

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exviera, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg dasabuviiri (naatriummonohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Beež ovaloidne õhukese polümeerikattega tablett mõõtmetega 14,0 mm x 8,0 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „AV2”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Exviera kombinatsioonis teiste ravimitega on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiidi viiruse (HCV) genotüübi spetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi dasabuviiriga alustab ja jälgib arst, kellel on kogemusi kroonilise C-hepatiidi ravis.

Annustamine

Soovitav annus on 250 mg dasabuviiri (üks tablett) kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul).

Dasabuviiri ei tohi manustada monoterapiana. Dasabuviiri tuleb kasutada kombinatsioonis koos teiste HCV ravimitega (vt lõik 5.1). Tutvuge ka koos dasabuviiriga kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Tabelis 1 on toodud soovitatavad samaaegselt manustatavad ravimid ja ravi kestus dasabuviiri kombineeritud ravi korral.

Tabel 1. Soovitatavad samaaegselt manustatavad ravimid ja ravi kestus dasabuviiri kasutamisel patsientide populatsioonide kaupa

Patsientide populatsioon	Ravi*	Kestus
1b genotüüp, ilma tsirroosita või kompenseeritud tsirroosiga	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	12 nädalat Kaaluda võib 8 nädalat varem ravi mittesaanud 1b genotüübi infektsiooniga patsientidel, kellel on minimaalne kuni mõõdukas fibroos** (vt lõik 5.1, uuring GARNET)
1a genotüüp, ilma tsirroosita	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + ribaviriin*	12 nädalat
1a genotüüp, kompenseeritud tsirroosiga	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + ribaviriin*	24 nädalat (vt lõik 5.1)
<p>* Märkus: Patsientidel, kellel on teadmata 1. genotüübi alatüüp või segatüüpi 1. genotüübi infektsioon, järgige 1a genotüübi kohta antud annustamissoovitusi.</p> <p>** Kui hinnatakse maksahaiguse raskust mitteinvasiivseid meetodeid kasutades, suurendab täpsust vere biomarkerite kombinatsioon või maksatiheduse mõõtmise ja vereanalüüsi kombinatsioon ning see tuleb teha enne 8-nädalast ravi kõigil mõõduka fibroosiga patsientidel.</p>		

Vahelejäänud annused

Kui dasabuviiri annus jääb õigel ajal võtmata, siis võib ettenähtud annuse 6 tunni vältel sisse võtta. Kui dasabuviiri võtmise tavalisest ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, EI TOHI vahelejäänud annust võtta ja patsient peab võtma järgmise annuse oma tavapärasel ravimi võtmise ajal. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei võtaks kahekordset annust.

Patsientide erirühmad

HIV-1 kaasuv infektsioon

Tuleb järgida tabelis 1 esitatud annustamissoovitusi. Annustamissoovitusi koos HIV vastaste ravimitega vt lõikudest 4.4 ja 4.5. Lisateavet vt lõikudest 4.8 ja 5.1.

Maksasiirikuga patsiendid

Maksasiirikuga patsientidel on soovitatav 24-nädalane ravi dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga kombinatsioonis ribaviriiniga. Ravi alustamisel on asjakohane väiksem ribaviriini annus. Maksasiirdamise järgses uuringus annustati ribaviriini individuaalsete skeemide alusel, enamik uuritavatest said ööpäevaseid annuseid 600 kuni 800 mg (vt lõik 5.1). Annustamissoovitused koos kaltsineuriini inhibiitoritega: vt lõik 4.5.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja dasabuviiri annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega või dialüüsi saavalatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja dasabuviiri annust kohandada (vt lõik 5.2). Ribaviriini vajavate patsientide puhul lugege ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest ravimi kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh A) ei ole vaja dasabuviiri annust kohandada. Mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh B või C) ei tohi dasabuviiri kasutada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Dasabuviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Patsiente tuleb teavitada, et tabletid tuleb alla neelata tervelt (see tähendab, et tablette ei tohi närida, purustada ega lahustada). Maksimaalse imendumise tagamiseks tuleb dasabuviiri tablette võtta koos toiduga (sõltumata toidu rasvasisaldusest ja kalorsusest) (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh B või C) (vt lõik 5.2).

Kasutamine koos etüüülöstradioli sisaldavate ravimitega, sellised on näiteks enamik kombineeritud suukaudsetest rasestumisvastastest pillidest ja rasestumisvastased tuperõngad (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Dasabuviiri manustamine koos selliste ravimitega, mis on tugevad või mõõdukad ensüümide indutseerijad, vähendab eeldatavasti dasabuviiri plasmakontsentratsioone ja nõrgendavad selle ravitoimet (vt lõik 4.5). Alljärgnevalt on loetletud näiteid indutseerijatest, mille kasutamine on vastunäidustatud.

Ensüümide indutseerijad:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal
- efavirens, nevirapiin, etraviriin
- apalutamiid, ensalutamiid
- mitotaan
- rifampitsiin
- liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*).

Ravimid, mis on tugevad CYP2C8 inhibiitorid, võivad suurendada dasabuviiri plasmakontsentratsioone ja neid ei tohi manustada koos dasabuviiriga (vt lõik 4.5). Alljärgnevalt on loetletud näiteid CYP2C8 inhibiitoritest, mille kasutamine on vastunäidustatud.

CYP2C8 inhibiitor:

- gemfibrosiil.

Dasabuviiri manustatakse koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Vastunäidustused ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri korral: vt ravimi omaduste kokkuvõte.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Dasabuviiri ei ole soovitatav manustada monoterapiiana ja seda peab kasutama kombinatsioonis teiste HCV- infektsiooni vastaste ravimitega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Maksa dekompensatsiooni ja maksapuudulikkuse tekkerisk maksatsirroosiga patsientidel

Dasabuviiri koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ning koos ribaviriiniga ja ilma saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud maksa dekompensatsioonist ja maksapuudulikkusest, kaasa arvatud maksasiirdamisest või surmaga lõppenud juhtudest. Enamikel nende tõsiste tagajärgedega patsientidel esinesid enne ravi alustamist kaugelearenenud või dekompenseeritud maksatsirroosi tunnused. Kuigi kaugelearenenud maksahaiguse esinemise tõttu on põhjuslikku seost raske kindlaks teha, ei saa võimalikku riski välistada.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B või C) on dasabuviir vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Maksatsirroosiga patsiente:

- tuleb jälgida maksa dekompensatsiooni kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes (nagu astsiit, hepaatiline entsefalopaatia, verejooks veenilaienditest).
- Maksafunktsiooni testid, sealhulgas konjugeeritud bilirubiini taseme määramine, tuleb teha enne ravi alustamist, esimesel neljal nädalal pärast ravi alustamist ning seejärel nagu kliiniliselt näidustatud.
- Patsientidel, kellel tekivad maksa dekompensatsiooni ilmingud, tuleb ravi lõpetada.

ALAT aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga koos ribaviriiniga või ilma esines ligikaudu 1% uuritavatest (35 uuritavaal 3039st) ALAT sisalduse mööduvat suurenemist, mis ületas rohkem kui 5 korda normi ülemist piiri. ALAT sisalduse suurenemine oli asümptomaatiline ja üldjuhul esines esimese 4 ravinädala jooksul, ilma et samal ajal oleks esinenud bilirubiini väärtuste tõusu. Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ravi jätkamisel koos ribaviriiniga või ilma taastus ALAT sisaldus ligikaudu kahe nädala jooksul pärast avaldumist.

Sellist ALAT aktiivsuse suurenemist esines oluliselt sagedamini uuritavate alarühmas, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid preparaate nagu kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased pillid või rasestumisvastased tuperõngad (6 isikut 25st) (vt lõik 4.3). Vastukaaluks oli ALAT sisalduse suurenemise määr isikutel, kes kasutasid teist tüüpi östrogeene, mida üldjuhul kasutatakse hormoonasendusravi korral (st suukaudsed ja lokaalsed östradioli ja konjugeeritud östrogeenide preparaadid), samasugune isikutega, kes östrogeeni sisaldavaid preparaate ei kasutanud (ligikaudu 1% igas rühmas).

Patsiendid, kes kasutavad etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid (st enamik suukaudsed kombineeritud rasestumisvastased ravimid või rasestumisvastased tuperõngad), peavad minema üle alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestiini põhinevad rasestumisvastased meetodid või mittehormonaalsed meetodid), enne kui alustavad ravi dasabuviiriga koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Ehkki dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri kasutamisel esinenud ALAT sisalduse suurenemine oli asümptomaatiline, tuleb patsiente teavitada, et nad peavad olema valvel maksapõletikule viitavate varajaste hoiatavate nähtude suhtes nagu väsimus, nõrkus, isutus, iiveldus ja oksendamine ning hiliste nähtude suhtes nagu ikterus ja väljaheite värvuse muutumine ning pöörduksid viivitamatult arsti konsultatsioonile, kui neil tekib mõni neist sümptomitest. Ilma maksatsirroosita patsientidel ei ole maksaensüümide rutiinne monitooring vajalik (maksatsirroosiga patsiendid vt eespool). Ravi enneaegne lõpetamine võib põhjustada ravimresistentsust, kuid selle mõju edasisele ravile ei ole teada.

Rasedus ja samaaegne kasutamine koos ribaviriiniga

Vt ka lõik 4.6.

Dasabuviiri kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga peab olema äärmiselt ettevaatlik, vältimaks naispatsientide ja meespatsientide naissoost partnerite rasestumist (lisateabe saamiseks vt lõik 4.6 ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

Kasutamine koos takroliimuse, siroliimuse ja everoliimusega

Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustamisel koos süsteemse takroliimuse, siroliimuse või everoliimusega suureneb immunosupressandi kontsentratsioon CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt (vt lõik 4.5). Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustamisel koos süsteemse takroliimusega on täheldatud tõsiseid ja/või eluohtlikke juhtumeid ning sarnast riski võib oodata siroliimuse ja everoliimuse puhul.

Takroliimuse või siroliimuse samaaegset manustamist koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui kasu ületab riskid. Takroliimuse või siroliimuse kasutamisel koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga peab olema ettevaatlik ning järgima lõigus 4.5 toodud annustamise ja jälgimise soovitusi. Everoliimust ei saa kasutada, sest puuduvad annuse kohandamiseks sobivad annusetugevused.

Takroliimuse või siroliimuse kontsentratsiooni täisveres tuleb määrata peale ravi alustamist ja kogu dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga koosmanustamise kestel ning vajadusel kohandada annust ja/või manustamissagedust. Patsiente tuleb sageli jälgida võimalike neerufunktsiooni muutuste või takroliimuse või siroliimusega seotud kõrvaltoimete suhtes. Täiendavad annustamise ja jälgimise juhised leiab takroliimuse või siroliimuse ravimi omaduste kokkuvõttest.

Depressioon või psühhiaatriline haigus

Dasabuviiri kasutamisel koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga või ilma, enamikul juhtudest kombinatsioonis ribaviriiniga, on teatatud depressiooni juhtudest ja harvem suitsiidimõtetest ning suitsiidikatsetest. Ehkki mõnedel juhtudel oli eelnevalt anamneesis depressioon, psühhiaatriline haigus ja/või ainete kuritarvitamine, ei saa siiski välistada põhjuslikku seost dasabuviiriga, kasutatuna koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga või ilma. Patsientide puhul, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus, tuleb rakendada ettevaatust. Patsiente ja hooldajaid tuleb juhendada, et nad teavitaksid ravimit välja kirjutanud arsti mis tahes muutustest meeleolus või käitumises ning kõigist suitsiidimõtetest.

Genotüübispetsiifiline toime

Soovitavad raviskeemid erinevate HCV genotüüpide puhul: vt lõik 4.2. Genotüübispetsiifiline viroloogiline ja kliiniline toime vt lõik 5.1.

Dasabuviiri efektiivsus ei ole tõestatud patsientidel, kellel on muud HCV genotüübid kui 1. genotüüp. Dasabuviiri ei tohi kasutada nende patsientide raviks, kellel on muud genotüübid kui 1. genotüüp.

Samaaegne manustamine koos teiste HCV vastaste otsese toimega viirusvastaste ravimitega

Dasabuviiri ohutus ja efektiivsus on tõestatud kombinatsioonis ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga koos või ilma ribaviriiniga. Dasabuviiri samaaegset manustamist koos teiste viirusvastaste ravimitega ei ole uuritud ja see ei ole seetõttu soovitatav.

Korduv ravi

Dasabuviiri efektiivsus varem dasabuviiriga või arvatavalt ristuvast resistentsete preparaatidega ravitud patsientidel ei ole tõestatud.

Kasutamine koos statiinidega

Rosuvastatiin

Dasabuviir koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga eeldatavasti suurendab rosuvastatiini ekspositsiooni rohkem kui 3-kordselt. Kui raviperioodil on vajalik rosuvastatiinravi, ei tohi rosuvastatiini maksimaalne ööpäevane annus olla suurem kui 5 mg (vt lõik 4.5, Tabel 2).

Pitavastatiin ja fluvastatiin

Ravimi koostoimeid pitavastatiini ja fluvastatiiniga ei ole uuritud. Teoreetiliselt peaks dasabuviir koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga suurendama pitavastatiini ja fluvastatiini ekspositsiooni. Ravi ajaks ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga on soovitatav ravi pitavastatiin/fluvastatiiniga ajutiselt katkestada. Kui ravi ajal ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga on siiski vajalik statiinravi, võib patsiendi üle viia pravastatiini/rosuvastatiini vähendatud annusele (vt lõik 4.5, Tabel 2).

HIV kaasuva infektsiooniga patsientide ravi

Dasabuviiri soovatakse kasutada kombinatsioonis paritapreviir/ombitasviir/ritonaviiriga, ent ritonaviir võib põhjustada resistentsust proteaasi inhibiitorite (PI) suhtes HIV kaasuva infektsiooniga patsientidel, kes ei saa samaaegset retroviirusvastast ravi. HIV kaasuva infektsiooniga patsiente, kes ei saa supressiivset retroviirusvastast ravi, ei tohi dasabuviiriga ravida. HIV kaasuva infektsiooni korral tuleb hoolikalt kaaluda ravimite koostoimeid (täpsem teave: vt lõik 4.5, Tabel 2).

Atasanaviiri võib kasutada kombinatsioonis dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, kui seda manustatakse samaaegselt. Tuleb arvestada, et atasanaviiri tuleb võtta ilma ritonaviirita, sest ritonaviiri annus 100 mg üks kord ööpäevas saadakse juba ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri fikseeritud annusekombinatsiooniga preparaadist. Antud kombinatsiooni kasutamisel suureneb risk hüperbilirubineemia tekkeks (sh silmade ikterus), seda eriti juhul kui C-hepatiidi raviskeemi kuulub ribaviriin.

Darunaviiri annuses 800 mg üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse samaaegselt ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, saab kasutada, kui puudub ulatuslik PI resistentsus (darunaviiri ekspositsiooni vähenemine). Tuleb arvestada, et darunaviiri tuleb võtta ilma ritonaviirita, sest ritonaviiri annus 100 mg üks kord ööpäevas saadakse juba ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri fikseeritud annusekombinatsiooniga preparaadist.

HIV proteaasi inhibiitorite (välja arvatud atasanaviir ja darunaviir) kasutamise kohta: vt ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtte.

Raltegraviiri ekspositsioon suureneb märkimisväärselt (2-kordselt). 12...24 nädala jooksul ravi saanud väiksearvulises patsiendirühmas ei seostunud kombinatsiooni kasutamisega mingeid olulisi ohutusriske.

