljenjem z zdravilom Exviera v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem in ribavirinom opisana utrujenost (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti

Povzetek o varnosti temelji na kumulativnih podatkih kliničnih preskušanj 2. in 3. faze pri več kot 2.600 preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega.

Pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom, sta bila najpogosteje opisana neželena učinka (pri več kot 20 % preiskovancev) utrujenost in navzea. Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje trajno prekinilo 0,2 % preiskovancev (5/2.044) in 4,8 % (99/2.044) preiskovancev so zaradi neželenih učinkov zmanjšali odmerek ribavirina.

Pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir brez ribavirina, so bili neželeni učinki, ki so običajno povezani z ribavirinom (npr. navzea, insomnia, anemija), manj pogosti in noben preiskovanec (0/588) ni trajno prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov.

Varnostne značilnosti zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so bile podobne pri preiskovancih brez ciroze in pri tistih s kompenzirano cirozo, z izjemo večjega deleža prehodne hiperbilirubinemije ob jemanju z ribavirinom.

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 3 navaja neželene učinke za katere je vzročna povezanost med dasabuvirjem v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, z ribavirinom ali brez njega, in med neželenim učinkom vsaj upravičeno možna. Večina neželenih učinkov, predstavljenih v preglednici 3, je bila v shemah z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1. stopnje glede na resnost.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

**Preglednica 3. Neželeni učinki ugotovljeni z zdravilom Exviera v kombinaciji z ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ali z ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in ribavirinom**

Pogostnost	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2.044	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
Pogosti	anemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>		
Zelo pogosti	insomnia	
<i>Bolezni prebavil</i>		
Zelo pogosti	navzea	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
Zelo pogosti	pruritus	
Pogosti		pruritus
Redki	angioedem	angioedem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
Zelo pogosti	astenija utrujenost	

\*Nabor podatkov obsega vse preiskovance, okužene z genotipom 1, vključene v preskušanja 2. in 3. faze, tudi preiskovance s cirozo. Opomba: Za laboratorijske nepravilnosti glejte preglednico 4.

Opis izbranih neželenih učinkov

*Laboratorijske nepravilnosti*

Spremembe izbranih laboratorijskih vrednosti so opisane v preglednici 4. Za enostavnejšo predstavitev je tabeliranje vzporedno, vendar se ne sme neposredno primerjati preskušanj, ki so imela različne načrte.

#### Preglednica 4. Izbrane laboratorijske nepravilnosti, ki so se pojavile med zdravljenjem

Laboratorijski parametri	SAPPHIRE I in II	PEARL II, III in IV	TURQUOISE II (preiskovanci s cirozo)
	Exviera in ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin  12 tednov N = 770 n (%)	Exviera in ombitasvir/paritaprevir /ritonavir  12 tednov N = 509 n (%)	Exviera in ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin  12 ali 24 tednov N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
> 5-20 × ZNM* (3. stopnja)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ZNM (4. stopnja)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
<b>Hemoglobin</b>			
< 100-80 g/l (2. stopnja)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80-65 g/l (3. stopnja)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (4. stopnja)	0	0	1/380 (0,3 %)
<b>Celokupni bilirubin</b>			
> 3-10 × ZNM (3. stopnja)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ZNM (4. stopnja)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ZNM: zgornja normalna meja			

#### Zvišanje ALT v serumu

V kumulativni analizi kliničnih preskušanj zdravila Exviera s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega se je po začetku zdravljenja zvišanje ALT v serumu nad 5-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM) pojavilo pri 1 % preiskovancev. Ker je bila incidenca takšnih zvišanj med ženskami, ki so sočasno jemale zdravilo z etinilestradiolom, 26 %, so takšna zdravila med uporabo zdravila Exviera in ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja kontraindicirana. Z drugimi vrstami sistemskih estrogenov, ki se pogosto uporabljajo za hormonsko nadomestno zdravljenje (npr. z estradiolom in konjugiranimi estrogeni), niso opažali večje incidence zvišanj ALT. Zvišanja ALT so bila praviloma asimptomatska, so se po navadi pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja (povprečni čas 20 dni, razpon od 8 do 57 dni) in so večinoma minila med nadaljevanjem zdravljenja. Dve osebi sta prenehali uporabljati zdravilo Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zaradi zvišanja ALT, od teh ena, ki je jemala etinilestradiol. Tri so prekinile zdravljenje z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir za obdobje od enega do sedmih dni, med njimi ena, ki je jemala etinilestradiol. Večina teh zvišanj ALT je bila prehodnih in so jih ocenili kot povezane z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Zvišanja ALT običajno niso bila povezana z zvišanjem bilirubina. Ciroza ni bila dejavnik tveganja za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.4).

#### Zvišanje bilirubina v serumu

Pri preiskovancih, ki so dobivali zdravilo Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom, so opažali prehodno zvišanje bilirubina v serumu (pretežno indirektnega), ki je povezano z zavrtjem bilirubinskih prenašalcev OATP1B1/1B3 s paritaprevirjem in s hemolizo zaradi ribavirina. Zvišanje bilirubina se je pojavilo po uvedbi zdravljenja, vrh je doseglo 1. teden študije in je med nadaljevanjem zdravljenja običajno izginilo. Zvišanje bilirubina ni bilo povezano z zvišanjem aminotransferaz. Zvišanje indirektnega bilirubina je bilo manj pogosto med preiskovanci, ki niso dobivali ribavirina.

#### Prejemniki presajenih jeter

Celotne varnostne značilnosti pri prejemnikih presadka, okuženih s HCV, ki so prejeli zdravilo Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter ribavirin (poleg imunosupresivnih

zdravil), je bila podobna kot pri preiskovancih, zdravljenih z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter ribavirinom v kliničnih preskušanjih 3. faze, čeprav so bili nekateri neželeni učinki pogostejši. 10 preiskovancev (29,4 %) je imelo vsaj eno poizhodiščno vrednost hemoglobina pod 10 g/dl. 10 od 34 preiskovancev (29,4 %) so zaradi znižanja hemoglobina prilagodili odmere ribavirina, pri 2,9 % (1/34) pa so uporabo ribavirina začasno prekinili. Prilagoditev odmerka ribavirina ni vplivala na deleže SVR. 5 preiskovancev je potrebovalo eritropoetin; pri vseh te se je zdravljenje z ribavirinom začelo z odmerkom od 1000 do 1200 mg na dan. Noben preiskovanec ni dobil transfuzije krvi.

#### Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Celotne varnostne značilnosti pri preiskovancih sočasno okuženih s HCV in HIV-1 so bile podobne kot so jih opažali pri preiskovancih, okuženih samo s HCV. Prehodna zvišanja celokupnega bilirubina (v glavnem indirektnega) na > 3-kratno ZNM so se pojavila pri 17 (27,0 %) preiskovancih; 15 teh preiskovancev je prejelo atazanavir. Noben preiskovanec s hiperbilirubinemijo ni imel sočasno zvišanih aminotransferaz.

#### Neželeni učinki o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:* med zdravljenjem z zdravilom Exviera z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez ribavirina so opazili dekompenzacijo jeter in okvaro jeter (glejte poglavje 4.4). Pogostnost teh dogodkov je neznana.

#### Pediatrična populacija

Varnost zdravila Exviera še ni ugotovljena pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let. Podatkov ni na voljo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Največji dokumentirani enkratni odmerek dasabuvirja, uporabljen pri zdravih prostovoljcih, je bil 2 g. Opazili niso nobenih neželenih učinkov, povezanih z raziskovanim zdravilom, ali klinično pomembnih laboratorijskih nepravilnosti. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika kontrolirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX16

#### Mehanizem delovanja

Dasabuvir je nenukleoziden zaviralec od RNA-odvisne RNA-polimeraze HCV, kodirane z genom NS5B, ki je nujna za replikacijo virusnega genoma.