Kui rilpiviriini manustatakse kombinatsioonis dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, suureneb märkimisväärselt rilpiviriini ekspositsioon (3-kordselt), mille tagajärjel on võimalik QT intervalli pikenemine. HIV proteaasi inhibiitori (atasanaviir, darunaviir) lisamine võib rilpiviriini ekspositsiooni veelgi suurendada ning ei ole seepärast soovitatav. Rilpiviriini tuleb kasutada ettevaatusega, korduva EKG monitooringu tingimustes.

Peale rilpiviriini on teiste NNRTI-de (efavirens, etraviriin ja nevirapiin) kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ainetega on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest; mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast C-hepatiidi viiruse ravi alustamist otsese toimega viirusvastase ravimiga võib diabeediga patsientidel paraneda vere glükoosisisalduse reguleerimine, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravimeid. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

Laktoos

Exviera sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Dasabuviiri peab alati manustama koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Koos manustamisel avaldavad nad vastastikust toimet (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb kombinatsiooni kasutamisel arvestada koostisosade vaheliste koostoimete profiilidega.

Farmakodünaamilised koostoimed

Manustamine koos ensüümide indutseerijatega võib suurendada kõrvaltoimete ja ALAT sisalduse suurenemise riski (vt Tabel 2).

Manustamine koos etüüülöstradiooliga võib suurendada ALAT sisalduse suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Vastunäidustatud ensüümide indutseerijad on loetletud lõigus 4.3.

Farmakokineetilised koostoimed

Dasabuviiri võimalik farmakokineetiline mõju teistele ravimitele

In vivo ravimite koostoimete uuringutes hinnati kombineeritud ravi (kaasa arvatud ritonaviir) üldisi mõjusid. Järgnevas lõigus on kirjeldatud spetsiifilisi transportereid ja metaboliseerivaid ensüüme, mida dasabuviir kombinatsioonis ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga mõjutab. Teave potentsiaalsete koostoimete kohta teiste ravimitega ja annustamissoovitused dasabuviiri manustamiseks koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga: vt Tabel 2.

Ravimid, mille metabolism toimub CYP3A4 vahendusel

Täpsem teave vt ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtte (vt ka Tabel 2).

Ravimid, mille transport toimub OATP perekonna vahendusel

Täpsem teavet OATP1B, OATP1B3 ja OATP2B1 substraatide kohta: vt ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtte (vt ka Tabel 2).

Ravimid, mille transport toimub BCRP vahendusel

Dasabuviir on BCRP inhibiitor *in vivo*. Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koosmanustamine koos ravimitega, mis on BCRP substraadid, võib suurendada nende transporterite substraatide plasmakontsentratsioone, mille tõttu võib olla vajalik annuste kohandamine/kliiniline jälgimine. Sellised ravimid on näiteks sulfasalasiin, imatiniib ja mõned statiinid (vt Tabel 2). Vaadake ka tabelis 2 antud spetsiifilisi soovitusi rosuvastatiini kasutamiseks, mida hinnati ravimite koostoimete uuringutes.

Ravimid, mille transport toimub sooltes P-gp vahendusel

Ehkki dasabuviir on *in vitro* P-gp inhibiitor, ei täheldatud olulisi muutusi P-gp substraadi digoksiini ekspositsioonis, kui seda manustati koos dasabuviiriga koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Ei saa välistada, et dasabuviir suurendab dabigatraaneteksilaaadi süsteemset ekspositsiooni, mis on tingitud P-gp inhibeerimisest sooltes.

Ravimid, mille metabolism toimub glükuroniseerimise teel

Dasabuviir on UGT1A1 inhibiitor *in vivo*. Dasabuviiri manustamine koos ravimitega, mille metabolism toimub peamiselt UGT1A1 vahendusel, viib nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemiseni. Kitsa terapeutilise aknaga ravimpreparaatide (nt levotüroksiin) puhul on soovitatav rutiinne kliiniline jälgimine. Vaadake ka tabelis 2 antud spetsiifilisi soovitusi raltegraviiri ja buprenorfiini kasutamiseks, mida hinnati ravimite koostoimete uuringutes. On leitud, et dasabuviir inhibeerib *in vitro* UGT1A4, 1A6 ja sooltes UGT2B7 vastavate *in vivo* kontsentratsioonide juures.

Ravimid, mille metabolism toimub CYP2C19 vahendusel

Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustamine koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 vahendusel (nt lansoprasool, esomeprasool, s-mefenütoin), võib vähendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni, mistõttu võib olla vajalik kohandada annuseid/rakendada kliinilist jälgimist. CYP2C19 substraadid, mida hinnati ravimite koostoimete uuringutes, on omeprasool ja esitsitalopraam (vt Tabel 2).

Ravimid, mille metabolism toimub CYP2C9 vahendusel

Dasabuviir koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ei mõjutanud CYP2C9 substraadi varfariini ekspositsioone. Ka teiste CYP2C9 substraatide (MSPVAd nagu ibuprofeen, suhkurtõve ravimid nagu glimepiriid, glipisiid) puhul ei ole eeldatavasti tarvis annuseid kohandada.

Ravimid, mille metabolism toimub CYP2D6 või CYP1A2 vahendusel

Dasabuviir koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ei mõjutanud CYP2D6/CYP1A2 substraadi duloksetiini ekspositsioone. CYP1A2 substraadi tsüklobensapriini ekspositsioon vähenes. Teiste CYP1A2 substraatide (nt tsiprofloksatsiin, tsüklobensapriin, teofülliin ja kofeiin) korral võib olla vajalik rakendada kliinilist jälgimist ja kohandada annuseid. CYP2D6 substraatide (nt desipramiin, metoprolol ja dekstrometorfaan) puhul ei ole eeldatavasti tarvis annuseid kohandada.

Ravimid, mis erituvad renaalselt transportvalkude abil

Dasabuviir ei inhibeeri orgaanilist anioontransporterit (OAT1) *in vivo*, mille tõestuseks on koostoime puudumine tenofoviiriga (OAT1 substraat). *In vitro* uuringutes on leitud, et dasabuviir ei inhibeeri

orgaanilisi katioontransportereid (OCT2), orgaanilisi anioontransportereid (OAT3) ega hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu valkused (MATE1 ja MATE2K) kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Seetõttu ei mõjuta dasabuviir arvatavasti ravimeid, mille eritumine toimub peamiselt neerudega nende transporterite vahendusel (vt lõik 5.2).

Teiste ravimite võimalik mõju dasabuviiri farmakokineetikale

Ravimid, mis inhibeerivad CYP2C8-t

Dasabuviiri manustamine koos ravimitega, mis on CYP2C8 inhibiitorid (nt teriflunomiid, deferasiroks), võib suurendada dasabuviiri plasmakontsentratsioone. Tugevate CYP2C8 inhibiitorite (nt gemfibrosiil) kasutamine koos dasabuviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja Tabel 2).

Ensüümide indutseerijad

Dasabuviiri manustamine koos ravimitega, mis on mõõdukad või tugevad ensüümide inhibiitorid, võib eeldatavasti vähendada dasabuviiri plasmakontsentratsioone ja nõrgendada selle ravitoimet.

Vastunäidustatud ensüümide indutseerijad on toodud lõigus 4.3 ja tabelis 2.

Dasabuviir on P-gp ja BCRP substraat ja selle peamine metaboliit M1 on OCT1 substraat *in vitro*. P-gp ja BCRP inhibeerimine ei põhjusta eeldatavasti kliiniliselt olulist dasabuviiri ekspositsiooni suurenemist (Tabel 2).

Dasabuviiri metaboliidi M1 kogused määrati kõigis ravimite koostoimete uuringutes. Muutused metaboliidi ekspositsioonides olid üldiselt samasugused nagu täheldatud dasabuviiri puhul, välja arvatud uuringud CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiiliga, kus metaboliidi ekspositsioonid vähenesid kuni 95% ja CYP3A indutseerija karbamasepiiniga, kus metaboliidi ekspositsioonid vähenesid vaid kuni 39%.

K-vitamiini antagonistidega ravi saavad patsiendid

Kuna maksafunktsioon võib muutuda ravi ajal dasabuviiriga, mida manustatakse koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, on soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtusi.

Ravimite koostoime uuringud

Dasabuviir koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga koosmanustamise soovitusel teatud ravimite jaoks on toodud tabelis 2.

Kui patsient juba kasutab ravimeid või alustab ravi ravimitega, mille korral võib eeldada võimalikke koostoimeid dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, tuleb kaaluda samal ajal kasutatava(te) ravimi(te) annuse kohandamise või sobiva kliinilise jälgimise vajadust (vt tabel 2).

Kui samal ajal kasutatavate ravimite annuseid kohandatakse ravi tõttu dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, tuleb pärast ravi lõpetamist dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga nende ravimite annuseid uuesti kohandada.

Tabelis 2 on esitatud mõju dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ja samal ajal kasutatavate ravimite kontsentratsioonile vähimruutude keskmiste suhtena (koos 90%-lise usaldusvahemikuga). Noole suund näitab paritapreviiri, ombitasviiri, dasabuviiri ja samal ajal manustatud ravimi ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) muutuse suunda (\uparrow = suuremine (rohkem kui 20%), \downarrow = vähenemine (rohkem kui 20%), \leftrightarrow = muutus puudub või muutus on väiksem kui 20%).

See loetelu ei ole lõplik. Dasabuviiri manustatakse koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Koostoimed ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga: vt ravimi omaduste kokkuvõte.

Tabel 2. Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koostoimed teiste ravimitega

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTATUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
AMINOSALITSÜLAAT						
Sulfasalasiin Mehhanism: BCRP inhibeerimine paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ sulfasalasiin				Sulfasalasiini koosmanustamisel dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga tuleb rakendada ettevaatust.
ANTIARÜTMIKUMID						
Digoksiin 0,5 mg ühekordne annus Mehhanism: P-gp inhibeerimine paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	↔ digoksiin	1,15 (1,04...1,27)	1,16 (1,09...1,23)	1,01 (0,97...1,05)	Kuigi digoksiini annuse kohandamine ei ole vajalik, on siiski soovitatav digoksiini plasmasisalduse sobiv jälgimine.
		↔ dasabuviir	0,99 (0,92...1,07)	0,97 (0,91...1,02)	0,99 (0,92...1,07)	
		↔ ombitasviir	1,03 (0,97...1,10)	1,00 (0,98...1,03)	0,99 (0,96...1,02)	
		↔ paritapreviir	0,92 (0,80...1,06)	0,94 (0,81...1,08)	0,92 (0,82...1,02)	
ANTIBIOOTIKUMID (SÜSTEEMSEKS KASUTAMISEKS)						
Sulfametoksasool, trimetoprim 800/160 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: dasabuviiri ekspositsiooni suurenemine, mille põhjus on tõenäoliselt CYP2C8 inhibeerimine	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	↑ sulfametoksasool	1,21 (1,15...1,28)	1,17 (1,14...1,20)	1,15 (1,10...1,20)	Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12...1,22)	1,22 (1,18...1,26)	1,25 (1,19...1,31)	
		↑ dasabuviir	1,15 (1,02...1,31)	1,33 (1,23...1,44)	NA	
		↔ ombitasviir	0,88 (0,83...0,94)	0,85 (0,80...0,90)	NA	
		↓ paritapreviir	0,78 (0,61...1,01)	0,87 (0,72...1,06)	NA	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
trimetoprimi poolt.						
VÄHIVASTASED RAVIMID						
Apalutamiid Ensalutamiid Mitotaan Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi, ensalutamiidi või mitotaani poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ dasabuviir ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Imatiniib Mehhanism: BCRP inhibeerimine paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ imatiniib				Soovitav on kliiniline jälgimine ja imatiniibi väiksemad annused.
ANTIKOAGULANDID						
Varfariin 5 mg ühekordne annus ja teised K-vitamiini antagonistid	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ R-varfariin ↔ S-varfariin ↔ dasabuviir ↔ ombitasviir ↔ paritapreviir	1,05 (0,95...1,17) 0,96 (0,85...1,08) 0,97 (0,89...1,06) 0,94 (0,89...1,00) 0,98 (0,82...1,18)	0,88 (0,81...0,95) 0,88 (0,81...0,96) 0,98 (0,91...1,06) 0,96 (0,93...1,00) 1,07 (0,89...1,27)	0,94 (0,84...1,05) 0,95 (0,88...1,02) 1,03 (0,94...1,13) 0,98 (0,95...1,02) 0,96 (0,85...1,09)	Kuigi varfariini farmakokineetika muutust ei ole oodata, on kõigi K-vitamiini antagonistide puhul soovitatav INR-i hoolikas jälgimine. See on tingitud maksafunktsiooni muutustest ravi ajal dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga.
Dabigatraan-eteksilaat Mehhanism: Sooltes P-gp inhibeerimine paritapreviiri ja ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ dabigatraaneteksilaat				Dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir võivad suurendada dabigatraaneteksilaadi plasmakontsentratsioone. Kasutada ettevatlikult.
ANTIKNVULSANDID						

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
Karbamasepiin 200 mg üks kord ööpäevas ja seejärel 200 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine karbamasepiini poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ karbamasepiin	1,10 (1,07...1,14)	1,17 (1,13...1,22)	1,35 (1,27...1,45)	Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
		↓ karbamasepiin-10,11-epoksiid	0,84 (0,82...0,87)	0,75 (0,73...0,77)	0,57 (0,54...0,61)	
		↓ dasabuviir	0,45 (0,41...0,50)	0,30 (0,27...0,33)	NA	
		↓ ombitasviir	0,69 (0,61...0,78)	0,69 (0,64...0,74)	NA	
		↓ paritapreviir	0,34 (0,25...0,48)	0,30 (0,23...0,38)	NA	
Fenobarbitaal Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine fenobarbitaali poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ dasabuviir ↓ paritapreviir ↓ ombitasviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fenütoiin Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine fenütoiini poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ dasabuviir ↓ paritapreviir ↓ ombitasviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
S-mefenütoiin Mechanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ S-mefenütoiin				Vajalikuks võib osutada kliiniline jälgimine ja S-mefenütoiini annuse kohandamine.
ANTIDEPRESSANDID						
Estsitalopraam 10 mg ühekordne annus	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ es-tsitalopraam	1,00 (0,96...1,05)	0,87 (0,80...0,95)	NA	Estsitalopraami annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↑ S-desmetüül-tsitalopraam	1,15 (1,10...1,21)	1,36 (1,03...1,80)	NA	
		↔ dasabuviir	1,10 (0,95...1,27)	1,01 (0,93...1,10)	0,89 (0,79...1,00)	
		↔ ombitasviir	1,09 (1,01...1,18)	1,02 (1,00...1,05)	0,97 (0,92...1,02)	
		↔ paritapreviir	1,12 (0,88...1,43)	0,98 (0,85...1,14)	0,71 (0,56...0,89)	
Duloksetiin	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↓ duloksetiin	0,79 (0,67...0,94)	0,75 (0,67...0,83)	NA	Duloksetiini annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ dasabuviir	0,94 (0,81...1,09)	0,92 (0,81...1,04)	0,88 (0,76...1,01)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
60 mg ühekordne annus		↔ ombitasviir	0,98 (0,88...1,08)	1,00 (0,95...1,06)	1,01 (0,96...1,06)	Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↓ paritapreviir	0,79 (0,53...1,16)	0,83 (0,62...1,10)	0,77 (0,65...0,91)	
SEENEVASTASED RAVIMID						
Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: CYP3A4/P-gp inhibeerimine ketokonasooli ja paritapreviir/ritonaviir/ombitasviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	↑ keto-konasool	1,15 (1,09...1,21)	2,17 (2,05...2,29)	NA	Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõte).
		↑ dasabuviir	1,16 (1,03...1,32)	1,42 (1,26...1,59)	NA	
		↔ ombitasviir	0,98 (0,90...1,06)	1,17 (1,11...1,24)	NA	
		↑ paritapreviir	1,37 (1,11...1,69)	1,98 (1,63...2,42)	NA	
HÜPERLIPIDEEMIAVASTASED RAVIMID						
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: dasabuviiri ekspositsiooni suurenemine on tingitud CYP2C8 inhibeerimisest gemfibrosiili poolt. Paritapreviiri tõusu võimalik põhjus on OATP1B1 inhibeerimine gemfibrosiili poolt.	dasabuviir + paritapreviir/ritonaviir	↑ dasabuviir	2,01 (1,71...2,38)	11,25 (9,05...13,99)	NA	Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
		↑ paritapreviir	1,21 (0,94...1,57)	1,38 (1,18...1,61)	NA	
MÜKOBAKTERITE VASTASED AINED						
Rifampitsiin Mehhanism: CYP3A4/CYP2C8 indutseerimine rifampitsiini poolt.	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ dasabuviir ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir			Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).	
SUUKAUDSED HÜPERGLÜKEEMIAVASTASED AINED BIGUANIIDID						
Metformiin	dasabuviir + ombitasviir/	↓ metformiin	0,77 (0,71...0,83)	0,90 (0,84...0,97)	NA	Metformiini annuse kohandamine ei ole

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
500 mg ühekordne annus	paritapreviir /ritonaviir	↔ dasabuviir	0,83 (0,74...0,93)	0,86 (0,78...0,94)	0,95 (0,84...1,07)	vajalik samaaegsel kasutamisel koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga.
		↔ ombitasviir	0,92 (0,87...0,98)	1,01 (0,97...1,05)	1,01 (0,98...1,04)	
		↓ paritapreviir	0,63 (0,44...0,91)	0,80 (0,61...1,03)	1,22 (1,13...1,31)	
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID						
Amlodipiin 5 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ amlodipiin	1,26 (1,11...1,44)	2,57 (2,31...2,86)	NA	Amlodipiini annuse vähendamine 50% võrra ja patsientide kliiniline jälgimine.
		↔ dasabuviir	1,05 (0,97...1,14)	1,01 (0,96...1,06)	0,95 (0,89...1,01)	
		↔ ombitasviir	1,00 (0,95...1,06)	1,00 (0,97...1,04)	1,00 (0,97...1,04)	
		↓ paritapreviir	0,77 (0,64...0,94)	0,78 (0,68...0,88)	0,88 (0,80...0,95)	
RASESTUMISVASTASED RAVIMID						
Etүнүүл-östradiol/ norgestimaat 0,035/0,25 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: võimalik UGT inhibeerimine paritapreviiri, ombitasviiri ja dasabuviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ etүнүүл-östradiol	1,16 (0,90...1,50)	1,06 (0,96...1,17)	1,12 (0,94...1,33)	Etүнүүлöstradioli sisaldavad suukaudsed kontratseptiivid on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
		Norgestimaadi metaboliidid:				
		↑ norgestreel	2,26 (1,91...2,67)	2,54 (2,09...3,09)	2,93 (2,39...3,57)	
		↑ nor-elgestromiin	2,01 (1,77...2,29)	2,60 (2,30...2,95)	3,11 (2,51...3,85)	
		↓ dasabuviir	0,51 (0,22...1,18)	0,48 (0,23...1,02)	0,53 (0,30...0,95)	
		↔ ombitasviir	1,05 (0,81...1,35)	0,97 (0,81...1,15)	1,00 (0,88...1,12)	
		↓ paritapreviir	0,70 (0,40...1,21)	0,66 (0,42...1,04)	0,87 (0,67...1,14)	
noretindroon (ainult progestiini sisaldav pill) 0,35 mg üks kord ööpäevas	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ noretindroon	0,83 (0,69...1,01)	0,91 (0,76...1,09)	0,85 (0,64...1,13)	Noretindrooni või dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ dasabuviir	1,01 (0,90...1,14)	0,96 (0,85...1,09)	0,95 (0,80...1,13)	
		↔ ombitasviir	1,00 (0,93...1,08)	0,99 (0,94...1,04)	0,97 (0,90...1,03)	
		↑ paritapreviir	1,24 (0,95...1,62)	1,23 (0,96...1,57)	1,43 (1,13...1,80)	
DIUREETIKUMID						
Furosemiid 20 mg ühekordse annusena Mehhanism: võimalik UGT1A1 inhibeerimine paritapreviiri,	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ furosemiid	1,42 (1,17...1,72)	1,08 (1,00...1,17)	NA	Patsientide jälgimine kliinilise toime suhtes; võimalik, et annust peab vähendama kuni 50%. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ dasabuviir	1,12 (0,96...1,31)	1,09 (0,96...1,23)	1,06 (0,98...1,14)	
		↔ ombitasviir	1,14 (1,03...1,26)	1,07 (1,01...1,12)	1,12 (1,08...1,16)	
		↔ paritapreviir	0,93 (0,63...1,36)	0,92 (0,70...1,21)	1,26 (1,16...1,38)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
ombitasviiri ja dasabuviiri poolt.						
HCV VASTASED RAVIMID						
Sofosbuviir 400 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: BCRP ja P-gp inhibeerimine paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ sofosbuviir	1,61 (1,38...1,88)	2,12 (1,91...2,37)	NA	Sofosbuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiriga.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90...1,16)	1,27 (1,14...1,42)	NA	
		↔ dasabuviir	1,09 (0,98...1,22)	1,02 (0,95...1,10)	0,85 (0,76...0,95)	
		↔ ombitasviir	0,93 (0,84...1,03)	0,93 (0,87...0,99)	0,92 (0,88...0,96)	
		↔ paritapreviir	0,81 (0,65...1,01)	0,85 (0,71...1,01)	0,82 (0,67...1,01)	
TAIMSED PREPARAADID						
Liht-naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>) Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine liht-naistepuna ürdi poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ dasabuviir ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV VASTASED RAVIMID: PROTEAASI INHIBIITORID						
Üldine teave HIV koinfektsiooniga patsientide ravi, sh erinevate retroviirusvastaste raviskeemide kohta: vt lõik 4.4 (HIV koinfektsiooniga patsientide ravi) ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ravimi omaduste kokkuvõte.						
Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas (antakse samal ajal) Mehhanism: Paritapreviiri ekspositsiooni suurenemine võib olla tingitud OATP-de inhibeerimisest atasanaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ atasanaviir	0,91 (0,84...0,99)	1,01 (0,93...1,10)	0,90 (0,81...1,01)	Atasanaviiri soovitatav annus on 300 mg ilma ritonaviiriga, kombinatsioonis dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiriga. Atasanaviir tuleb manustada dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiriga samal ajal. Ritonaviiri annus ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiri preparaadis võimendab atasanaviiri farmakokineetikat.
		↔ dasabuviir	0,83 (0,71...0,96)	0,82 (0,71...0,94)	0,79 (0,66...0,94)	
		↓ ombitasviir	0,77 (0,70...0,85)	0,83 (0,74...0,94)	0,89 (0,78...1,02)	
		↑ paritapreviir	1,46 (1,06...1,99)	1,94 (1,34...2,81)	3,26 (2,06...5,16)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
Atasnaviir/ ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas (manustatakse õhtul) Mehhanism: paritapreviiri ekspositsiooni suurenemine võib olla tingitud OATP1B1/B3 ja CYP3A inhibeerimisest atasnaviiri poolt ja CYP3A inhibeerimisest ritonaviiri täiendava õhtuse annuse poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ atasnaviir	1,02 (0,92...1,13)	1,19 (1,11...1,28)	1,68 (1,44...1,95)	Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik. Kombinatsioon atasnaviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + dasabuviir suurendab bilirubiini sisaldust, seda eriti juhul kui C-hepatiidi raviskeemi kuulub ribaviirin, vt lõigud 4.4 ja 4.8.
		↔ dasabuviir	0,81 (0,73...0,91)	0,81 (0,71...0,92)	0,80 (0,65...0,98)	
		↔ ombitasviir	0,83 (0,72...0,96)	0,90 (0,78...1,02)	1,00 (0,89...1,13)	
		↑ paritapreviir	2,19 (1,61...2,98)	3,16 (2,40...4,17)	11,95 (8,94...15,98)	
Darunaviir 800 mg üks kord ööpäevas (antakse samal ajal) Mehhanism: ei ole teada.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↓ darunaviir	0,92 (0,87...0,98)	0,76 (0,71...0,82)	0,52 (0,47...0,58)	Darunaviiri soovitatav annus on 800 mg üks kord ööpäevas ilma ritonaviirita, kui manustatakse samal ajal kui ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri + dasabuviiriga (ritonaviiri annus ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri preparaadis võimendab darunaviiri farmakokineetikat). Seda raviskeemi saab kasutada, kui ei esine ulatuslikku PI resistentsust (st darunaviiri RAM-de puudumine), vt ka lõik 4.4 Ulatusliku PI resistentsusega patsientidel ei ole
		↔ dasabuviir	1,10 (0,88...1,37)	0,94 (0,78...1,14)	0,90 (0,76...1,06)	
		↔ ombitasviir	0,86 (0,77...0,95)	0,86 (0,79...0,94)	0,87 (0,82...0,92)	
		↑ paritapreviir	1,54 (1,14...2,09)	1,29 (1,04...1,61)	1,30 (1,09...1,54)	
Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: ei ole teada.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ darunaviir	0,87 (0,79...0,96)	0,80 (0,74...0,86)	0,57 (0,48...0,67)	Ulatusliku PI resistentsusega patsientidel ei ole
		↓ dasabuviir	0,84 (0,67...1,05)	0,73 (0,62...0,86)	0,54 (0,49...0,61)	
		↓ ombitasviir	0,76 (0,65...0,88)	0,73 (0,66...0,80)	0,73 (0,64...0,83)	
		↓ paritapreviir	0,70 (0,43...1,12)	0,59 (0,44...0,79)	0,83 (0,69...1,01)	
Darunaviir/		↑ darunaviir	0,79 (0,70...0,90)	1,34 (1,25...1,43)	0,54 (0,48...0,62)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas (manustatakse õhtul) Mehhanism: ei ole teada	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↓ dasabuviir	0,75 (0,64...0,88)	0,72 (0,64...0,82)	0,65 (0,58...0,72)	soovitav kasutada darunaviiri kombinatsiooni ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri + dasabuviiriga. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	0,87 (0,82...0,93)	0,87 (0,81...0,93)	0,87 (0,80...0,95)	
		↓ paritapreviir	0,70 (0,50...0,99)	0,81 (0,60...1,09)	1,59 (1,23...2,05)	
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas ¹ Mehhanism: paritapreviiri ekspositsiooni suurenemine võib olla tingitud CYP3A/ väljavoolu transporterite inhibeerimisest lopinaviiri poolt ja ritonaviiri suurema annuse poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ lopinaviir	0,87 (0,76...0,99)	0,94 (0,81...1,10)	1,15 (0,93...1,42)	Lopinaviir/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/200 mg üks kord ööpäevas kasutamine koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga on vastunäidustatud paritapreviiri ekspositsiooni suurenemise tõttu (vt ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõte).
		↔ dasabuviir	0,99 (0,75...1,31)	0,93 (0,75...1,15)	0,68 (0,57...0,80)	
		↔ ombitasviir	1,14 (1,01...1,28)	1,17 (1,07...1,28)	1,24 (1,14...1,34)	
		↑ paritapreviir	2,04 (1,30...3,20)	2,17 (1,63...2,89)	2,36 (1,00...5,55)	
HIV VASTASED RAVIMID: MITTENUKLEOSIIDSED PÖÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID						
Rilpiviriin ² 25 mg üks kord ööpäevas, manustatakse hommikul koos toiduga Mehhanism: CYP3A inhibeerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ rilpiviriin	2,55 (2,08...3,12)	3,25 (2,80...3,77)	3,62 (3,12...4,21)	Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri samaaegset kasutamist koos üks kord ööpäevas manustatava rilpiviriiniga võib kaaluda üksnes patsientide puhul, kellele teadaolevalt puudub QT intervalli pikenedamine ja kes ei kasuta samal ajal teisi QT intervalli pikenedamist põhjustavaid
		↔ dasabuviir	1,18 (1,02...1,37)	1,17 (0,99...1,38)	1,10 (0,89...1,37)	
		↔ ombitasviir	1,11 (1,02...1,20)	1,09 (1,04...1,14)	1,05 (1,01...1,08)	
		↑ paritapreviir	1,30 (0,94...1,81)	1,23 (0,93...1,64)	0,95 (0,84...1,07)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTATUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
						ravimpreparaate. Kombinatsiooni kasutamisel tuleb teostada korduvad EKG-monitooringud, vt lõik 4.4. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir-disoproksiil-fumaraat 600/300/200 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: võimalik ensüümide indutseerimine efavirensi poolt.	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	Efavirensil (ensüümide indutseerija) põhinevate raviskeemide samaaegne kasutamine koos paritapreviir/ritonaviiri + dasabuviiriga põhjustas ALAT aktiivsuse suurenemise ja seetõttu uuringu ennetähtaegse katkestamise.				Samaaegne kasutamine koos efavirensit sisaldava raviskeemiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Nevirapiin etraviriin	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ dasabuviir ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV VASTASED RAVIMID: INTEGRAASI AHELA ÜLEKANDE INHIBIITOR						
Dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: tõenäoliselt UGT1A1 inhibeerimine paritapreviiri, dasabuviiri ja ombitasviiri poolt ja CYP3A4	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	↑ dolutegraviir	1,22 (1,15...1,29)	1,38 (1,30...1,47)	1,36 (1,19...1,55)	Dolutegraviiri annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga.
		↔ dasabuviir	1,01 (0,92...1,11)	0,98 (0,92...1,05)	0,92 (0,85...0,99)	
		↔ ombitasviir	0,96 (0,89...1,03)	0,95 (0,90...1,00)	0,92 (0,87...0,98)	
		↔ paritapreviir	0,89 (0,69...1,14)	0,84 (0,67...1,04)	0,66 (0,59...0,75)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTATUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
inhibeerimine ritonaviiri poolt.						
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: UGT1A1 inhibeerimine paritapreviiri, ombitasviiri ja dasabuviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ raltegraviir Samaaegsel manustamisel ei täheldatud dasabuviiri, paritapreviiri ja ombitasviiri ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi (võrreldes ajalooliste andmetega).	2,33 (1,66...3,27)	2,34 (1,70...3,24)	2,00 (1,17...3,42)	Raltegraviiri või dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
HIV VASTASED RAVIMID: NUKLEOSIIDI INHIBIITORID						
Abakaviir/ lamivudiin 600/300 mg üks kord ööpäevas	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ abakaviir ↓ lamivudiin ↔ dasabuviir ↔ ombitasviir ↔ paritapreviir	0,87 (0,78...0,98) 0,78 (0,72...0,84) 0,94 (0,86...1,03) 0,82 (0,76...0,89) 0,84 (0,69...1,02)	0,94 (0,90...0,99) 0,88 (0,82...0,93) 0,91 (0,86...0,96) 0,91 (0,87...0,95) 0,82 (0,70...0,97)	NA 1,29 (1,05...1,58) 0,95 (0,88...1,02) 0,92 (0,88...0,96) 0,73 (0,63...0,85)	Abakaviiri ja lamivudiini annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiriga.
Emtritsitabiin/ tenofoviir 200 mg üks kord ööpäevas / 300 mg üks kord ööpäevas	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ emtritsitabiin ↔ tenofoviir ↔ dasabuviir ↔ ombitasviir ↓ paritapreviir	1,05 (1,00...1,12) 1,07 (0,93...1,24) 0,85 (0,74...0,98) 0,89 (0,81...0,97) 0,68 (0,42...1,11)	1,07 (1,00...1,14) 1,13 (1,07...1,20) 0,85 (0,75...0,96) 0,99 (0,93...1,05) 0,84 (0,59...1,17)	1,09 (1,01...1,17) 1,24 (1,13...1,36) 0,85 (0,73...0,98) 0,97 (0,90...1,04) 1,06 (0,83...1,35)	Emtritsitabiin/ tenofoviiri ja dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
HMG CoA REDUKTAASI INHIBIITORID						
Rosuvastatiin 5 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: OATP1B inhibeerimine paritapreviiri poolt ja BCRP inhibeerimine	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ rosuvastatiin ↔ dasabuviir ↔ ombitasviir ↑ paritapreviir	7,13 (5,11...9,96) 1,07 (0,92...1,24) 0,92 (0,82...1,04) 1,59 (1,13...2,23)	2,59 (2,09...3,21) 1,08 (0,92...1,26) 0,89 (0,83...0,95) 1,52 (1,23...1,90)	0,59 (0,51...0,69) 1,15 (1,05...1,25) 0,88 (0,83...0,94) 1,43 (1,22...1,68)	Rosuvastatiini maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
dasabuviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri poolt.						
Pravastatiin 10 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: OATP1B1 inhibeerimine paritapreviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ pravastatin ↔ dasabuviir ↔ ombitasviir ↔ paritapreviir	1,37 (1,11...1,69) 1,00 (0,87...1,14) 0,95 (0,89...1,02) 0,96 (0,69...1,32)	1,82 (1,60...2,08) 0,96 (0,85...1,09) 0,94 (0,89...0,99) 1,13 (0,92...1,38)	NA 1,03 (0,91...1,15) 0,94 (0,89...0,99) 1,39 (1,21...1,59)	Vähendage pravastatiini annust 50%. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Fluvastatiin Mehhanism: OATP1B/BCRP inhibeerimine paritapreviiri poolt Pitavastiin Mehhanism: OATP1B inhibeerimine paritapreviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ fluvastatiin ↑ pitavastatiin ↔ dasabuviir ↔ ombitasvir ↔ paritapreviir				Samaaegne kasutamine fluvastatiini ja pitavastatiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Ravi ajaks on soovitatav ajutiselt lõpetada fluvastatiini ja pitavastatiini kasutamine. Kui raviperioodil on vajalik statiinravi, võib patsiendi üle viia pravastatiini või rosuvastatiini vähendatud annusele. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
IMMUNOSUPRESSANDID						
Tsüklosporiin 30 mg ühekordne annus üks kord ööpäevas ³ Mehhanism: mõju tsüklosporiinile tuleneb	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ tsüklosporiin ↓ dasabuviir ↔ ombitasviir ↑ paritapreviir	1,01 (0,85...1,20) 0,66 (0,58...0,75) 0,99 (0,92...1,07) 1,44 (1,16...1,78)	5,82 (4,73...7,14) 0,70 (0,65...0,76) 1,08 (1,05...1,11) 1,72 (1,49...1,99)	15,8 (13,81...18,09) 0,76 (0,71...0,82) 1,15 (1,08...1,23) 1,85 (1,58...2,18)	Kui ravi tsüklosporiiniga alustatakse samal ajal koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, manustage üks kord ööpäevas 1/5 tsüklosporiini ööpäevasest kogunusest koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Jälgige tsüklosporiini taset ja kohandage vajadusel