Sočasna uporaba dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir združuje tri direktno delujoča protivirusna zdravila z različnimi mehanizmi delovanja. Profili odpornosti se med njimi ne prekrivajo in takšno zdravljenje je usmerjeno proti HCV na več stopnjah virusnega življenjskega ciklusa. Za njegove farmakološke lastnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

### Aktivnost v celični kulturi in biokemičnih študijah

V preizkusih z replikonsko celično kulturo HCV je bila  $EC_{50}$  dasabuvirja proti sevu genotipa 1a-H77 7,7 nM in proti sevu genotipa 1b-Con1 1,8 nM. V prisotnosti 40 % človeške plazme je replikonska aktivnost dasabuvirja oslabela za 12- do 13-krat. Povprečna  $EC_{50}$  dasabuvirja proti replikonom, ki so vsebovali NS5B iz skupine izolatov še nezdravljenih in z genotipom 1a in 1b, je bila v preizkusu replikonske celične kulture HCV 0,77 nM (razpon od 0,4 do 2,1 nM, n = 11) za 1a in 0,46 nM (razpon od 0,2 do 2 nM, n = 10) za 1b. V biokemičnih preizkusih je dasabuvir zavrl skupino polimeraz genotipa 1a in 1b s povprečno  $IC_{50}$  4,2 nM (razpon od 2,2 do 10,7 nM, n = 7).

Presnovek dasabuvirja M1 je imel v preskusih z replikonsko celično kulturo HCV vrednosti  $EC_{50}$  proti sevu genotipa 1a-H77 39 nM in sevu genotipa 1b-Con1 8 nM; aktivnost presnovka M1 je bila v prisotnosti 40 % človeške plazme 3- do 4-krat zmanjšana. Dasabuvir je v biokemičnih preizkusih zmanjšal aktivnost proti NS5b polimerazam HCV genotipov 2a, 2b, 3a in 4a (vrednosti  $IC_{50}$  vrednosti od 900 nM do > 20  $\mu$ M).

### Odpornost

#### *V celični kulturi*

Odpornost proti dasabuvirju, povezana z variantami NS5B, selekcioniranih v celičnih kulturah ali identificiranih v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3, so fenotipsko opredelili v ustreznih replikonih genotipa 1a ali 1b.

Pri genotipu 1a so substitucije C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R in Y561H v genu NS5B HCV zmanjšale občutljivost za dasabuvir. V replikonu genotipa 1a so substitucije M414T, S556G ali Y561H zmanjšale aktivnost dasabuvirja za 21- do 32-krat, substitucije A553T, G554S ali S556R za 152- do 261-krat in substituciji C316Y in Y448H za 1472- in 975-krat. G558R in D559G/N so opažali kot med zdravljenjem nastali substituciji, toda aktivnosti dasabuvirja proti tema variantama zaradi slabe replikacijske sposobnosti niso ocenili. Pri genotipu 1b so substitucije C316N, C316Y, M414T, Y448H in S556G v NS5B HCV zmanjšale občutljivost za dasabuvir. Aktivnost dasabuvirja se je s substitucijo C316N v replikonu genotipa 1b zmanjšala za 5-krat, s S556G za 11-krat, z M414T ali Y448H za 46-krat in s C316Y za 1569-krat. Dasabuvir je ohranil polno aktivnost proti replikonom, ki so imeli substitucije S282T na nukleozidnem vezavnem mestu, M423T na spodnjem palčevem mestu oziroma P495A/S, P496S ali V499A na zgornjem palčevem mestu.

#### *Vpliv izhodiščnih substitucij/polimorfizmov HCV na odziv na zdravljenje*

Opravljen je bila kumulativna analiza preiskovancev, okuženih s HCV genotipa 1, ki so bili v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 zdravljeni z dasabuvirjem, ombitasvirjem in paritaprevirjem, z ribavirinom ali brez njega, za preučitev povezanosti izhodiščnih substitucij/polimorfizmov NS3/4A, NS5A oziroma NS5B na izid zdravljenja pri teh priporočenih shemah.

V več kot 500 izhodiščnih vzorcih genotipa 1a v tej analizi sta bili najpogosteje opaženi z odpornostjo povezani varianti M28V (7,4 %) v genu NS5A in S556G (2,9 %) v genu NS5B. Q80K je sicer zelo razširjen polimorfizem NS3 (41,2 % vzorcev), vendar povzroča minimalno odpornost proti paritaprevirju. Z odpornostjo povezane variante na aminokislinskih mestih R155 in D168 v NS3 so izhodiščno opažali redko (manj kot 1 %). V več kot 200 izhodiščnih vzorcih genotipa 1b v tej analizi sta bili najpogosteje opaženi z odpornostjo povezani varianti Y93H (7,5 %) v NS5A in C316N (17,0 %) v NS5B. Glede na majhen delež neuspešnega zdravljenja, zabeležen ob uporabi priporočenih

shem zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1a in 1b, prisotnost izhodiščnih variant le malo vpliva na verjetnost za doseganje trajnega virološkega odziva (SVR).

#### *V kliničnih študijah*

Virološki neuspeh (primarni recidiv po zdravljenju) se je v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 pojavil pri skupno 74 od 2.510 preiskovancev (3 %), okuženih s HCV genotipa 1 in zdravljenih s shemami, ki so vsebovale dasabuvir, ombitasvir in paritaprevir z ribavirinom ali brez njega (v obdobju 8, 12 ali 24 tednov). Med zdravljenjem nastale variante in njihova prevalenca v teh populacijah z virološkim neuspehom so prikazane v preglednici 5. Pri 67 preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, so variante NS3 opažali pri 50 preiskovancih, variante NS5A pri 46 preiskovancih, variante NS5B pri 37 preiskovancih; med zdravljenjem nastale variante so ugotovili pri vseh 3 tarčnih genih zdravil pri 30 preiskovancih. Pri 7 preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, so med zdravljenjem nastale variante NS3 ugotovili pri 4 preiskovancih, variante NS5A pri 2 preiskovancih ter NS3 in NS5A pri 1 preiskovancu. Noben preiskovanec, okužen z genotipom 1b, ni imel med zdravljenjem nastalih variant pri vseh 3 tarčnih genih zdravil.

**Preglednica 5. Med zdravljenjem nastale aminokislinske substitucije v kumulativni analizi shem z zdraviloma Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (z RBV ali brez njega) v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 (N = 2510)**

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

- Opažene pri vsaj 2 preiskovancih iste podvrste.
- N = 66 za tarčni gen NS5B.
- Substitucije so opažali v kombinaciji z drugimi nastalimi substitucijami na mestih R155 in D168 NS3.
- Opaženo v kombinaciji pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1b.
- Opaženo v kombinaciji pri 6 % (4/67) preiskovancev.

Opomba: Naslednje variante so bile selekcionirane v celični kulturi, vendar niso nastale med zdravljenjem: varianta gena NS3A156T v genotipu 1a ter R155Q in D168H v genotipu 1b; varianta gena NS5A Y93C/H v genotipu 1a in L31F/V ali Y93H v kombinaciji z L28M, L31F/V ali P58S v genotipu 1b; in Y448H NS5B v genotipu 1a in M414T in Y448H v genotipu 1b.

#### Trajnost z odpornostjo povezanih substitucij

Trajnost aminokislinskih substitucij v NS3, NS5A oziroma NS5B, povezanih z odpornostjo proti paritaprevirju, ombitasvirju oziroma dasabuvirju, so ocenili pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, v preskušanjih faze 2b. Med zdravljenjem z dasabuvirjem nastale variante M414T, G554S, S556G, G558R ali D559G/N v genu NS5B so ugotovili pri 34 preiskovancih. Med zdravljenjem z ombitasvirjem nastale variante M28T, M28V ali Q30R v genu NS5A so ugotovili pri 32



preiskovancih. Med zdravljenjem s paritaprevirjem nastale variante V36A/M, R155K ali D168V v genu NS3 so ugotovili pri 47 preiskovancih.

Varianti V36A/M in R155K gena NS3 in varianti M414T in S556G gena NS5B so ostale zaznavne 48. teden po zdravljenju, medtem ko variante D168V gena NS3 in vseh drugih variant gena NS5B 48. teden po zdravljenju niso ugotovili. Vse med zdravljenjem nastale variante gena NS5A so ostale zaznavne 48. teden po zdravljenju. Zaradi visokih deležev SVR pri genotipu 1b trendov trajnosti med zdravljenjem nastalih variant pri tem genotipu ni bilo mogoče ugotoviti.

Nezaznava virusa, ki je nosilec z odpornostjo povezane substitucije, ne pomeni, da odporni virus ni več prisoten v klinično pomembni koncentraciji. Dolgoročni klinični vpliv pojava oziroma vztrajanja virusov s substitucijami, povezanimi z odpornostjo proti zdravilu Exviera in kombinaciji ombitasvir/paritaprevir/ritonavir na zdravljenje v prihodnje ni znan.

#### Navzkrižna odpornost

Po skupini je mogoče navzkrižno odpornost pričakovati med zaviralci NS5A, zaviralci proteaz NS3/4A in nenukleozidnimi zaviralci NS5B. Vpliv predhodnega zdravljenja z dasabuvirjem, ombitasvirjem ali paritaprevirjem na učinkovitost drugih zaviralcev NS5A, zaviralcev proteaz NS3/4A ali zaviralcev NS5B ni raziskan.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Exviera v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem (z ribavirinom ali brez njega) so preučili v sedmih kliničnih preskušanjih 3. faze (vključno z dvema preskušanjema izključno pri bolnikih s kompenzirano cirozo (Child-Pugh A)) pri več kot 2.360 preiskovancih s kronično okužbo s hepatitisom C genotipa 1, kot povzema preglednica 6.

**Preglednica 6. Globalna multicentrična preskušanja 3. faze z zdravili Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, z ribavirinom (RBV) ali brez njega.**

Preskušanje	Število zdravljenih preiskovancev	Genotip (GT) HCV	Povzetek načrta študije
<b>Še nezdravljeni, brez ciroze</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Skupina A: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Skupina A: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Skupina A: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Že zdravljeni s peginteferonom+ribavirinom, brez ciroze</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Skupina A: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: Placebo
PEARL II (odprta)	179	GT1b	Skupina A: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Še nezdravljeni in že zdravljeni s peginteferonom+ribavirinom, s kompenzirano cirozo</b>			
TURQUOISE II (odprta)	380	GT1	Skupina A: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 tednov) Skupina B: Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 tednov)
TURQUOISE III (odprta)	60	GT1b	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 tednov)

V vseh sedmih preskušanjih je bil odmerek zdravila Exviera 250 mg dvakrat na dan in odmerek kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25/150/100 mg enkrat na dan. Preiskovanci, ki so dobivali ribavirin, so dobivali odmerek 1000 mg ribavirina na dan, če so tehtali manj kot 75 kg, oziroma odmerek 1200 mg na dan, če so tehtali 75 kg ali več.

Trajni virološki odziv (SVR – *sustained virologic response*) je bil v študijah 3. faze primarni opazovani dogodek za določitev deleža ozdravitve HCV. Opredeljen je bil kot nemogoča kvantifikacija ali nezaznavnost HCV RNA 12 tednov po koncu zdravljenja (SVR12). Trajanje zdravljenja je bilo v vsakem preskušanju fiksno in ga niso prilagajali koncentraciji HCV RNA pri preiskovancih (algoritem brez upoštevanja odziva). Koncentracijo HCV RNA v plazmi so v kliničnih preskušanjih merili s testom COBAS TaqMan HCV test (verzija 2.0), ki je namenjen za uporabo s sistemom High Pure System. Preizkus je imel spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ) 25 i.e./ml.

*Klinična preskušanja pri še nezdravljenih odraslih*

SAPPHIRE-I – genotip 1, še nezdravljeni

Preskušanje SAPPHIRE-I je bilo globalno, multicentrično, randomizirano, dvojno slepo in s placebom kontrolirano preskušanje pri 631 še nezdravljenih odraslih, ki so imeli kronično okužbo z virusom hepatitisa C genotipa 1 brez ciroze. Zdravilo Exviera in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so dobivali 12 tednov v kombinaciji z ribavirinom. Preiskovanci, randomizirani v placebo skupino, so 12 tednov prejeli placebo, potem pa so 12 tednov odprto prejeli zdravilo Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaciji z ribavirinom.

Zdravljeni preiskovanci (N = 631) so bili mediano stari 52 let (razpon: od 18 do 70); 54,5 % je bilo moških; 5,4 % je bilo črncev; 16,2 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m<sup>2</sup>; 15,2 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 69,3 % jih je imelo genotip IL28B ne-CC; 79,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 15,4 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 8,7 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 67,7 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 32,3 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b.

Preglednica 7 prikazuje deleže SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1, ki so v preskušanju SAPPHIRE-I 12 tednov dobivali zdravilo Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaciji z ribavirinom.

**Preglednica 7. SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1, v preskušanju SAPPHIRE-I**

Izid zdravljenja	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 12 tednov		
	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotip 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotip 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>			
VN med zdravljenjem <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Drugo <sup>b</sup>	9/473	1,9	

a. Potrjen HCV  $\geq 25$  i.e./ml po HCV RNA  $< 25$  i.e./ml med zdravljenjem, potrjeno zvečanje HCV RNA za 1 log<sub>10</sub> i.e./ml od najnižje točke, ali HCV RNA stalno  $\geq 25$  i.e./ml ob vsaj 6 tednih zdravljenja.

b. "Drugo" vključuje zgodnjo ukinitiv zdravlila, ki ni posledica virološkega neuspeha in manjkajoče vrednosti HCV RNA znotraj okna SVR12.

Virološki neuspeh med zdravljenjem se ni pojavil pri nobenem preiskovancu, okuženem s HCV genotipa 1b, recidiv pa se je pojavil pri enem takšnem preiskovancu.

PEARL-III – genotip 1b, še nezdravljeni

Preskušanje PEARL-III je bilo globalno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje pri 419 še nezdravljenih odraslih, ki so imeli kronično okužbo z virusom hepatitisa C genotipa 1b brez ciroze. Preiskovanci so bili randomizirani v razmerju 1:1 za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega.

Zdravljeni preiskovanci (N = 419) so bili mediano stari 50 let (razpon: od 19 do 70); 45,8 % je bilo moških; 4,8 % je bilo črncev; 16,5 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m<sup>2</sup>; 9,3 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 79,0 % jih je imelo genotip IL28B ne-CC; 73,3 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 20,3 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 10,0 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

Preglednica 8 prikazuje deleže SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, ki so v preskušanju PEARL III 12 tednov dobivali zdravilo Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega. V tej študiji so bili deleži SVR12 z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir brez ribavirina (100 %) podobni kot z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom (99,5 %).