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
CYP3A4 inhibeerimisest ritonaviiri poolt ja paritapreviiri ekspositsiooni suurenemine võib olla seotud OATP/BCRP/P-gp inhibeerimisega tsüklosporiini poolt.						annust ja/või manustamise sagedust. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Everoliimus 0,75 mg üksikannus Mehhanism: mõju everoliimusele tuleneb CYP3A4 inhibeerimisest ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	↑ everoliimus	4,74 (4,29...5,25)	27,1 (24,5...30,1)	16,1 (14,5...17,9) ₄	Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustamine koos everoliimusega ei ole soovitatav everoliimuse ekspositsiooni olulise suurenemise tõttu, kuna annuse kohandamiseks puuduvad sobivad annusetugevused.
		↔ dasabuviir	1,03 (0,90...1,18)	1,08 (0,98...1,20)	1,14 (1,05...1,23)	
		↔ ombitasviir	0,99 (0,95...1,03)	1,02 (0,99...1,05)	1,02 (0,99...1,06)	
		↔ paritapreviir	1,22 (1,03...1,43)	1,26 (1,07...1,49)	1,06 (0,97...1,16)	
Siroliimus 0,5 mg üksikannus ⁵ Mehhanism: mõju siroliimusele	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	↑ Siroliimus	6,40 (5,34...7,68)	38,0 (31,5...45,8)	19,6 (16,7...22,9) ₆	Siroliimuse samaaegne kasutamine koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu ületab riskid (vt lõik 4.4). Kui
		↔ dasabuviir	1,04 (0,89...1,22)	1,07 (0,95...1,22)	1,13 (1,01...1,25)	
		↔ ombitasviir	1,03 (0,93...1,15)	1,02 (0,96...1,09)	1,05 (0,98...1,12)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
tuleneb CYP3A4 inhibeerimisest ritonaviiri poolt.		↔ paritapreviir	1,18 (0,91...1,54)	1,19 (0,97...1,46)	1,16 (1,00...1,34)	siroliimust kasutatakse koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, manustada siroliimust 0,2 mg kaks korda nädalas (iga 3 või 4 päeva järel kahel kindlal nädalapäeval). Siroliimuse kontsentratsiooni veres tuleb kontrollida iga 4...7 päeva järel kuni kolm järjestikust siroliimuse minimaalset kontsentratsiooni on olnud stabiilsed. Vajadusel tuleb kohandada siroliimuse annust ja/või manustamissagedust. 5 päeva pärast ravi lõpetamist dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga tuleb uuesti kasutusele võtta enne dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ravi alustamist kasutatud siroliimuse annus ja manustamissagedus koos siroliimuse kontsentratsiooni rutiinse jälgimisega.
Takroliimus 2 mg ühekordne annus ⁷ Mehhanism: mõju takroliimusele tuleneb CYP3A4 inhibeerimisest ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	↑ takroliimus	3,99 (3,21...4,97)	57,1 (45,5...71,7)	16,6 (13,0...21,2)	Takroliimuse samaaegne kasutamine koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu ületab riskid (vt lõik 4.4). Takroliimuse samaaegsel kasutamisel koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ei tohi
		↔ dasabuviir	0,85 (0,73...0,98)	0,90 (0,80...1,02)	1,01 (0,91...1,11)	
		↔ ombitasviir	0,93 (0,88...0,99)	0,94 (0,89...0,98)	0,94 (0,91...0,96)	
		↓ paritapreviir	0,57 (0,42...0,78)	0,66 (0,54...0,81)	0,73 (0,66...0,80)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
						<p>takroliimust manustada päeval, mil alustatakse ravi dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ravi alustamisele järgnevalt päevast alates tuleb uuesti alustada takroliimuse manustamist väiksemas annuses, mis põhineb takroliimuse kontsentratsioonil veres. Takroliimuse soovitatav annus on 0,5 mg iga 7 päeva järel.</p> <p>Takroliimuse kontsentratsiooni täisveres tuleb määrata peale ravi alustamist ja kogu dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga koosmanustamise kestel ning vajadusel kohandada annust ja/või manustamissagedust. Pärast ravi lõpetamist dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga tuleb takroliimuse sobiva annuse ja manustamissageduse määramisel lähtuda takroliimuse kontsentratsioonist veres.</p>
RAUDA KELAATIVAD AINED						
Deferasiroks	dasabuviir + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ dasabuviir				Deferasiroks võib suurendada dasabuviiri ekspositsiooni ja seetõttu tuleb kasutada ettevaatlikult.

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
HULGISKLEROOSI RAVIMID						
Teriflunomiid	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ dasabuviir				Teriflunomiid võib suurendada dasabuviiri ekspositsiooni ja seetõttu tuleb kasutada ettevaatlikult.
OPIOIDID						
Metadoon 20...120 mg üks kord ööpäevas ⁸	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ R- metadoon	1,04 (0,98...1,11)	1,05 (0,98...1,11)	0,94 (0,87...1,01)	Metadooni ja dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ S- metadoon	0,99 (0,91...1,08)	0,99 (0,89...1,09)	0,86 (0,76...0,96)	
		↔ ombitasviir/paritapreviir ja dasabuviir (põhineb uuringutevahelisel võrdlusel)				
Buprenorfiin /naloksoon 4...24 mg/ 1...6 mg üks kord ööpäevas ⁸ Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt ja UGT inhibeerimine paritapreviiri, ombitasviiri ja dasabuviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ buprenorfiin	2,18 (1,78...2,68)	2,07 (1,78...2,40)	3,12 (2,29...4,27)	Buprenorfiin /naloksooni ja dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↑ norbuprenorfiin	2,07 (1,42...3,01)	1,84 (1,30...2,60)	2,10 (1,49...2,97)	
		↑ naloksoon	1,18 (0,81...1,73)	1,28 (0,92...1,79)	NA	
		↔ ombitasviir/paritapreviir ja dasabuviir (põhineb uuringutevahelisel võrdlusel)				
LIHASLÕOGASTID						
Karisoprodool 250 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↓ karisoprodool	0,54 (0,47...0,63)	0,62 (0,55...0,70)	NA	Karisoprodooli annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliinilise näidustuse korral tuleb annust suurendada.
		↔ dasabuviir	0,96 (0,91...1,01)	1,02 (0,97...1,07)	1,00 (0,92...1,10)	
		↔ ombitasviir	0,98 (0,92...1,04)	0,95 (0,92...0,97)	0,96 (0,92...0,99)	
		↔ paritapreviir	0,88 (0,75...1,03)	0,96 (0,85...1,08)	1,14 (1,02...1,27)	
Tsüklobensapriin	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↓ tsüklobensapriin	0,68 (0,61...0,75)	0,60 (0,53...0,68)	NA	Tsüklobensapriini annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliinilise
		↔ dasabuviir	0,98 (0,90...1,07)	1,01 (0,96...1,06)	1,13 (1,07...1,18)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
5 mg ühekordne annus Mehhanism: vähenemise põhjus on tõenäoliselt CYP1A2 indutseerimine ritonaviiri poolt.		↔ ombitasviir	0,98 (0,92...1,04)	1,00 (0,97...1,03)	1,01 (0,98...1,04)	näidustuse korral tuleb annust suurendada.
		↔ paritapreviir	1,14 (0,99...1,32)	1,13 (1,00...1,28)	1,13 (1,01...1,25)	
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID						
Paratsetamool (hüdrokodoon/ paratsetamool fikseeritud annuses) 300 mg ühekordne annus	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ paratsetamool	1,02 (0,89...1,18)	1,17 (1,09...1,26)	NA	Paratsetamooli annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiriga.
		↔ dasabuviir	1,13 (1,01...1,26)	1,12 (1,05...1,19)	1,16 (1,08...1,25)	
		↔ ombitasviir	1,01 (0,93...1,10)	0,97 (0,93...1,02)	0,93 (0,90...0,97)	
		↔ paritapreviir	1,01 (0,80...1,27)	1,03 (0,89...1,18)	1,10 (0,97...1,26)	
Hüdrokodoon (hüdrokodoon/ paratsetamool fikseeritud annuses) 5 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ hüdrokodoon	1,27 (1,14...1,40)	1,90 (1,72...2,10)	NA	Kaaluda tuleb hüdrokodooni annuse vähendamist 50% võrra ja/või kliinilist jälgimist, kui kasutatakse samaaegselt koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiriga.
		Dasabuviiri, ombitasviiri ja paritapreviiri muutused on samad, mis paratsetamooli puhul.				
PROOTONPUMBA INHIBIITORID						
Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↓ omeprasool	0,62 (0,48...0,80)	0,62 (0,51...0,75)	NA	Kliinilise näidustuse korral tuleb kasutada suuremaid omeprasooli annuseid. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ dasabuviir	1,13 (1,03...1,25)	1,08 (0,98...1,20)	1,05 (0,93...1,19)	
		↔ ombitasviir	1,02 (0,95...1,09)	1,05 (0,98...1,12)	1,04 (0,98...1,11)	
		↔ paritapreviir	1,19 (1,04...1,36)	1,18 (1,03...1,37)	0,92 (0,76...1,12)	

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
Esomeprasool Lansoprasool Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviiir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ esomeprasool, lansoprasool				Kliinilise näidustuse korral võib tarvis olla kasutada suuremaid esomeprasooli/ lansoprasooli annuseid.
RAHUSTID / UINUTID						
Zolpideem 5 mg ühekordne annus	dasabuviiir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↔ zolpideem	0,94 (0,76...1,16)	0,95 (0,74...1,23)	NA	Zolpideemi annuse kohandamine ei ole vajalik. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ dasabuviiir	0,93 (0,84...1,03)	0,95 (0,84...1,08)	0,92 (0,83...1,01)	
		↔ ombitasviir	1,07 (1,00...1,15)	1,03 (1,00...1,07)	1,04 (1,00...1,08)	
		↓ paritapreviir	0,63 (0,46...0,86)	0,68 (0,55...0,85)	1,23 (1,10...1,38)	
Diasepaam 2 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviiir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↓ diasepaam	1,18 (1,07...1,30)	0,78 (0,73...0,82)	NA	Diasepaami annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliinilise näidustuse korral tuleb annust suurendada.
		↓ nordias-epaam	1,10 (1,03...1,19)	0,56 (0,45...0,70)	NA	
		↔ dasabuviiir	1,05 (0,98...1,13)	1,01 (0,94...1,08)	1,05 (0,98...1,12)	
		↔ ombitasviir	1,00 (0,93...1,08)	0,98 (0,93...1,03)	0,93 (0,88...0,98)	
		↔ paritapreviir	0,95 (0,77...1,18)	0,91 (0,78...1,07)	0,92 (0,82...1,03)	
Alprasolaam 0,5 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	dasabuviiir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	↑ alprasolaam	1,09 (1,03...1,15)	1,34 (1,15...1,55)	NA	Soovitav on patsientide kliiniline jälgimine. Kliinilisest ravivastusest sõltuvalt võib kaaluda alprasolaami annuse vähendamist. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ dasabuviiir	0,93 (0,83...1,04)	0,98 (0,87...1,11)	1,00 (0,87...1,15)	
		↔ ombitasviir	0,98 (0,93...1,04)	1,00 (0,96...1,04)	0,98 (0,93...1,04)	
		↔ paritapreviir	0,91 (0,64...1,31)	0,96 (0,73...1,27)	1,12 (1,02...1,23)	
KILPNÄÄRME HORMOONID						
Levotüroksiin Mehhanism: UGT1A1 inhibeerimine paritapreviiri, ombitasviiri ja	dasabuviiir + ombitasviir/ paritapreviir /ritonaviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ levotüroksiin				Vajalik võib olla kliiniline jälgimine ja levotüroksiini annuse kohandamine.

Ravim-preparaat / koostoime võimalik mehhanism	MANUSTA TUD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
dasabuviiri poolt.						
<ol style="list-style-type: none"> Lopinaviir/ritonaviir 800/200 mg üks kord ööpäevas (manustatakse õhtuti) on manustatud ka koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Mõju otsese toimega viirusvastaste ainete ja lopinaviiri C_{max}-le ja AUC-le oli sarnane nagu täheldatud lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Ühes uuringus manustati rilpiviriini ka õhtuti koos toiduga ja öösiti 4 tundi pärast õhtusööki koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Mõju rilpiviriini ekspositsioonile oli sarnane nagu täheldatud rilpiviriini manustamisel hommikuti koos toiduga ja dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Tsüklosporiini eraldi annus 100 mg ja 30 mg manustatud koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Annuse järgi normaliseeritud tsüklosporiini suhted on näidatud koostoimena dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. C₁₂:= kontsentratsioon 12 tundi pärast everoliimuse üksikannuse manustamist. Siroliimuse eraldi annus 2 mg ja 0,5 mg manustamisel koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Annuse järgi normaliseeritud siroliimuse suhted on näidatud koostoimena ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri + dasabuviiriga. C₂₄:= kontsentratsioon 24 tundi pärast tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse üksikannuse manustamist. Takroliimuse annus 2 mg manustati eraldi ja takroliimuse annus 2 mg manustati koos dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Annuse järgi normaliseeritud takroliimuse suhted on näidatud koostoimena dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga. Metadooni, buprenorfiini ja naloksooni puhul esitati annuse järgi normaliseeritud parameetrid. <p>Märkus: dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri kasutatud annused olid järgmised: ombitasviir 25 mg, paritapreviir 150 mg, ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas ja dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas või 250 mg kaks korda ööpäevas. Dasabuviiri ekspositsioon 400 mg ravimvormi ja 250 mg tablettide korral oli sarnane. Dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustati mitmikannustena kõigis ravimite koostoimete uuringutes, välja arvatud uuringutes karbamasepiini, gemfibrosiili, ketokonasooli ja sulfametoksasool/trimetoprimiga.</p>						

Lapsed

Ravimite koostoime uuringud on läbi viidud üksnes täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / raseduse vältimine meestel ja naistel

Dasabuviiri kasutamisel koos ribaviriiniga tuleb olla äärmiselt ettevaatlik, et vältida naispatsientide ja meespatsientide naispartnerite rasestumist ravi ajal. Kõigil loomaliikidel, kellele on tiinuse ajal ribaviriini manustatud, on täheldatud olulisi teratogeenseid ja embrüotsiidseid toimeid, mistõttu on ribaviriin

vastunäidustatud rasedatele ja rasedate naiste meespartneritele. Lisateave vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte.

Naispatsiendid: rasestumisvõimelistel naistel võib ribaviriini kasutada üksnes juhul, kui nad kasutavad ravi ajal ribaviriiniga ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Meespatsiendid ja nende naissoost partnerid: meespatsiendid või nende rasestumisvõimelised naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ribaviriiniga ravi ajal ja 7 kuud pärast ravi.

Etünüülöstradioli kasutamine kombinatsioonis dasabuviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Lisateave spetsiifiliste hormonaalsete kontratseptiivide kohta: vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Rasedus

Dasabuviiri kasutamise kohta rasedatel on väga vähe andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku reproduktsioonitoksilist toimet (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida dasabuviiri kasutamist raseduse ajal.

Kui ribaviriini manustatakse koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, kehtivad ribaviriinist tulenevalt vastunäidustused raseduse ajal kasutamiseks (vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Imetamine

Ei ole teada kas dasabuviir ja selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised andmed katseloomadel näitavad, et dasabuviir ja metaboliidid erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3). Arvestades ravimist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid vastsündinul/imikul, tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi dasabuviiriga, võttes arvesse ravi tähtsust emale. Patsientide puhul, kellel kasutatakse samal ajal ribaviriini, tutvuge palun ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Fertiilsus

Puuduvad andmed dasabuviiri toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomuuringud ei näita kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dasabuviir ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi korral dasabuviiriga kombinatsioonis ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ja ribaviriiniga on teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Patsientidel, kellele manustati dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga, olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed (rohkem kui 20% patsientidest) väsimus ja iiveldus. Patsientide osakaal, kes lõpetasid kõrvaltoimete tõttu ravi, oli 0,2% (5/2044) ning 4,8%-1 (99/2044) patsientidest vähendati kõrvaltoimete tõttu ribaviriini annust.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusandmete kokkuvõte põhineb II ja III faasi kliiniliste uuringute koondandmetel patsientidelt, kellele manustati dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga või ilma. Enamus tabelis 3 toodud kõrvaltoimetest olid dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri raviskeemide korral esimese raskusastmega kõrvaltoimed.

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed ära toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 3. Kõrvaltoimed dasabuviiri kasutamisel kombinatsioonis ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga või ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ja ribaviriiniga

Esinemissagedus	Dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + ribaviriin* N = 2044	Dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir N = 588
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Sage	Aneemia	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
Esinemissagedus teadmata	Anafülaktilised reaktsioonid	Anafülaktilised reaktsioonid
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Väga sage	Unetus	
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage	Iiveldus, Kõhulahtisus	
Sage	Oksendamine	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
Esinemissagedus teadmata	Maksa dekompensatsioon ja maksapuudulikkus	Maksa dekompensatsioon ja maksapuudulikkus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Väga sage	Kihelus	
Sage		Kihelus
Harv	Angioödeem	Angioödeem
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Väga sage	Asteenia Väsimus	

*Andmekogum hõlmab kõiki II ja III faasi uuringutes osalenud 1. genotüübi patsiente, sealhulgas maksatsirroosiga patsiente. Märkus: laboratoorsete näitajate kõrvalekalded: vt tabel 4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Võrreldes ilma maksatsirroosita patsientidega esines kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel indirektselt hüperbilirubineemiat suurema sagedusega, kui raviskeemi kuulus ribaviriin.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Tabelis 4 on ära toodud muutused valitud laboratoorsete näitajate osas. Tulemused on parema ülevaate saamiseks esitatud kõrvutiolevate tulpadena, ent uuringute erineva ülesehituse tõttu ei saa eri uuringutes leitud tulemusi omavahel otseselt võrrelda.

Tabel 4. Valitud raviga seotud laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Laboratoorsed näitajad	SAPPHIRE I ja II	PEARL II, III ja IV	TURQUOISE II (maksatsirroosiga patsiendid)
	Dasabuviir ja ombitasviir /paritapreviir/ritonaviir + ribaviriin 12 nädalat N = 770 n (%)	Dasabuviir ja ombitasviir /paritapreviir/ritonaviir 12 nädalat N = 509 n (%)	Dasabuviir ja ombitasviir /paritapreviir/ritonaviir + ribaviriin 12 või 24 nädalat N = 380 n (%)
ALAT			
> 5...20 × ULN* (3. raskusaste)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
> 20 × ULN (4. raskusaste)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobiin			
< 100...80 g/l (2. raskusaste)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
< 80...65 g/l (3. raskusaste)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
< 65 g/l (4. raskusaste)	0	0	1/380 (0,3%)
Üldbilirubiin			
> 3...10 × ULN (3. raskusaste)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
> 10 × ULN (4. raskusaste)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: analüüse teinud labori normväärtuse ülempiir.			

Seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine

Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga (koos ribaviriiniga või ilma) läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati pärast ravi alustamist mõõduva iseloomuga seerumi ALAT aktiivsuse suurenemist enam kui viis korda üle normväärtuse ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) 1%-l patsientidest. Kuna sellise sisalduse suurenemise esinemissagedus oli 26% naiste puhul, kes kasutasid samal ajal etүнүүлöstradioli sisaldavat preparaati, on selliste ravimite kasutamine koos dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga vastunäidustatud. ALAT aktiivsuse suurenemist ei täheldatud teist tüüpi östrogeenide kasutamisel, mis tavaliselt kuuluvad hormoonasendusravi koosseisu (nt östradiool ja konjugeeritud östrogeenid). ALAT aktiivsuse suurenemine oli tüüpiliselt asümptomaatiline, ilmnes üldjuhul esimese 4 ravinädala jooksul (keskmine aeg 20 päeva, vahemikus 8...57 päeva) ja lahenes enamasti ravi jätkudes. Kaks patsienti lõpetasid dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri kasutamise suurenenud ALAT väärtuse tõttu, sh üks neist kasutas ka etүнүүлöstradioli. Kolm patsienti katkestasid dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri kasutamise üheks kuni seitsmeks päevaks, üks neist kasutas ka etүнүүлöstradioli. Enamik neist ALAT aktiivsuse suurenemise juhtudest olid mõõduvad ja neid peeti dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga seotuks. ALAT aktiivsuse suurenemisega ei kaasnenud üldjuhul bilirubiinisalduse suurenemist. Tsirroos ei olnud ALAT aktiivsuse suurenemise korral riskiteguriks (vt lõik 4.4).

Seerumi bilirubiinisalduse suurenemine

Patsientidel, kellele manustati dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga, on täheldatud (peamiselt mittekonjugeeritud) bilirubiinisalduse mööduva iseloomuga suurenemist seerumis, mis on tingitud bilirubiini transporterite OATP1B1/1B3 inhibeerimisest paritapreviiri poolt ja ribaviriinist põhjustatud hemolüüsi poolt. Bilirubiinisalduse suurenemine ilmnes pärast ravi alustamist ja saavutas maksimaalväärtuse esimesel ravinädalal, ning möödus enamasti ravi jätkamisel. Bilirubiinisalduse suurenemine ei olnud seotud maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemistega. Mittekonjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemise esinemissagedus oli väiksem patsientidel, kes ei saanud ribaviriini.

Maksasiirikuga patsiendid

Ravimi üldine ohutusprofiil HCV-infitseeritud maksasiirikuga patsientidel, kellele manustati dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ja ribaviriini (lisaks nende immunosupressantidele) oli sarnane uuritavatele, kes said raviks dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga III faasi kliinilistes uuringutes, ent mõnede kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem. 10 isikul (29,4%) oli vähemalt üks ravieelne hemoglobiini väärtus väiksem kui 10 g/dl. 10 isikul 34st (29,4%) muudeti ribaviriini annust hemoglobiini languse tõttu ja 2,9% (1/34) katkestas ribaviriini kasutamise. Ribaviriini annuse muutmised ei mõjutanud püsiva viirusvastuse määrasid. 5 uuritavat vajasis erütropoetiini, kõigil neil oli ribaviriiniga ravi alustamisel algannuseks 1000...1200 mg ööpäevas. Vereülekannet ei saanud ükski uuritavatest.

HIV/HCV kaasuva infektsiooniga patsiendid

HCV/HIV-1 kaasuva infektsiooniga isikute üldine ohutusprofiil on sarnane sellele, mida on täheldatud HCV monoinfektsiooniga isikutel. 17 uuritaval (27,0%) esines üldbilirubiini mööduva iseloomuga suurenemist enam kui kolm korda üle normväärtuse ülempiiri (peamiselt mittekonjugeeritud bilirubiin); 15 neist said raviks atasanaviiri. Ühelgi hüperbilirubineemiaga uuritaval ei esinenud samal ajal aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist.

GT1 infektsiooniga patsiendid, maksatsirroosiga või ilma, kellel on raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD, end-stage renal disease)

Ravi dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, koos ribaviriiniga või ilma, hinnati 68-1. genotüübi infektsiooniga isikul (maksatsirroosiga või ilma), kellel oli raske neerukahjustus või ESRD (vt lõik 5.1). Üldine ohutusprofiil raske neerukahjustusega isikutel oli sarnane sellele, mida on täheldatud varasemates III faasi uuringutes ilma raske neerupuudulikkuseta isikutel, välja arvatud mõnevõrra suurem osakaal isikuid, kes vajasisid sekkumist ribaviriiniga seotud seerumi hemoglobiinisalduse vähenemise tõttu. Keskmine ravieelne hemoglobiinitase oli 12,1 g/dl ja hemoglobiinitase langes ravi lõpetamise ajaks RBV võtnud isikutel keskmiselt 1,2 g/dl võrra. Kolmkümmend üheksa ribaviriini saanud isikut 50-st vajasisid ribaviriini ärajätmist ja 11 neist isikutest said ka ravi erütropoetiiniga. Neljal isikul oli hemoglobiini tase < 8 g/dl. Kaks isikut said vereülekande. Aneemiat ei täheldatud kõrvaltoimena neil 18-1 GT1b infektsiooniga isikul, kes ribaviriini ei saanud. Ravi ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, koos dasabuviiriga või ilma, hinnati ka ilma ribaviriiniga 18-1 GT1a ja GT4 infektsiooniga patsientidel; neil isikutel aneemiat kõrvaltoimena ei esinenud.

Lapsed

Dasabuviiri ohutus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim dokumenteeritud tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordne dasabuviiri annus oli 2 g. Ei ole täheldatud uuringuravimist tingitud kõrvaltoimeid ega kliiniliselt olulisi kõrvalekaldeid laborianalüüside tulemustes. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete või soovimatute toimete mis tahes sümptomite või nähtude suhtes ning vajaduse korral alustada koheselt vastavat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AP09

Toimemehhanism

Dasabuviir on NS5B geeni poolt kodeeritud HCV RNA-sõltuva RNA polümeraasi mittenukleosiidne inhibiitor, mis on vajalik viiruse genoomi replikatsiooniks.

Dasabuviiri manustamisel koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga kombineeritakse kolme otsese toimega viirusvastast ravimit, millel on erinevad toimemehhanismid ja mittekattuvad resistentsusprofiilid, mis mõjutavad C-hepatiidi viirust viiruse elutsükli erinevatel etappidel.

Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri farmakoloogilised omadused vt vastava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõte.

Aktiivsus rakukultuuris ja biokeemilistes uuringutes

Dasabuviiri EC₅₀ väärtus genotüüp1a-H77 ja 1b-Con1 tüvede suhtes oli HCV replikoni rakukultuuri analüüsidest vastavalt 7,7 ja 1,8 nM. Dasabuviiri replikoni aktiivsus vähenes 40% inimese vereplasma juuresolekul 12...13 korda. Dasabuviiri keskmine EC₅₀ väärtus varem ravi mittesaanud patsientide 1a ja 1b genotüüpide isolaatide paneeli NS5B sisaldavate replikonide suhtes oli HCV replikoni rakukultuuri analüüsis vastavalt 0,77 nM (vahemik 0,4...2,1 nM; n = 11) ja 0,46 nM (vahemik 0,2...2 nM; n = 10). Biokeemilises analüüsis inhibeeris dasabuviir 1a ja 1b genotüüpide paneeli polümeraaside aktiivsust IC₅₀ keskmise väärtusega 4,2 nM (vahemik 2,2...10,7 nM, n = 7).

Dasabuviiri M1 metaboliidi EC₅₀ väärtus 1a-H77 ja 1b-Con1 genotüübi tüvede suhtes oli HCV replikoni rakukultuuri analüüsidest vastavalt 39 ja 8 nM. M1 metaboliidi aktiivsus vähenes 40% inimese vereplasma juuresolekul 3...4 korda. Biokeemilistes uuringutes oli dasabuviiril HCV 2a, 2b, 3a ja 4a genotüüpidest pärit NS5B polümeraaside suhtes aktiivsus vähenenud (IC₅₀ väärtused vahemikus 900 nM kuni >20 µM).