**Preglednica 8. SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, v preskušanju PEARL III**

Izid zdravljenja	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiv	0/210	0		0/209	0	
Drugo	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV– genotip 1a, še nezdravljeni

Preskušanje PEARL-IV je bilo globalno, multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje pri 305 še nezdravljenih odraslih, ki so imeli kronično okužbo z virusom hepatitisa C genotipa 1a brez ciroze. Preiskovanci so bili randomizirani v razmerju 1:2 za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega.

Zdravljeni preiskovanci (N = 305) so bili mediano stari 54 let (razpon: od 19 do 70); 65,2 % je bilo moških; 11,8 % je bilo črncev; 19,7 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,7 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 69,2 % jih je imelo genotip IL28B ne-CC; 86,6 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 18,4 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 17,7 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

Preglednica 9 prikazuje deleže SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, ki so v preskušanju PEARL IV 12 tednov dobivali zdravilo Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega. Kombinacija zdravila Exviera in ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja brez ribavirina je bila neinferiorna kombinaciji zdravila Exviera in ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja z ribavirinom.

**Preglednica 9. SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, v preskušanju PEARL IV**

Izid zdravljenja	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiv	1/98	1,0		10/194	5,2	
Drugo	1/100	1,0		4/205	2,0	

*Klinična preskušanja pri odraslih, ki so že bili zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom*

SAPPHIRE-II – genotip 1, že zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom

Preskušanje SAPPHIRE-II je bilo globalno, multicentrično, randomizirano, dvojno slepo in s placebom kontrolirano preskušanje pri 394 preiskovancih, ki so imeli kronično okužbo z virusom hepatitisa C genotipa 1 brez ciroze in s predhodnim zdravljenjem s pegIFN/RBV niso dosegli SVR. Preiskovanci so zdravljenje z zdraviloma Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaciji z ribavirinom dobivali 12 tednov. Preiskovanci, randomizirani v placebo skupino, so 12 tednov prejeli placebo, potem pa so 12 tednov prejeli zdravilo Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaciji z ribavirinom.

Zdravljeni preiskovanci (N = 394) so bili mediano stari 54 let (razpon: od 19 do 71); 49,0 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 21,8 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 29,2 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 57,6 % je bilo moških; 8,1 % je bilo črncev; 19,8 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,6 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 89,6 % jih je imelo genotip IL28B ne-CC; 87,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 17,8 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 14,5 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 58,4 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 41,4 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b.

Preglednica 10 prikazuje deleže SVR12 pri že zdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1, ki so v preskušanju SAPPHIRE-II 12 tednov dobivali zdravilo Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinaciji z ribavirinom.

**Preglednica 10. SVR12 pri preiskovancih, ki so bili že zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom, okuženih z genotipom 1, v preskušanju SAPPHIRE-II**

Izid zdravljenja	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 12 tednov		
	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV genotip 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV genotip 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>			
VN med zdravljenjem	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Drugo	4/297	1,3	

Nobeden izmed preiskovancev z okužbo s HCV genotipa 1b ni doživel virološkega neuspeha med zdravljenjem in 2 preiskovanca z okužbo s HCV genotipa 1b sta doživela ponovitev bolezni.

*PEARL-II – genotip 1b, že zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom*

Preskušanje PEARL-II je bilo globalno multicentrično, randomizirano, odprto preskušanje pri 179 odraslih, ki so imeli kronično okužbo z virusom hepatitisa C genotipa 1b brez ciroze in s predhodnim zdravljenjem s pegIFN/RBV niso dosegli SVR. Preiskovanci so bili randomizirani v razmerju 1:1 za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega.

Zdravljeni preiskovanci (N = 179) so bili mediano stari 57 let (razpon: od 26 do 70); 35,2 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 28,5 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 36,3 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 54,2 % je bilo moških; 3,9 % je bilo črncev; 21,8 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m<sup>2</sup>; 12,8 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 90,5 % jih je imelo genotip IL28B ne-CC; 87,7 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 17,9 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 14,0 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

Preglednica 11 prikazuje deleže SVR12 pri že zdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, ki so v preskušanju PEARL II 12 tednov dobivali zdravilo Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega. V tej študiji so bili deleži SVR12 z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir brez ribavirina (100 %) podobni kot z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom (97,7 %).

**Preglednica 11. SVR12 pri preiskovancih, ki so bili že zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom, okuženih z genotipom 1b, v preskušanju PEARL II**

Izid zdravljenja	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	0/88	0		0/91	0	
Recidiv	0/88	0		0/91	0	
Drugo	2/88	2,3		0/91	0	

*Klinično preskušanje pri preiskovancih s kompenzirano cirozo*

*TURQUOISE-II – še nezdravljeni ali že zdravljeni preiskovanci s peginterferonom+ribavirinom, z genotipom 1 in s cirozo*

Preskušanje TURQUOISE-II je bilo globalno multicentrično, randomizirano, odprto preskušanje izključno pri 380 preiskovancih, okuženih z genotipom 1, ki so imeli kompenzirano cirozo (Child-Pugh A) in še niso bili zdravljeni ali med predhodnim zdravljenjem s pegIFN/RBV niso dosegli SVR. Preiskovanci so zdravljenje z zdravilom Exviera in ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem v kombinaciji z ribavirinom dobivali 12 ali 24 tednov.

Zdravljeni preiskovanci (N = 380) so bili mediano stari 58 let (razpon: od 21 do 71); 42,1 % jih še ni bilo zdravljenih, 36,1 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 8,2 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 13,7 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 70,3 % je bilo moških; 3,2 % je bilo črncev; 28,4 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m<sup>2</sup>; 14,7 % jih je imelo število trombocitov manj kot 90 x 10<sup>9</sup>/l; 49,7 % jih je imelo albumin manj kot 40 g/l; 86,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 81,8 % jih je imelo genotip IL28B ne-CC; 24,7 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 68,7 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a, 31,3 % pa okužbo s HCV genotipa 1b.

Preglednica 12 prikazuje deleže SVR12 pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1, ki so imeli kompenzirano cirozo in še niso bili zdravljeni ali so bili predhodno zdravljeni s pegIFN/RBV.

**Preglednica 12. SVR12 pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1, ki so imeli kompenzirano cirozo in še niso bili zdravljeni ali so bili predhodno zdravljeni s pegIFN/RBV.**

Izid zdravljenja	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV					
	12 tednov			24 tednov		
	n/N	%	IZ <sup>a</sup>	n/N	%	IZ <sup>a</sup>
<b>Celotni SVR12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV genotip 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Še nezdravljeni	59/64	92,2		53/56	94,6	
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Predhodno delno odzivni na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotip 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Še nezdravljeni	22/22	100		18/18	100	
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Predhodno delno odzivni na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Drugo	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Za primarne opazovane dogodke učinkovitosti (celotni delež SVR12) so uporabljeni 97,5 % intervali zaupanja; za dodatne opazovane dogodke učinkovitosti (deleži SVR12 pri preiskovancih, okuženih s HCV genotipov 1a in 1b) so uporabljeni 95 % intervali zaupanja.

Deleži recidivov pri preiskovancih z GT1a in cirozo so predstavljeni v preglednici 13 glede na izhodiščne laboratorijske vrednosti.

**Preglednica 13. TURQUOISE-II: Deleži recidivov glede na izhodiščne laboratorijske vrednosti po 12 in 24 tednih zdravljenja pri preiskovancih s kompenzirano cirozo, okuženih z genotipom 1a**

	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 12-tedenska skupina	Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 24-tedenska skupina
Število odzivnih na koncu zdravljenja	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombociti ≥ 90 x 10 <sup>9</sup> /l IN albumin ≥ 35 g/l pred zdravljenjem		
Da (za vse tri zgoraj našete parametre)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Ne (za kateri koli zgoraj našeti parameter)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)

\*AFP = alfa-fetoprotein v serumu

Pri preiskovancih, ki so imeli izhodiščno ugodne vse tri laboratorijske vrednosti (AFP < 20 ng/ml, trombocite ≥ 90 x 10<sup>9</sup>/l in albumin ≥ 35 g/l), so bili deleži recidiva podobni pri tistih, ki so bili zdravljeni 12 tednov, in pri tistih, ki so bili zdravljeni 24 tednov.

### TURQUOISE-III – klinično preskušanje pri preiskovancih, okuženih z GT1b in s cirozo, brez RBV

TURQUOISE-III je preskušanje faze 3.b, odprto, z eno samo skupino, multicentrično, v katerem se ugotavlja učinkovitost in varnost zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (brez ribavirina), ki ju odrasli, okuženi s HCV GT1b, ki še niso bili zdravljeni in taki, ki so bili predhodno zdravljeni s pegIFN/RBV ter s kompenzirano cirozo, prejemajo 12 tednov.

60 bolnikov je bilo randomiziranih in zdravljenih in 60/60 (100 %) jih je doseglo SRV12. Glavne značilnosti so prikazane spodaj.

#### **Preglednica 14. Glavne demografske značilnosti v TURQUOISE-III**

<b>Značilnosti</b>	<b>N = 60</b>
Starost, mediana leta (razpon)	60.5 (26-78)
Moški spol, n (%)	37 (61)
IL28B ne-CC genotip, n (%)	50 (83)
Predhodno zdravljenje za HCV:	
nezdravljeni, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Izhodiščni albumin, median g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Izhodiščno število trombocitov, mediano ( $\times 10^9/L$ )	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

#### Kumulativne analize kliničnih preskušanj

##### *Trajnost odziva*

Skupno je imelo v kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze rezultate HCV RNA za SVR12 in za SVR24 660 preiskovancev. Pri teh preiskovancih je bila pozitivna napovedna vrednost SVR12 za SVR24 99,8 %.

##### *Kumulativna analiza učinkovitosti*

V kliničnih preskušanjih 3. faze je 1075 preiskovancev (vključno z 181 s kompenzirano cirozo) prejelo priporočeno shemo (glejte poglavje 4.2). Preglednica 15 prikazuje deleže SVR za te preiskovance.

Od preiskovancev, ki so prejeli priporočeno shemo, jih je SVR skupno doseglo 97 % (med temi je 181 preiskovancev s kompenzirano cirozo doseglo 97 % SVR), medtem ko se je pri 0,5 % pojavil virološki preboj, pri 1,2 % pa recidiv po zdravljenju.



**Preglednica 15. Deleži SVR12 glede na priporočene sheme zdravljenja in po populacijah bolnikov**

Trajanje zdravljenja	HCV Genotip 1b Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV Genotip 1a Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Z RBV	
	Brez ciroze	S kompenzirano cirozo	Brez ciroze	S kompenzirano cirozo
	12 tednov	12 tednov	12 tednov	12 ali 24 tednov
Še nezdravljeni	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Zdravljeni s pegIFN/RBV zdravljeni	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Predhodno recidiv	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Predhodno delni odziv	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Predhodno brez odziva	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Drugi neuspehi s pegIFN/RBV	0	100 % (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>SKUPAJ</b>	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+Druge vrste neuspehov s pegIFN/RBV vključuje slabše dokumentirane neodzive, recidive/preboje ali druge neuspehe s pegIFN.

*Vpliv prilagoditve odmerka ribavirina na verjetnost SVR*

V kliničnih preskušanjih 3. faze 91,5 % preiskovancev med zdravljenjem ni potrebovalo prilagoditve odmerka ribavirina. Med 8,5 % preiskovancev, ki so jim med zdravljenjem prilagodili odmerek ribavirina, je bil delež SVR (98,5 %) primerljiv tistemu med preiskovanci, ki so začetni odmerek ribavirina ohranili ves čas zdravljenja.

*Klinična preskušanja pri preiskovancih s sočasno okužbo s HCV genotipa 1/HIV-1*

V odprtem kliničnem preskušanju (TURQUOISE-I) so varnost in učinkovitost 12- ali 24-tedenskega zdravljenja z zdravilom Exviera in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter ribavirinom ocenili pri 63 preiskovancih, s kroničnim hepatitisom s HCV genotipa 1 in sočasno okužbo s HIV-1. Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih, sookuženih s HCV/HIV-1, glejte poglavje 4.2. Preiskovanci so prejeli stabilno shemo antiretrovirusne terapije (ART) za HIV1, ki je vključevala z ritonavirjem okrepljeni atazanavir ali raltegravir, uporabljen z osnovno shemo tenofovirja ter emtricitabina ali lamivudina.

Mediana starost zdravljenih preiskovancev (N = 63) je bila 51 let (razpon: od 31 do 69); 24 % preiskovancev je bilo črncev, 81 % preiskovancev je imelo genotip IL28B ne-CC, 19 % preiskovancev je imelo kompenzirano cirozo, 67 % preiskovancev še ni bilo zdravljenih zaradi HCV, 33 % preiskovancev je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja pegIFN/RBV, 89 % preiskovancev je imelo okužbo s HCV genotipa 1a.

Preglednica 16 prikazuje deleže SVR12 pri preiskovancih s HCV genotipom 1 in sočasno okuženih s HIV-1 v študiji TURQUOISE-I.

**Preglednica 16. SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HIV-1, v študiji TURQUOISE-I**

<b>Opazovani dogodek</b>	<b>Skupina A 12 tednov N = 31</b>	<b>Skupina B 24 tednov N = 32</b>
SVR12, n/N (%) [95 % IZ]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Izid pri preiskovancih, ki niso dosegli SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0	1
Recidiv po zdravljenju	1	2 <sup>a</sup>
Drugo	1	0

a. Glede na analize izhodiščnih vzorcev in vzorcev ob virološkem neuspehu se zdi, da so bili ti virološki neuspehi posledica ponovne okužbe.

V študiji TURQUOISE-I so se deleži SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1, skladali z deleži SVR12, ugotovljenimi v preskušanjih 3. faze pri preiskovancih, okuženih samo s HCV. SVR12 je doseglo 7 od 7 preiskovancev, okuženih z genotipom 1b, in 51 od 56 preiskovancev, okuženih z genotipom 1a. SVR12 je doseglo 5 od 6 preiskovancev s kompenzirano cirozo v vsaki skupini.

*Klinična preskušanja pri prejemnikih presajenih jeter*

V študiji CORAL-1 so varnost in učinkovitost zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir skupaj z ribavirinom v obdobju 24 tednov raziskali pri 34 prejemnikih presajenih jeter, okuženih s HCV genotipa 1, ki so bili v študijo vključeni vsaj 12 mesecev po presaditvi. Odmerek ribavirina je bil prilagojen individualno po raziskovalčevi presoji; večina bolnikov je kot začetni odmerek prejela od 600 do 800 mg in večina bolnikov je tudi na koncu zdravljenja prejela od 600 do 800 mg na dan.