Resistentsus

Rakukultuurides

Resistentsust dasabuviiri suhtes, mida vahendavad NS5B variandid, mis olid välja selekteeritud rakukultuuridest või kindlaks tehtud IIB ja III faasi kliinilistes uuringutes, iseloomustati fenotüüpiliselt vastavates 1a või 1b genotüübi replikonides.

1a genotüübi korral vähendasid asendused C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R ja Y561H HCV NS5B-s tundlikkust dasabuviiri suhtes. 1a genotüübi replikonis vähendasid asendused M414T, S556G või Y561H dasabuviiri aktiivsust 21...32 korda, asendused A553T, G554S või S556R 152...261 korda ning asendused C316Y ja Y448H vastavalt 1472- ja 975-kordselt. Asendusi G558R ja D559G/N täheldati kui ravi käigus tekkinud asendusi, ent dasabuviiri aktiivsust nende variantide suhtes ei olnud võimalik hinnata nende halva replitseerumise võime tõttu. 1b genotüübi korral vähendasid asendused C316N, C316Y, M414T, Y448H ja S556G HCV NS5B-s tundlikkust dasabuviiri suhtes. Asendused C316N ja S556G vähendasid dasabuviiri aktiivsust vastavalt 5- ja 11-kordselt, asendused M414T või Y448H 46-kordselt ning C316Y asendus 1b genotüübi replikonis 1569-kordselt. Dasabuviiri aktiivsus säilis täielikult replikonide suhtes, mis sisaldasid S282T asendust nukleosiidi seondumiskohas, M423T asendust alumises pöidla kohas ning P495A/S, P496S või V499A asendusi ülemises pöidla kohas.

Algtaseme HCV asenduste/polümorfismide mõju ravitulemusele

Viidi läbi summaarne analüüs IIB ja III faasi kliinilistes uuringutes osalenud 1. genotüübiga HCV infektsiooniga patsientidel, keda raviti dasabuviiri, ombitasviiri ja paritapreviiriga (koos ribaviriiniga või ilma), et uurida seost algtaseme NS3/4A, NS5A või NS5B asenduste/polümorfismide ja ravitulemuse vahel kasutatud raviskeemide korral.

Rohkem kui 500-s analüüsi kaasatud 1a genotüübi algtaseme proovis olid kõige sagedasemad resistentsusega seotud variandid M28V (7,4%) NS5A-s ja S556G (2,9%) NS5B-s. Ehkki Q80K oli väga levinud polümorfism NS3-s (41,2% proovidest), on see seotud minimaalse resistentsusega paritapreviiri suhtes. Resistentsusega seotud variante NS3 aminohapete positsioonides R155 ja D168 täheldati algtasemel harva (vähem kui 1%). Rohkem kui 200-s analüüsi kaasatud 1b genotüübi algtaseme proovis olid kõige sagedasemad resistentsusega seotud variandid Y93H (7,5%) NS5A-s ning C316N (17,0%) ja S556G (15%) NS5B-s. Arvestades madalat viroloogilise ebaõnnestumise määra HCV 1a ja 1b genotüüpidega nakatunud patsientidel soovitatud raviskeemide korral, on algtaseme variantidel vähene mõju püsiva viirusvastuse (*sustained virological response*, SVR) saavutamise tõenäosusele.

Kliinilised uuringud

Kokku 2510-st IIB ja III faasi kliinilistes uuringutes osalenud 1. genotüübi patsiendist, keda raviti dasabuviiri, ombitasviiri ja paritapreviiri (koos ribaviriiniga või ilma) sisaldavate raviskeemidega (8, 12 või 24 nädalat), täheldati ravi ebaõnnestumist – ravijärgset ägenemist (*relapse*) 74 patsiendil (3%). Tabelis 5 on toodud ravi käigus tekkinud variandid ja nende levimus ravi ebaõnnestumisega patsientide populatsioonides. Kokku 67-st 1a genotüübiga patsiendist täheldati NS3 variante 50 patsiendil, NS5A variante 46 patsiendil, NS5B variante 37 patsiendil ja ravi käigus tekkinud variante täheldati kõigi kolme ravimi sihtmärkide puhul 30 patsiendil. Kokku seitsmest 1b genotüübiga patsiendist täheldati ravi käigus tekkinud variante NS3-s neljal patsiendil, NS5A-s kahel patsiendil ning nii NS3-s kui ka NS5A-s ühel patsiendil. 1b genotüübiga patsientidel täheldati ravi käigus tekkinud variante kõigi kolme ravimi sihtmärkide puhul.

Tabel 5. Ravi käigus tekkinud aminohapete asendused dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri (koos ribaviriiniga või ilma) raviskeemide summaarses analüüsis IIb ja III faasi kliinilistes uuringutes (N = 2510)

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

- Täheldati sama alatüübi korral vähemalt kahel patsiendil.
- N = 66 NS5B sihtmärgi puhul.
- Asendusi täheldati kombinatsioonis teiste ravi käigus tekkinud asendustega NS3 positsioonides R155 või D168.
- Täheldati kombinatsioonis 1b genotüübiga patsientidel.
- Täheldati kombinatsioonis 6%-l (4/67) patsientidest.

Märkus. Rakukultuurides selekteeriti välja järgmised variandid, mille teke ei olnud seotud raviga: NS3 variandid A156T 1a genotüübi korral ning R155Q ja D168H 1b genotüübi korral; NS5A variandid Y93C/H 1a genotüübi korral ning L31F/V või Y93H kombinatsioonis L28M, L31F/V või P58S-ga 1b genotüübi korral; NS5B variandid Y448H 1a genotüübi korral ning M414T ja Y448H 1b genotüübi korral.

Resistentsusega seotud asenduste püsivus

Dasabuviiri, ombitasviiri ja paritapreviiri vastase resistentsusega seotud NS5B, NS5A ja NS3 aminohapete asenduste püsivust hinnati IIb faasi uuringutes 1a genotüübiga patsientidel. Ravi käigus dasabuviiriga tekkinud NS5B variante M414T, G554S, S556G, G558R või D559G/N täheldati 34 patsiendil. Ravi käigus ombitasviiriga tekkinud NS5A variante M28T, M28V või Q30R täheldati 32 patsiendil. Ravi käigus paritapreviiriga tekkinud NS3 variante V36A/M, R155K või D168V täheldati 47 patsiendil.

NS3 variandid V36A/M ja R155K ning NS5B variandid M414T ja S556G olid kindlakstehtavad veel 48. ravijärgsel nädalal, samas kui NS3 variant D168V ja kõik ülejäänud NS5B variandid ei olnud 48. ravijärgsel nädalal enam kindlakstehtavad. Kõik ravi käigus tekkinud NS5A variandid olid 48. ravijärgsel nädalal kindlakstehtavad. Arvestades püsiva viirusvastuse (SVR) kõrget määra 1b genotüübi korral, ei olnud antud genotüübiga patsientidel võimalik hinnata ravi käigus tekkivate variantide püsivuse trende.

Resistentsusega seotud asendusega viiruse mittekindlakstegemine ei tähenda, et resistentset viirust kliiniliselt olulisel tasemel enam ei esine. Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri vastase resistentsusega seotud asendustega viiruse tekkimise ja püsimise pikaajaline kliiniline tähendus edasisele ravile ei ole teada.

Ristresistentsus

Ristresistentsus NS5A inhibiitorite, NS3/4A proteaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete NS5B inhibiitorite klasside vahel on oodatav. Dasabuviiri, ombitasviiri või paritapreviiriga teostatud varasema ravi mõju teiste NS5A inhibiitorite, NS3/4A proteaasi inhibiitorite või NS5B inhibiitorite efektiivsusele ei ole uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Dasabuviiri kombinatsioonis ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga (koos ribaviriiniga või ilma) on hinnatud kaheksas III faasi kliinilises uuringus, sealhulgas kahes uuringus, mis on läbi viidud üksnes kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh A), enam kui 2360-l 1. genotüübiga kroonilise C-hepatiidi patsiendil, mis on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga (koos ribaviriiniga (RBV) või ilma) läbi viidud III faasi ülemaailmsed mitmekeskuselised uuringud

Uuring	Ravitud patsientide arv	HCV genotüüp (GT)	Uuringu ülesehituse kokkuvõte
Varem ravi mittesaanud maksatsirroosita patsiendid			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rühm A: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV Rühm B: Platseebo
PEARL III	419	GT1b	Rühm A: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV Rühm B: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir
PEARL IV	305	GT1a	Rühm A: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV Rühm B: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir
GARNET (avatud uuring)	166	GT1b	Dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir (8 nädalat)
Varem peginterferooni ja ribaviriiniga ravitud maksatsirroosita patsiendid			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rühm A: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV Rühm B: Platseebo
PEARL II (avatud uuring)	179	GT1b	Rühm A: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV Rühm B: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir
Varem peginterferooni ja ribaviriiniga ravitud ja ravi mittesaanud maksatsirroosiga patsiendid			
TURQUOISE II (avatud uuring)	380	GT1	Rühm A: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV (12 nädalat) Rühm B: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV (24 nädalat)
TURQUOISE III (avatud uuring)	60	GT1b	Dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir (12 nädalat)

Kõigis kaheksas uuringus oli dasabuviiri annus 250 mg kaks korda ööpäevas ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri annus 25 mg/150 mg/100 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes said ribaviriini, oli ribaviriini annus 1000 mg ööpäevas patsientidel, kelle kehakaal oli alla 75 kg, ja 1200 mg ööpäevas patsientidel, kelle kehakaal oli suurem või võrdne 75 kg.

Esmaseks tulemusnäitajaks III faasi uuringutes oli püsiv viirusvastus (SVR), mis oli määratletud kui mittekvantifitseeritav või mittekindlakstehtav HCV RNA 12 nädalat pärast ravi lõpetamist (SVR12). Ravi kestus oli kõigis uuringutes ette määratud ja selles osas ei lähtunud HCV RNA sisaldusest (ravile reageerimisel mittepõhinev algoritm). Vereplasma HCV RNA väärtusi mõõdeti kliinilistes uuringutes COBAS TaqMan HCV testi (versioon 2.0) abil, mis on ette nähtud kasutamiseks koos süsteemiga *High Pure System* (välja arvatud GARNET, kus oli kasutusel COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test

v2.0). *High Pure System* analüüsi alumine määramispiir (LLOQ) oli 25 RÜ/ml ja AmpliPrep analüüsi LLOQ oli 15 RÜ/ml.

Kliinilised uuringud varem ravi mittesaanud täiskasvanutel

SAPPHIRE-I – 1. genotüüp, varem ravi mittesaanud, ilma maksatsirroosita patsiendid

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, topeltpime, platseebokontrolliga uuring
 Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga 12 nädalat

Ravitud patsientide (N = 631) mediaanne vanus oli 52 aastat (vahemik: 18...70 aastat); 54,5% olid mehed; 5,4% olid mustanahalised; 15,2%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 79,1%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 15,4%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 8,7%-l fibroosiaste 3 (F3); 67,7%-l oli HCV 1a genotüüp ja 32,3%-l oli HCV 1b genotüüp.

Tabel 7. SVR12 määrad 1. genotüübiga varem ravi mittesaanud patsientidel SAPPHIRE-I uuringus

Ravitulemus	dasabuviir ja ombitasviir /paritapreviir/ritonaviir koos RBV-ga 12 nädala jooksul		
	n/N	%	95% CI
SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV 1a genotüüp	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV 1b genotüüp	148/151	98,0	95,8; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12			
Raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine (VF) ^a	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Muu ^b	9/473	1,9	

- Kinnitatud HCV ≥ 25 RÜ/ml pärast HCV RNA < 25 RÜ/ml ravi ajal, kinnitatud 1 log₁₀ RÜ/ml HCV RNA sisalduse suurenemine võrreldes nadiiriga või püsiv HCV RNA sisaldus ≥ 25 RÜ/ml vähemalt 6-nädalase ravi korral.
- Muu hõlmab ravi varajast lõpetamist mitte viroloogilise ebaõnnestumise tõttu ja puuduvaid HCV RNA sisalduse väärtusi SVR12 aknas.

Mitte ühelgi HCV 1b genotüübiga patsiendil ei täheldatud ravიაegset viroloogilist ebaõnnestumist ja ühel 1b genotüübiga patsiendil täheldati ravijärgset ägenemist.

PEARL-III – 1b genotüüp, varem ravi mittesaanud, ilma maksatsirroosita patsiendid

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, topeltpime, raviskeemi kontrolliga uuring
 Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ilma ribaviriiniga või koos kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga 12 nädalat

Ravitud patsientide (N = 419) mediaanne vanus oli 50 aastat (vahemik 19...70 aastat), 45,8% olid mehed; 4,8% olid mustanahalised; 9,3%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 73,3%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 20,3%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 10,0%-l oli fibroosiaste 3 (F3).

Tabel 8. SVR12 1b genotüübiga varem ravi mittesaanud patsientidel PEARL III uuringus

Ravitulemus	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir 12 nädala jooksul					
	Koos RBV-ga			Ilma RBV-ta		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Muu	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – 1a genotüüp, varem ravi mittesaanud, ilma maksatsirroosita patsiendid

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, topeltpime, raviskeemi kontrolliga uuring
 Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ilma ribaviriiniga või koos kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga 12 nädalat

Ravitud patsientide (N = 305) mediaanne vanus oli 54 aastat (vahemik 19...70 aastat); 65,2% olid mehed; 11,8% olid mustanahalised; 20,7%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 86,6%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 18,4%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 17,7%-l fibroosiaste 3 (F3).

Tabel 9. SVR12 1a genotüübiga varem ravi mittesaanud patsientidel PEARL IV uuringus

Ravitulemus	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir 12 nädala jooksul					
	Koos RBV-ga			Ilma RBV-ta		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Muu	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – 1b genotüübi infektsiooniga varem ravi mittesaanud ilma maksatsirroosita patsiendid

Ülesehitus: avatud, ühe uuringurühmaga ülemaailmne mitmekeskuseline uuring
 Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir 8 nädala jooksul

Ravi saanud uuritavate (N=166) mediaanne vanus oli 53 aastat (vahemik: 22...82 aastat); 56,6% olid naised; 3,0% olid asiaadid; 0,6% mustanahalised; 7,2%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 6 000 000 RÜ/ml; 9%-l oli kaugelearenenud fibroos (F3) ja 98,2%-l oli HCV 1b genotüübi infektsioon (1a, 1d ja 6. genotüübi infektsioon tuvastati igaüks ühel uuritaval).

Tabel 10. SVR12 1b genotüübi infektsiooniga varem ravi mittesaanud ilma maksatsirroosita patsientidel

	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir 8 nädala jooksul n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Arvutamisel kasutati tavalist ümardamist binoomjaotuseni

b. 1 patsient katkestas ravijärgimuse puudumise tõttu

c. Relaps 2 patsiendil 15-st (ravijärgne kinnitatud HCV RNA \geq 15 RÜ/ml enne SVR12 hindamist või selle ajal uuritavatel, kellel oli viimasel hindamisel HCV RNA < 15 RÜ/ml vähemalt 51 ravipäeva puhul).

Kliinilised uuringud varem peginterferooni + ribaviriiniga ravitud täiskasvanutel

SAPPHIRE-II – 1. genotüüp, varem pegIFN+RBV ravi saanud, ilma maksatsirroosita patsiendid

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, topeltpime, platseebokontrolliga uuring

Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga 12 nädalat

Ravitud patsientide (N = 394) mediaanne vanus oli 54 aastat (vahemik 19...71 aastat); 49,0% patsientidest ei olnud reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga, 21,8% olid reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt ja 29,2%-l oli tekkinud varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine; 57,6% olid mehed; 8,1% olid mustanahalised; 20,6%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 87,1%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 17,8%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 14,5%-l fibroosiaste 3 (F3); 58,4%-l oli 1a genotüüp ja 41,4%-l oli 1b genotüüp.

Tabel 11. SVR12 1. genotüübiga varem peginterferoon + ribaviriiniga ravitud patsientidel SAPPHIRE-II uuringus

Ravitulemus	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos RBV-ga 12 nädala jooksul		
	n/N	%	95% CI
SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV 1a genotüüp	166/173	96,0	93,0; 98,9
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	83/87	95,4	91,0; 99,8
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	36/36	100	100,0; 100,0
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV 1b genotüüp	119/123	96,7	93,6; 99,9
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	56/59	94,9	89,3; 100,0
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	28/28	100	100,0; 100,0
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	35/36	97,2	91,9; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12			
Raviaegne VF	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Muu	4/297	1,3	

Mitte ühelgi HCV 1b genotüübiga patsiendil ei täheldatud raviaegset virooloogilist ebaõnnestumist ja kahel HCV 1b genotüübiga patsiendil täheldati ravijärgset ägenemist.

PEARL-II – 1b genotüüp, varem pegIFN+RBV ravi saanud, ilma maksatsirroosita patsiendid

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, avatud, raviskeemi kontrolliga uuring
 Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ilma ribaviriiniga või koos kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga 12 nädalat

Ravitud patsientide (N = 179) mediaanne vanus oli 57 aastat (vahemik 26...70 aastat); 35,2% patsientidest ei olnud reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga, 28,5% olid reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt ja 36,3% oli tekkinud varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine; 54,2% olid mehed; 3,9% olid mustanahalised; 12,8%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 87,7% oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 17,9%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 14,0%-l fibroosiaste 3 (F3).

Tabel 12. SVR12 1b genotüübiga varem peginterferoon + ribaviriiniga ravitud patsientidel PEARL II uuringus

Ravitulemus	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir 12 nädala jooksul					
	Koos RBV-ga			Ilma RBV-ta		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0

Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Muu	2/88	2,3		0/91	0	

Kliiniline uuring kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel

TURQUOISE-II – varem ravi mittesaanud või varem pegIFN + RBV ravi saanud, kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, avatud uuring

Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga 12 või 24 nädalat

Ravitud patsientide (N = 380) mediaanne vanus oli 58 aastat (vahemik 21...71 aastat); 42,1% patsientidest ei olnud varem ravi saanud; 36,1% patsientidest ei olnud reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga, 8,2% olid reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt ja 13,7%-l oli tekkinud varasema pegIFN/RBV ravi järel ravijärgne ägenemine; 70,3% olid mehed; 3,2% olid mustanahalised; 14,7%-l oli trombotsüütide arv alla $90 \times 10^9/l$; 49,7%-l oli albumiinisaldus alla 40 g/l; 86,1%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 24,7%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 68,7%-l oli 1a genotüüp ja 31,3%-l 1b genotüüp.

Tabel 13. SVR12 1. genotüübiga kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel, kes ei olnud varem ravi saanud või kes olid varem saanud ravi pegIFN/RBV-ga

Ravitulemus	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos RBV-ga					
	12 nädalat			24 nädalat		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV 1a genotüüp	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Varem ravi mittesaanud (ravinaivsed)	59/64	92,2		53/56	94,6	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responders</i>)	40/50	80,0		39/42	92,9	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responders</i>)	11/11	100		10/10	100	
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine	14/15	93,3		13/13	100	
HCV 1b genotüüp	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Varem ravi mittesaanud (ravinaivsed)	22/22	100		18/18	100	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responders</i>)	25/25	100		20/20	100	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responders</i>)	6/7	85,7		3/3	100	
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine	14/14	100		10/10	100	
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Muu	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate (SVR12) puhul kasutati 97,5% usaldusvahemikku; täiendavate efektiivsuse tulemusnäitajate (SVR12 genotüüp 1a ja 1b patsientidel) puhul kasutati 95% usaldusvahemikku.

Ägenemiste määrad GT1a tsirroosilistel uuritavatel vastavalt ravieelsetele laboratoorsetele näitudele on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. TURQUOISE-II: ägenemiste määrad pärast 12- või 24-nädalast ravi 1a genotüübi infektsiooniga ning kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel vastavalt ravieelsetele laboratoorsetele näitudele

	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV 12-nädalane raviharu	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + RBV 24-nädalane raviharu
Ravile allunute arv ravi lõppemisel	135	113
Enne ravi: AFP* < 20 ng/ml, trombotsüüdid $\geq 90 \times 10^9/l$ JA albumiin ≥ 35 g/l		
Jah (kõik kolm ülalmainitud parameetrit)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ei (mitte ükski ülalmainitud parameetritest)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfafetoproteiin seerumis		

Isikutel, kellel kõik kolm ravieelset laboratoorset väärtust vastasid tingimustele (AFP < 20 ng/ml, trombotsüüdid $\geq 90 \times 10^9/l$ ja albumiin ≥ 35 g/l), oli ägenemiste määr sarnane nii 12- kui ka 24-nädalase kestusega ravi korral.

TURQUOISE-III: varem ravi mittesaanud või varem pegIFN + RBV ravi saanud, kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Ülesehitus: ülemaailmne mitmekeskuseline, avatud uuring

Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ilma ribaviriiniga 12 nädalat

Randomiseeriti ja raviti 60 patsienti ning 60/60 (100%) saavutas SVR12. Põhilised tunnused on toodud allpool.

Tabel 15. Põhilised demograafilised tunnused uuringus TURQUOISE-III

Tunnused	N = 60
Vanus, mediaan (vahemik), aastad	60,5 (26...78)
Meessugu, n (%)	37 (61)
Eelnev HCV ravi:	
varem ravi mittesaanud, n (%)	27 (45)
peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Ravieelne albumiinisaldus, mediaan, g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Ravieelne trombotsüütide arv, mediaan ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Kliiniliste uuringute summaarsed analüüsid

Ravivastuse kestus

Kokku 660 patsiendi kohta oli II ja III faasi uuringutes olemas HCV RNA määramise tulemused nii SVR12 kui ka SVR24 ajapunktide kohta. Nendel patsientidel oli SVR12 positiivne ennustav väärtus SVR24 suhtes 99,8%.

Summaarne efektiivsuse analüüs

III faasi kliinilistes uuringutes said 1075 patsienti (sealhulgas 181 kompenseeritud maksatsirroosiga patsienti) soovitatavat ravi (vt lõik 4.2). Tabelis 16 on toodud SVR antud patsientidel.

Kõigist patsientidest, kes said soovitatavat raviskeemi, saavutas SVR-i kokku 97% (sealhulgas 181-st kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendist saavutas SVR-i 97%), samas kui 0,5%-l esines virooloogilist läbimurret ehk raviaeget virooloogilist ebaõnnestumist ja 1,2%-l tekkis ravijärgne ägenemine.

Tabel 16. SVR12 soovitatavate raviskeemide korral erinevate patsientide populatsioonides

Ravi kestus	HCV 1b genotüüp dasabuviir ja ombitasviir /paritapreviir /ritonaviir		HCV 1a genotüüp dasabuviir ja ombitasviir /paritapreviir /ritonaviir koos RBV-ga	
	Maksa- tsirroosita	Kompenseeritud maksa- tsirroosiga	Maksa- tsirroosita	Kompenseeritud maksatsirroosiga
	12 nädalat	12 nädalat	12 nädalat	24 nädalat
Varem ravi mittesaanud	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
pegINF + RBV ravi saanud	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Varasem ravijärgne ägenemine (relaps)	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Varasem osaline reageerimine ravile (<i>partial response</i>)	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Varasem mittereageerimine ravile (<i>null response</i>)	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Muu pegINF/RBV- ravi ebaõnnestumine	0	100% (18/18) ⁺	0	0
KOKKU	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)*

+Muud pegINF/RBV-ravi ebaõnnestumise tüübid on vähem dokumenteeritud ravivastuse puudumine, relaps/läbimurre või muu pegINF ebaõnnestumine.

Ribaviriini annuse kohandamise mõju SVR-i saavutamise tõenäosusele

III faasi uuringutes ei olnud 91,5%-l patsientidest vaja ravi ajal ribaviriini annust kohandada. Ülejäänud 8,5% patsientidest, kellel oli vaja ribaviriini annust ravi ajal kohandada, oli SVR (98,5%) võrreldav nende patsientide omaga, kellel oli ribaviriini annus kogu ravi ajal muutmata.

TURQUOISE-I: varem ravi mittesaanud või varem pegIFN + RBV ravi saanud, HCV GT1 või GT4/HIV-1 kaasuva infektsiooniga, ilma maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, avatud uuring

Ravi: ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma, manustatud samaaegselt koos kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga või ilma, 12 või 24 nädalat

Annustamissoovitused HCV/HIV-1 kaasuva infektsiooniga patsientidele: vt lõik 4.2. Uuritavad olid stabiilsel HIV-1 antiretroviirusraviskeemil (ART), mis hõlmas ritonaviir-võimendatud atasanaviiri või raltegraviiri, dolutegraviiri (ainult 2. osa) või darunaviiri (ainult GT4, 1b ja 2. osa), mida manustati tenofoviir pluss emtritsitabiin või lamivudiini foonil. Uuringu 1. osa oli II faasi pilootkohortuuring, mis koosnes 2 osast – 1a osa (63 isikut) ja 1b osa (22 isikut). 2. osa oli III faasi kohortuuring, mis hõlmas 233 isikut.

1a osas said kõik isikud dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga 12 või 24 nädalat. Ravitud isikute (N=63) mediaanne vanus oli 51 aastat (vahemikus 31...69); 24% olid mustanahalised, 19%-l oli kompenseeritud tsirroos; 67% ei olnud varem ravi saanud; 33%-l oli varasem pegIFN/RBV ravi ebaõnnestunud; 89%-l oli HCV 1a genotüüp.

1b osas said kõik isikud dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga 12 nädalat. Ravitud isikute (N = 22) mediaanne vanus oli 54 aastat (vahemik: 34 kuni 68); 41% olid mustanahalised; 14%-l oli kompenseeritud maksatsirroos; 86% ei olnud varem HCV ravi saanud; 14%-l oli ebaõnnestunud eelnev pegIFN/RBV ravi; 68%-l oli HCV 1a genotüübi infektsioon.

2. osas said HCV GT1-ga isikud dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga või ilma 12 või 24 nädalat. HCV GT4-ga isikud said ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga 12 või 24 nädalat. Ravitud isikute (N = 233) mediaanne vanus oli 49 aastat (vahemik: 26 kuni 69); 10% olid mustanahalised; 12%-l oli kompenseeritud maksatsirroos; 66% olid varem ravi mittesaanud; 32%-l oli ebaõnnestunud eelnev pegIFN/RBV ravi; 2%-l oli ebaõnnestunud eelnev ravi sofosbuviiriga.

Tabelis 17 on näidatud SVR12 esmane efektiivsuse analüüs, mis viidi läbi HCV GT1/HIV-1 koinfektsiooniga isikutel, kes said ravi uuringu TURQUOISE-I 2. osas soovitatava raviskeemi alusel.

Tabel 17. SVR12 esmane hindamine uuringu TURQUOISE-I 2. osas, HCV GT1/HIV-1 koinfektsiooniga isikud

Tulemusnäitaja	dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos ribaviriiniga või ilma 12 või 24 nädalat N = 200^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Tulemus isikutel, kes ei saavutanud SVR12	
Raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine	1
Ravijärgne ägenemine	1
Muu ^b	4

a. Hõlmab kõiki HCV GT1-ga isikuid uuringu 2. osast, välja arvatud G-harusse kuuluvad isikud, kes ei saanud soovitatud raviskeemi.

b. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või kellel katkestati ravi, ning korduvinfektsiooniga isikuid

Selle uuringu teistes osades läbiviidud efektiivsusuuringutes tõestati sarnased kõrged SVR12 määrad. 1a osas saavutas SVR12 12-nädalase ravi harus 29/31 (93,5%) isikut (95% CI: 79,3%...98,2%) ning 24-nädalase ravi harus 29/32 (90,6%) isikut (95% CI: 75,8%...96,8%). 12-nädalase ravi harus esines 1 haiguse ägenemise juht ja 24-nädalase ravi harus 1 raviaegse viroloogilise ebaõnnestumise juht. 1b osas saavutas SVR12 22/22 (100%) isikut (95% CI: 85,1%; 100%). 2. osas saavutas SVR12 27/28 (96,4%) HCV GT4/HIV-1 koinfektsiooniga isikut (95% CI: 82,3%; 99,4%) ja viroloogilise ebaõnnestumise juhtusid ei esinenud.

SVR12 HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel oli seega kooskõlas SVR12-ga III faasi uuringutes HCV monoinfektsiooniga patsientidel.

CORAL-I: varem ravi mittesaanud või varem pegIFN + RBV ravi saanud, GT 1 või GT4 infektsiooniga patsiendid, vähemalt 3 kuud pärast maksasiirdamist või 12 kuud pärast neerusiirdamist

Ülesehitus: randomiseeritud, ülemaailmne mitmekeskuseline, avatud uuring

Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir 12 või 24 nädalat koos ribaviriiniga või ilma (uurija valitud annuses) GT1 ja GT4 infektsiooni raviks

Maksa transplantaadiga, ilma maksatsirroosita ja GT1 infektsiooniga patsientidele annustati dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri 12 kuni 24 nädalat, koos RBV-ga või ilma. Maksa transplantaadiga ja maksatsirroosiga isikutele annustati dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos RBV-ga (GT1a puhul 24 nädalat [n=4], GT1b puhul 12 nädalat [n=2]). Neeru transplantaadiga, ilma maksatsirroosita isikutele annustati ravi 12 nädalat (koos RBV-ga GT1a raviks [n=9], ilma RBV-ta GT1b raviks [n=3]). Maksa transplantaadiga ja GT4 infektsiooniga isikutele annustati ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos RBV-ga (ilma maksatsirroosita patsientidele 12 nädalat [n=2] ja maksatsirroosiga patsientidele 24 nädalat [n=1]). Ribaviriini annus määrati individuaalselt uuriva arsti äranägemisel; enamik isikuid said algannusena 600 kuni 800 mg ööpäevas ja enamik isikuid said ka ravi lõppemisel 600 kuni 800 mg ööpäevas.

Kokku sai ravi 129 isikut, neist 84 GT1a, 41 GT1b, 1 GT1muu, 3 GT4 infektsiooniga. Üldkokkuvõttes oli 61%-l fibroosi staadium F0...F1, 26%-l F2, 9%-l F3 ja 4%-l F4. 61% oli saanud eelnevalt HCV ravi enne siirdamist. Immuunsupressiivsetest ravimitest võttis enamus isikuid takroliimust (81%) ja ülejäänud võtsid tsüklosporiini.

Kõigist maksasiirdamise läbinud GT1 isikutest saavutas SVR12 111/114 (97,4%); 2 isikul tekkis haiguse ägenemine pärast ravi ja ühel läbimurre ravi ajal. Kõigist neerusiirdamise läbinud GT1 isikutest saavutas SVR12 9/12 (75%); viroloogilise ebaõnnestumise juhtusid aga ei esinenud. SVR12 saavutasid kõik 3 (100%) maksasiirdamise läbinud GT4 infektsiooniga isikut.