Vključenih je bilo 34 preiskovancev (29 z okužbo s HCV genotipa 1a in 5 z okužbo s HCV genotipa 1b), ki po presaditvi niso bili zdravljeni zaradi okužbe s HCV in so imeli oceno fibroze po METAVIR F2 ali manj. SVR 12 je doseglo 33 od 34 preiskovancev (97,1 %) (96,6 % okuženih z genotipom 1a in 100 % okuženih z genotipom 1b). Recidiv po zdravljenju se je pojavil enemu preiskovancu, okuženemu s HCV genotipa 1a.

*Klinična preskušanja pri bolnikih, ki so prejeli kronično opioidno nadomestno zdravljenje*

V multicentrični, odprti študiji 2. faze z eno samo skupino je 38 še nezdravljenih bolnikov oz. bolnikov, že zdravljenih s pegIFN/RBV, brez ciroze in okuženih z genotipom 1, ki so dobivali stabilne odmerke metadona (N = 19) ali buprenorfina, z naloksonom ali brez njega, (N = 19) 12 tednov prejelo zdravilo Exviera v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem in ribavirinom. Mediana starost zdravljenih preiskovancev je bila 51 let (razpon: od 26 do 64); 65,8 % je bilo moških in 5,3 % je bilo črncev. Večina (86,6 %) jih je imela izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i.e./ml in večina (84,2 %) je bila okužena z genotipom 1a; 68,4 % jih je imelo genotip IL28B ne-CC; 15,8 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 5,3 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 94,7 % jih predhodno še ni bilo zdravljenih za HCV.

Skupno je SVR12 doseglo 37 (97,4 %) od 38 preiskovancev. Pri nobenem preiskovancu se med zdravljenjem ni pojavil virološki neuspeh ali recidiv.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdraviloma Exviera in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti kombinacije zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so ocenili pri zdravih odraslih in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C. Preglednica 16 prikazuje povprečni  $C_{max}$  in AUC za zdravilo Exviera 250 mg dvakrat na dan s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg enkrat na dan po večkratnih odmerkih s hrano pri zdravih prostovoljcih.

**Preglednica 17. Geometrična sredina  $C_{max}$  in AUC večkratnih odmerkov zdravila Exviera 250 mg dvakrat na dan in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg enkrat na dan s hrano pri zdravih prostovoljcih.**

	$C_{max}$ (ng/ml) (KV %)	AUC (ng*hr/ml) (KV %)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

### Absorpcija

Dasabuvir se je po peroralni uporabi absorbiral s povprečnim  $t_{max}$  približno 4 do 5 ur. Izpostavljenost dasabuvirju se je povečevala sorazmerno odmerku in kopičenje je minimalno. Farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja dasabuvirja, uporabljenega sočasno z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem je doseženo po približno 12 dneh uporabe.

### *Vpliv hrane*

Dasabuvir je treba jemati s hrano. Vsa klinična preskušanja z dasabuvirjem so bila izvedena po uporabi s hrano.

V primerjavi s stanjem na tešče je hrana zvečala izpostavljenost (AUC) dasabuvirju za do 30 %. Zvečanje izpostavljenosti je bilo podobno ne glede na vrsto obroka (npr. zelo masten obrok v primerjavi z zmerno mastnim) ali kalorično vrednost (približno 600 kcal v primerjavi s približno 1000 kcal). Da bi bila absorpcija čim večja, je treba zdravilo Exviera vzeti s hrano, ne glede na vsebnost maščob in kalorij.

### Porazdelitev

Dasabuvir je v zelo veliki meri vezan na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi je pri človeku segalo od 0,5 do 0,7; to kaže, da se dasabuvir v prvi vrsti porazdeli v plazemskem razdelku polne krvi. Dasabuvir je bil v razponu koncentracij od 0,05 do 5  $\mu\text{g/ml}$  več kot 99,5 % vezan na beljakovine v človeški plazmi in glavni presnovek M1 dasabuvirja je bil 94,5 % vezan na beljakovine v humani plazmi. V stanju dinamičnega ravnovesja je bil delež izpostavljenosti M1 v primerjavi z dasabuvirjem približno 0,6. Upošteva se vezavo na beljakovine in aktivnost M1 proti HCV genotipa 1 in vitro je pričakovati, da je njegov prispevek k učinkovitosti podoben kot prispevek dasabuvirja. Poleg tega je M1 substrat prenašalcev jetrnega prevzema družine OATP in OCT1 in je tako lahko koncentracija hepatocitov ter s tem prispevek k učinkovitosti večji kot pri dasabuvirju.

### Biotransformacija

Dasabuvir se pretežno presnovi s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A. Po uporabi 400-mg odmerka  $^{14}\text{C}$ -dasabuvirja pri človeku je bil nespremenjeni dasabuvir glavna sestavina (približno 60 %) z zdravilom povezane radioaktivnosti v plazmi. V plazmi so ugotovili sedem presnovkov. Največ je bilo v plazmi presnovka M1, ki je predstavljal 21 % z zdravilom povezane radioaktivnosti (AUC) v obtoku (AUC) po enkratnem odmerku; nastane z oksidativno presnovo, pretežno s CYP2C8.

## Izločanje

Po uporabi dasabuvirja z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem je bil povprečni plazemski razpolovni čas dasabuvirja približno 6 ur. Po uporabi odmerka 400 mg <sup>14</sup>C-dasabuvirja se je približno 94 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in le malo radioaktivnosti (približno 2 %) v urinu. Na račun nespremenjenega dasabuvirja je šlo 26,2 % in na račun M1 31,5 % celotnega odmerka v blatu. M1 se v glavnem odstrani z neposrednim izločanjem skozi jetra s prispevkom glukuronidacije preko UGT in v manjši meri oksidativne presnove.

Dasabuvir *in vivo* ne zavira prenašalca organskih anionov (OAT1 – *organic anion transporter*). Prav tako ni pričakovati, da bi v klinično pomembnih koncentracijah zaviral prenašalce organskih kationov (OCT2 – *organic cation transporters*), prenašalce organskih anionov (OAT3) ali ekstruzijskih beljakovin več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2K – *multidrug and toxin extrusion proteins*). Zato zdravilo Exviera ne prizadene prenašanja zdravil s temi proteini.

## Posebne populacije

### *Starejši bolniki*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov kliničnih študij 3. faze bi 10-letno zvečanje ali zmanjšanje starosti od starosti 54 let (mediana starost v študijah 3. faze) povzročila < 10-odstotno spremembo izpostavljenosti dasabuvirju. Farmakokinetičnih informacij za bolnike, starejše od 75 let, ni.

### *Spol ali telesna masa*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov kliničnih študij 3. faze bi bila izpostavljenost preiskovank dasabuvirju približno 14 do 30 % večja kot izpostavljenost preiskovancev. Sprememba telesne mase za 10 kg od telesne mase 76 kg (mediana telesna masa v študijah 3. faze) bi povzročila < 10-odstotno spremembo izpostavljenosti dasabuvirju.

### *Rasa ali etnična pripadnost*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov kliničnih študij 3. faze so imeli azijski preiskovanci od 29 do 39 % večjo izpostavljenost dasabuvirju kot neazijski preiskovanci.

### *Okvara ledvic*

Farmakokinetiko kombinacije 25 mg ombitasvirja, 150 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja (s 400 mg dasabuvirja) so ocenili pri preiskovancih z blago (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min), zmerno (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) in hudo (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) okvaro ledvic glede na preiskovance z normalnim delovanjem ledvic.

Pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic so bile v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic vrednosti AUC za 21 %, 37 % oziroma 50 % večje. Vrednosti AUC dasabuvirja M1 pa so bile 6 %, 10 % oziroma 13 % manjše.

Spremembe izpostavljenosti dasabuvirju pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Omejeni podatki pri bolnikih z ledvično odpovedjo ne kažejo nobenih klinično pomembnih sprememb pri izpostavitvi tudi pri tej skupini bolnikov. Prilagoditev odmerka zdravila Exviera ni potrebna pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali z ledvično odpovedjo na dializi (glejte poglavje 4.2).

## Okvara jeter

Farmakokinetiko kombinacije 400 mg dasabuvirja s 25 mg ombitasvirja, 200 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja so ocenili pri preiskovancih z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter glede na preiskovance z normalnim delovanjem jeter.

Pri preiskovancih z blago okvaro jeter je bila AUC dasabuvirja 17 % večja, z zmerno okvaro 16 % manjša in s hudo okvaro jeter 325 % večja. AUC presnovka dasabuvirja M1 je bila pri prvih nespremenjena, pri drugih 57 % večja in pri tretjih 77 % večja. Vezava dasabuvirja in njegovega presnovka M1 na beljakovine v plazmi se pri preiskovancih z okvaro jeter nista bistveno razlikovali od tistih pri zdravih kontrolnih osebah (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## Pediatrična populacija

Farmakokinetika zdravil Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pri pediatričnih bolnikih ni raziskana (glejte poglavje 4.2).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dasabuvir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* ali *in vivo*, vključno s preizkusom mutagenosti pri bakterijah, preizkusom kromosomskih aberacij na človeških limfocitih iz periferne krvi in v mikrojedrnem preizkusu *in vivo* pri podganah.

Dasabuvir v 6-mesečni študiji transgenskih miši ni bil kancerogen vse do največjega testiranega odmerka (2 g/kg/dan), ob čemer je bila izpostavljenost dasabuvirju glede na AUC 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku ob priporočenem odmerku 500 mg (250 mg dvakrat na dan).

Podobno, dasabuvir ni bil kancerogen v 2-letni študiji pri podganah vse do največjega testiranega odmerka (800 mg/kg/dan), ki je povzročil približno 19-krat večjo AUC izpostavljenost dasabuvirju, kot pri človeku pri 500 mg.

Dasabuvir pri glodalcih ni vplival na embrio-fetalno viabilnost ali na plodnost in pri dveh živalskih vrstah ni bil teratogen. Neželenih učinkov na vedenje, reprodukcijo ali razvoj potomstva niso zabeležili. Največji testirani odmerek dasabuvirja je povzročil izpostavljenost, ki je bila pri podganah od 16- do 24-kratnik in pri kuncih 12-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem kliničnem odmerku.

Dasabuvir je bil glavna snov v mleku doječih podgan, brez vpliva na dojene mladiče. Razpolovni čas izločanja iz mleka podgan je bil rahlo krajši kot iz plazme in AUC je bila približno 2-krat tolikšna kot v plazmi. Ker je dasabuvir substrat BCRP, se porazdelitev v mleko lahko spremeni, če druga sočasno uporabljena zdravila zavrejo ali inducirajo ta prenašalec.

Iz dasabuvirja nastale snovi so minimalno prehajale skozi placento bregjih podgan.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460(i))  
laktoza monohidrat  
kopovidon  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga:

polivinilalkohol (E1203)

titanov dioksid (E171)  
polietilenglikol 3350  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete Exviera so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/PE/PCTFE aluminijaste folije. 56 tablet (večkratno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, vsaka s po 14 tabletami).

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/983/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15.01.2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
NEMČIJA

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

### **• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:**

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Da bi lahko ugotovili ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezanega z zdravilom Exviera, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije varnosti s podatki, ugotovljenimi v kohortah natančno določenih skupin bolnikov, dogovorjenih v protokolu. Končno poročilo o študiji mora biti predloženo do:	Q2 2021



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja škatla (večkratno pakiranje) vsebuje 56 (4 škatle po 14) filmsko obloženih tablet – vključuje modro okence

**1. IME ZDRAVILA**

Exviera 250 mg filmsko obložene tablete  
dasabuvir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo. Dodatne informacije so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje: 56 (4 škatle po 14) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vzemite **eno** tableto zjutraj.  
Vzemite **eno** tableto zvečer.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/983/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

exviera

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Notranja škatla (večkratno pakiranje) s 14 filmsko obloženimi tabletami – brez modrega okenca

**1. IME ZDRAVILA**

Exviera 250 mg filmsko obložene tablete  
dasabuvir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
Komponente večkratnega pakiranja se ne sme izdati posebej.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vzemite **eno** tableto zjutraj.  
Vzemite **eno** tableto zvečer.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/983/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

exviera

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU  
FOLIJA PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

Exviera 250 mg tablete  
dasabuvir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Ltd

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Exviera 250 mg filmsko obložene tablete dasabuvir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Exviera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Exviera
3. Kako jemati zdravilo Exviera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Exviera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Exviera in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Exviera je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje odraslih s kroničnim (dolgotrajnim) hepatitisom C (nalezljiva bolezen, ki prizadane jetra in jo povzroča virus hepatitisa C). Vsebuje zdravilno učinkovino dasabuvir.

Zdravilo Exviera deluje tako, da ustavi razmnoževanje virusa hepatitisa C in okužbo novih celic ter v določenem časovnem obdobju odstrani virus iz krvi.

Tablete zdravila Exviera ne delujejo samostojno. Vedno se jemljejo skupaj z drugim protivirusnim zdravilom, ki vsebuje kombinacijo ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja. Nekateri bolniki lahko jemljejo tudi protivirusno zdravilo, imenovano ribavirin. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katero od teh dveh zdravil boste jemali z zdravilom Exviera.

Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih protivirusnih zdravil, ki jih jemljete z zdravilom Exviera. Če imate kakršna koli vprašanja o vaših zdravilih, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Exviera**

#### **Ne jemljite zdravila Exviera:**

- Če ste alergični na dasabuvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če imate hudo bolezen jeter, ki ni hepatitis C.
- Če jemljete katero koli od zdravil, navedenih v preglednici v nadaljevanju. To pa zato, ker se lahko pojavijo resni ali življenje ogrožajoči učinki, če se zdravilo Exviera in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jemljeta sočasno s temi zdravili. Ta zdravila lahko vplivajo na

delovanje zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in obratno; zdravilo Exviera in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir lahko vplivata na delovanje teh zdravil.

<b>Zdravila, ki jih ne smete jemati z zdravili Exviera</b>	
<b>Zdravilo ali zdravilna učinkovina</b>	<b>Namen uporabe zdravila</b>
karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	pri epilepsiji
efavirenz, etravirin, nevirapin	pri okužbi z virusom HIV
enzalutamid	pri raku prostate
zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot je večina kontracepcijskih tablet in vaginalnih obročkov, ki se uporabljajo kot kontracepcija	kontracepcija
gemfibrozil	za zniževanje holesterola in drugih maščob v krvi
mitotan	pri nekaterih tumorjih nadledvičnih žlez
rifampicin	pri bakterijskih okužbah
šentjanževka ( <i>hypericum perforatum</i> )	zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje tesnobe in blage depresije. To zdravilo je na voljo brez recepta.

Ne jemljite zdravila Exviera, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Exviera posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Exviera se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate tudi bolezen jeter, ki ni hepatitis C;
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal.

Če zdravilo Exviera jemljete s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, obvestite svojega zdravnika, če imate naslednje simptome, ki so lahko znak poslabšanja težav z jetri:

- občutite slabost (siljenje na bruhanje), bruhatate ali ste izgubili apetit;
- opazite porumenelost kože ali oči;
- je vaš urin temnejši kot običajno;
- zmedenost;
- opazite oteklino v predelu trebuha.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom jemanja zdravila Exviera posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Krvne preiskave**

Vaš zdravnik bo opravil krvne preiskave pred in med zdravljenjem z zdravilom Exviera ter po njem. To pa zato, da lahko zdravnik:

- odloči, katera druga zdravila morate jemati z zdravilom Exviera in kako dolgo;
- potrdi, ali je bilo zdravljenje pri vas uspešno in nimate več virusa hepatitisa C;
- preveri neželene učinke zdravila Exviera ali drugih protivirusnih zdravil, ki vam jih je predpisal za uporabo skupaj z zdravilom Exviera (kot sta zdravili "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" in "ribavirin").

### **Otroci in mladostniki**

Ne dajajte zdravila Exviera otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporaba zdravila Exviera pri otrocih in mladostnikih še ni bila raziskana.

### **Druga zdravila in zdravilo Exviera**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo nekatera zdravila, ki jih **ne smete** jemati z zdravilom Exviera – glejte prejšnjo preglednico “Zdravila, ki jih ne smete jemati z zdravilom Exviera”.

**Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta** preden boste začeli jemati zdravilo Exviera, če jemljete katero koli od zdravil v spodnji preglednici. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil. Pred začetkom jemanja zdravila Exviera svojemu zdravniku povejte, če jemljete hormonske kontraceptive. Glejte poglavje o kontracepciji v nadaljevanju.

<b>Zdravila, o katerih morate obvestiti zdravnika, preden vzamete zdravilo Exviera</b>	
<b>Zdravilo ali zdravilna učinkovina</b>	<b>Namen uporabe zdravila</b>
Alprazolam, diazepam	pri tesnobi, napadih panike in težavah s spanjem
ciklosporin, takrolimus	za zaviranje imunskega sistema
ciklobenzaprin, karisoprodol	pri mišičnih krčih
dabigatran	za redčenje krvi
deferasiroks	pomaga pri zmanjševanju ravni železa v krvi
digoksin, amlodipin	pri težavah s srcem in visokem krvnem tlaku
furosemid	pri prekomernem kopičenju tekočine v telesu
hidrokodon	proti bolečini
imatinib	za zdravljenje nekaterih krvnih rakov
levotiroksin	pri težavah s ščitnico
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	pri okužbah z virusom HIV
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	pri želodčnih razjedah in drugih težavah z želodcem
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	za zniževanje holesterola v krvi
s-mefenitoin	pri epilepsiji
teriflunomid	pri multipli sklerozi
sulfasalazin	za zdravljenje in nadziranje vnetne črevesne bolezni ali za zdravljenje revmatoidnega artritisa
varfarin in druga podobna zdravila imenovana antagonisti vitamina K*	za redčenje krvi

\*Vaš zdravnik bo morda moral povečati pogostnost vaših krvnih preiskav, da preveri sposobnost strjevanja vaše krvi.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom jemanja zdravila Exviera posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in kontracepcija**

Učinki zdravila Exviera med nosečnostjo niso znani. Zdravilo Exviera se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi brez učinkovite kontracepcije.

- Vi ali vaš partner morate med zdravljenjem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Zdravila za kontracepcijo, ki vsebujejo etinilestradiol, se ne smejo uporabljati v kombinaciji z zdravilom Exviera. Vprašajte svojega zdravnika za najboljšo kontracepcijo za vas.

Posebna previdnost je potrebna, če se zdravilo Exviera jemlje skupaj z ribavirinom. Ribavirin lahko povzroči resne prirojene okvare. Ribavirin ostane v telesu dolgo časa po prenehanju zdravljenja in učinkovita kontracepcija je zato potrebna tako med zdravljenjem kot tudi še nekaj časa po tem.

- Pri dajanju ribavirina bolnicam, ki zanosijo, obstaja tveganje prirojenih okvar pri novorojenčku.

- Tveganje prirojenih okvar pri novorojenčku obstaja tudi, če ribavirin jemlje bolnik, katerega partnerica zanosi.
- V navodilih za uporabo za ribavirin natančno preberite poglavje »Kontracepcija«. Pomembno je, da informacije preberejo tako moški kot ženske.
- Če vi ali vaša partnerica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Exviera in ribavirinom ali v naslednjih mesecih po zdravljenju, takoj obvestite svojega zdravnika.

### **Dojenje**

Med zdravljenjem z zdravilom Exviera ne smete dojeti. Ni znano ali zdravilna učinkovina v zdravilu Exviera (dasabuvir) prehaja v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri bolniki so poročali o hudi utrujenosti med jemanjem zdravila Exviera in drugih zdravil za zdravljenje hepatitisa C. Če ste utrujeni, ne vozite ali upravljajte s stroji.

### **Zdravilo Exviera vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako jemati zdravilo Exviera**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete zdravila Exviera ne delujejo samostojno. Vedno se jemljejo skupaj z drugim protivirusnim zdravilom kot je kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Zdravnik vam lahko predpiše tudi protivirusno zdravilo, imenovano ribavirin.

### **Koliko jemati**

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan. Vzemite eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer.

### **Kako jemati**

- Tablete vzemite s hrano. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite cele.
- Tablet ne žvečite, drobite ali lomite, ker imajo lahko grenak okus.

### **Kako dolgo jemati zdravilo Exviera**

Zdravilo Exviera boste jemali bodisi 12 ali 24 tednov. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo trajalo zdravljenje. Ne prenehajte jemati zdravila Exviera, razen če vam to naroči zdravnik. Zelo pomembno je, da v celoti zaključite postopek zdravljenja. Tako bodo možnosti, da zdravila ozdravijo okužbo z virusom hepatitisa C, najboljše.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Exviera, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek od priporočenega, takoj obvestite svojega zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Škatlo z zdravilom vzemite s seboj, tako da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Exviera**

Pomembno je, da ne pozabite vzeti tega zdravila. Če ste pozabili vzeti odmerek in če je:

- **več kot 6 ur** do naslednjega odmerka - vzemite pozabljeni odmerek s hrano v najkrajšem možnem času;
- **manj kot 6 ur** do naslednjega odmerka - ne vzemite pozabljenega odmerka, ampak vzemite naslednji odmerek kot običajno s hrano.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite kateri koli neželeni učinek naveden v nadaljevanju:**

**Neželeni učinki pri jemanju zdravila Exviera s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir**

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- srbenje.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- Otekanje plasti kože, ki lahko prizadane katerikoli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali grlom, in lahko povzroči oteženo požiranje ali dihanje (angioedem).

**Neželeni učinki pri jemanju zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom:**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- občutek hude utrujenosti (utrujenost)
- občutek siljenja za bruhanje (navzea)
- srbenje
- težave s spanjem (insomnija)
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije (astenija).

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anemija (majhno število rdečih krvnih celic).

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- Otekanje plasti kože, ki lahko prizadane katerikoli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali grlom, in lahko povzroči oteženo požiranje ali dihanje (angioedem).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Exviera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Exviera

- Ena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460(i)), laktoza monohidrat, kopovidon, premreženi natrijev karmelozat, koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).
  - Filmska obloga tablete: polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), polietilenglikol 3350, smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

### Izgled zdravila Exviera in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Exviera so bež, ovaloidne filmsko obložene tablete velikosti 14,0 mm x 8,0 mm, z oznako "AV2". Tablete zdravila Exviera so pakirane v pretisne omote, ki vsebujejo 2 tableti. Ena škatla vsebuje 56 tablet (večkratno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle s po 14 tabletami).

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Velika Britanija

### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 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

#### 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

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**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: +385 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.