Kliiniline uuring opioidasendusravi saavatel patsientidel

II faasi mitmekeskuseline avatud ühe raviharuga uuring viidi läbi 38-l eelnevalt ravi mitte saanud või pegIFN/RBV ravi saanud tsirroosita 1. genotüübiga isikul, kes said stabiilsetes annustes ravi metadooniga (N=19) või buprenorfiiniga +/- naloksooniga (N=19). Uuritavad said 12 nädala jooksul ravi dasabuviiri + ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ning ribaviriiniga. Ravitud patsientide mediaanvanus oli 51 aastat (vahemik: 26...64); 65,8% olid meessoost ja 5,3% mustanahalised. Enamikul (86,8%) olid ravieelsed HCV RNA tasemed vähemalt 800 000 RÜ/ml ja enamikul (84,2%) oli 1a genotüüp; 15,8% oli fibroosiaste 2 (F2) ja 5,3% oli fibroosiaste 3 (F3); 94,7% olid ravinaiivsed.

Kokkuvõttes saavutas SVR12 37 (97,4%) uuritavat 38-st. Ühelgi patsiendil ei esinenud raviaegset viroloogilist ebaõnnestumist ega ravijärgset ägenemist.

RUBY-I; varem ravi mittesaanud (ravinaaiivsed) või peginterferoon + ribaviriiniga ravitud (ravikogenud), maksatsirroosiga või ilma, kellel on raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus (ESRD)

Ülesehitus: mitmekeskuseline avatud uuring
Ravi: dasabuviir ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos ribaviriiniga või ilma 12 või 24 nädalat

Raske neerukahjustus või ESRD hõlmab 4. staadiumi kroonilist neeruhaigust (defineeritud kui $eGFR < 30 \dots 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja 5. staadiumi kroonilist neeruhaigust (defineeritud kui $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ või hemodialüüsi vajadus). Ravitud isikute (N=68) mediaanne vanus oli 58 aastat (vahemikus 32 kuni 77 aastat); 83,8% olid meessoost; 58,8% olid mustanahalised; 73,5%-l isikutest oli HCV GT1a infektsioon; 75,0%-l oli 5. staadiumi krooniline neeruhaigus ja 69,1% said hemodialüüsi.

Kuuskümmend neli isikut 68-st (94,1%) saavutasid SVR12. Ühel isikul esines retsidiiv 4. ravijärgsel nädalal, 2 isikut katkestasid ennetähtaegselt uuringuravimi kasutamise ja ühe isiku kohta puudusid SVR12 andmed.

Vt ka lõigust 4.8 ohutusosalast teavet RUBY-I kohta.

Ühes teises avatud IIIb faasi uuringus hinnati 12-nädalast ravi ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, koos dasabuviiriga või ilma ning ilma ribaviriiniga, ravi mittesaanud ilma maksatsirroosita GT1a ja GT4 patsientidel, kellel oli 4. või 5. staadiumi krooniline neeruhaigus (Ruby II). SVR12 määr oli 94,4% (17/18), kusjuures ühelgi isikul ei esinenud raviaeget viroloogilist ebaõnnestumist või retsidiivi.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise C-hepatiidi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dasabuviiri farmakokineetilisi omadusi kombinatsioonis ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga on hinnatud tervetel vabatahtlikel ja kroonilise C-hepatiidiga patsientidel. Tabelis 18 on toodud tervetele vabatahtlikele korduvalt koos toiduga manustatud dasabuviiri (250 mg kaks korda ööpäevas) keskmine C_{max} ja AUC, mida manusti koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga 25 mg/150 mg/100 mg üks kord ööpäevas.

Tabel 18. Dasabuviir 250 mg kaks korda ööpäevas C_{max} -i ja AUC geomeetriline keskmine tervetel vabatahtlikel korduvalt manustatuna koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga 25 mg/150 mg/100 mg üks kord ööpäevas ja koos toiduga

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

Imendumine

Dasabuviir imendus pärast suukaudset manustamist keskmise T_{max} -i väärtusega ligikaudu 4...5 tundi. Dasabuviiri ekspositsioonid suurenesid proportsionaalselt annusega ja akumuleerumine on minimaalne.

Farmakokineetiline tasakaalukontsentratsioon saavutatakse dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga manustamisel ligikaudu pärast 12-päevast manustamist.

Toidu mõju imendumisele

Dasabuviiri tuleb manustada koos toiduga. Kõik dasabuviiri kliinilised uuringud on läbi viidud manustamisel koos toiduga.

Manustamine koos toiduga suurendas dasabuviiri ekspositsiooni (AUC) kuni 30% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Ekspositsiooni suurenemine ei sõltunud toidu tüübist (näiteks suure rasvasisaldusega toit vs. mõõduka rasvasisaldusega toit) ega kalorisaldusest (ligikaudu 600 kcal vs. ligikaudu 1000 kcal). Imendumise suurendamiseks tuleb dasabuviiri võtta koos toiduga (sõltumata toidu rasvasisaldusest või kalorisaldusest).

Jaotumine

Dasabuviir seondub ulatuslikult vereplasma valkudega. Seondumine verevalkudega ei erine neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel nimetamisväärselt. Vere/plasma kontsentratsiooni suhted inimestel olid vahemikus 0,5...0,7, mis näitab, et dasabuviir jaotus enam vereplasmasse kui kogu verre. Kontsentratsioonide vahemikus 0,05...0,5 µg/ml oli enam kui 99,5% dasabuviirist ja 94,5% dasabuviiri peamisest metaboliidist M1 seotud inimese vereplasma valkudega. Tasakaaluseisundis oli dasabuviiri M1 ekspositsiooni määr ligikaudu 0,6. Arvestades valkudele seondumist ja M1 metaboliidi HCV 1. genotüübi vastast aktiivsust *in vitro*, võib selle rolli ravimi efektiivsuses pidada samasuguseks nagu dasabuviiril. Lisaks on M1 ka maksa tagasihaarde transportereid OATP perekonna ja OCT1 substraat, mistõttu M1 kontsentratsioon maksarakkudes ja sellest tulenev panus efektiivsusesse võib olla suurem kui dasabuviiril.

Biotransformatsioon

Dasabuviir metaboliseerub peamiselt CYP2C8 vahendusel ja vähemal määral CYP3A vahendusel. Pärast ¹⁴C-dasabuviiri 400 mg annuse manustamist inimestele oli peamiseks ravimiga seotud radioaktiivsuse komponendiks vereplasmas muutumatul kujul dasabuviir (ligikaudu 60%). Vereplasmas on kindlaks tehtud seitse metaboliiti. Kõige levinum metaboliit vereplasmas oli M1, mis moodustas 21% ravimiga seotud radioaktiivsusest (AUC) tsirkulatsioonis pärast ühekordse annuse manustamist; see moodustub oksüdatiivse metabolismi käigus peamiselt CYP2C8 vahendusel.

Eritumine

Pärast dasabuviiri manustamist koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga oli dasabuviiri keskmine poolväärtusaeg vereplasmas ligikaudu 6 tundi. Pärast ¹⁴C-dasabuviiri 400 mg annuse manustamist oli ligikaudu 94% radioaktiivsusest kindlakstehtav väljaheites ja ainult väike osa radioaktiivsusest (ligikaudu 2%) uriinis. Väljaheites tuvastati muutumatu dasabuviirina 26,2% ja metaboliidina M1 31,5% koguannusest. M1 eritumine toimub peamiselt vahetult sapierituse kaudu koos UGT-vahendatud glükuroniseerimisega ning vähesel määral oksüdatiivse metabolismi vahendusel.

Dasabuviir ei inhibeeri orgaanilisi aniooni transportereid (OAT1) *in vivo* ja ei inhibeeri eeldatavasti orgaanilisi katiooni transportereid (OCT2), orgaanilisi aniooni transportereid (OAT3) ega hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu valkusiid (MATE1 ja MATE2K) kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides; seega ei mõjuta dasabuviir ravimite transporti nende valkude poolt.

Patsientide erirühmad

Eakad

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil olid 54 aastale (mediaanne vanus III faasi uuringutes) 10 aasta lisamisel või lahutamisel esinenud dasabuviiri ekspositsioonide muutused < 10%. Üle 75-aastaste patsientide kohta puuduvad farmakokineetilised andmed.

Sugu või kehakaal

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil olid naissoost patsientidel dasabuviiri ekspositsioonid 14...30% suuremad võrreldes meestega. 10 kg muutus kehakaalus algväärtusest 76 kg (mediaanne kehakaal III faasi uuringutes) põhjustab dasabuviiri ekspositsioonides < 10% muutuse.

Rassiline või etniline kuuluvus

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil olid dasabuviiri ekspositsioonid Aasia päritolu uuritavatel 29% kuni 39% suuremad võrreldes mitteaasia päritolu uuritavatega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 150 mg ja ritonaviiri 100 mg annuste kombinatsiooni farmakokineetikat koos dasabuviiri 400 mg annusega uuriti kerge (kreatiniini kliirens: 60...89 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens: 30...59 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens: 15...29 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, mis on võrreldav normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel olid dasabuviiri keskmised AUC väärtused vastavalt 21%, 37% ja 50% suuremad. Dasabuviiri metaboliidi M1 AUC väärtused olid vastavalt 6%, 10% ja 13% väiksemad.

Dasabuviiri ekspositsiooni muutusi kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel ei peeta kliiniliselt oluliseks. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta saadud piiratud andmed ei näita kliiniliselt olulisi ekspositsiooni muutusi ka selles patsientide rühmas. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega või dialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja dasabuviiri annust kohandada (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Dasabuviiri 400 mg annuse kombinatsiooni farmakokineetikat koos ombitasviiri 25 mg, paritapreviir 200 mg ja ritonaviiri 100 mg annustega uuriti kerge (Child-Pugh A), mõõduka (Child-Pugh B) ja raske (Child-Pugh C) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, mis on võrreldav normaalse maksafunktsiooniga isikutega.

Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel olid dasabuviiri AUC väärtused vastavalt 17% suuremad, 16% väiksemad ja 325% suuremad. Dasabuviiri metaboliidi M1 AUC väärtused olid vastavalt muutumatud, 57% väiksemad ja 77% suuremad. Dasabuviiri ja selle metaboliidi M1 seonduvus plasmavalkudele ei erinenud märkimisväärselt maksakahjustusega patsientidel ja kontrollrühmas (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Dasabuviiri ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri farmakokineetikat ei ole lastel uuritud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dasabuviir ei olnud terves reas läbi viidud *in vitro* või *in vivo* uuringutes (sealhulgas mutageensuse proov bakteritel, kromosoomide aberratsiooni test inimese perifeerse vere lümfotsüütides ja *in vivo* roti mikronukleuse analüüs) genotoksiline.

Dasabuviir ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel ka kõige suuremate uuritud annuste juures (2 g/kg ööpäevas), mis vastab dasabuviiri AUC ekspositsioonile, mis on ligikaudu 19 korda suurem kui ekspositsioon soovitatava kliinilise annuse 500 mg (250 mg kaks korda ööpäevas) korral.

Samuti ei olnud dasabuviir kartsinogeenne 2-aastases uuringus rottidel ka kõige suuremate uuritud annuste juures (800 mg/kg ööpäevas), mis vastab dasabuviiri ekspositsioonile, mis on ligikaudu 19 korda suurem kui ekspositsioon inimestel annuse 500 mg korral.

Dasabuviiril ei olnud näriliste puhul toimeid embrüo ja loote eluvõimelisusele ega fertiilsusele ning see ei olnud kahe liigi puhul teratogeenne. Kõrvaltoimeid järglaste käitumisele, reproduktsioonile ja arengule ei täheldatud. Kõrgeim nendes uuringutes kasutatud dasabuviiri annus põhjustas ekspositsiooni, mis oli võrdne 16...24-kordse (rottidel) ja 6-kordse (küülikutel) inimestel esineva ekspositsiooniga soovitatava maksimaalse kliinilise annuse korral.

Dasabuviir oli peamine komponent lakteerivate rottide piimas, ilma et sellel oleks olnud mingit mõju imetatavatele järglastele. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli rottide piimas veidi kiirem kui plasmaga, AUC oli ligikaudu 2-kordne võrreldes plasmaga. Kuna dasabuviir on BCRP substraat, siis jaotumine rinnapiima võib muutuda, kui seda transpordit inhibeerib või indutseerib mõni samaaegselt manustatud muu ravim. Dasabuviirist pärinevad ühendid läbisid tiinetel rottidel platsentat väga vähesel määral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Laktoosmonohüdraat
Kopovidoon
Naatriumkroskarmelloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350)
Talk (E 553b)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PCTFE/alumiiniumfooliumist blistrid.

Pakendi suurus 56 tabletti (mitmikpakendis on 4 sisemist karpit, ühes 14 tabletti).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/983/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.01.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.09.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine karp mitmikpakendi jaoks, mis sisaldab 56 (4 pakki, igas 14) õhukese polümeerikattega tabletti, sh *blue box*

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exviera 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasabuvirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg dasabuviiri (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 56 (4 pakki, igas 14) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke **üks** tablett hommikul.

Võtke **üks** tablett õhtul.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/983/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

exviera

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Sisemine karp mitmikpakendi jaoks, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti, ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exviera 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasabuvirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg dasabuviiri (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Võtke **üks** tablett hommikul.
Võtke **üks** tablett õhtul.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/983/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

exviera

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
FOOLIUMBLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exviera 250 mg tabletid
dasabuvirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Exviera 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid dasabuviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Exviera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Exviera võtmist
3. Kuidas Exviera't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Exviera't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Exviera ja milleks seda kasutatakse

Exviera sisaldab toimeainet dasabuviir. Exviera on viirusvastane ravim, mida kasutatakse täiskasvanutel kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi raviks (see on maksa kahjustav nakkushaigus, mida põhjustab C-hepatiidi viirus).

Exviera toimib sel viisil, et pidurdab C-hepatiidi viiruse paljunemist ja uute rakkude nakatamist; sedasi eemaldatakse aja jooksul viirus teie verest.

Exviera tabletid ei toimi üksinda. Neid võetakse alati koos teise viirusvastase ravimiga, mis sisaldab ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri. Mõned patsiendid peavad võib-olla võtma ka viirusvastast ravimit, mida nimetatakse ribaviriiniks. Teie arst räägib teile, milliseid teisi ravimeid tuleb koos Exviera'ga võtta.

On väga oluline, et te loeksite ka koos Exviera'ga võetavate teiste viirusvastaste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on mis tahes küsimusi oma ravimite kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne Exviera võtmist

Exviera't ei tohi võtta

- Kui olete dasabuviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on mingi muu mõõdukas või raske maksahaigus lisaks C-hepatiidile.
- Kui te võtate mõnda alljärgnevas tabelis olevat ravimit, kuna tekkida võivad tõsised või eluohtlikud toimed, kui Exviera't ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri võetakse koos nende ravimitega. Need ravimid võivad mõjutada Exviera ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri toimet ning Exviera ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir võivad mõjutada nende teiste ravimite toimet.

Ravimid, mida ei tohi võtta koos Exviera'ga	
Ravim või toimeaine	Ravimi võtmise eesmärk
karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal	epilepsia raviks
efavirens, etraviriin, nevirapiin	HIV infektsiooni raviks
apalutamiid, ensalutamiid	eesnäärme vähi raviks
etünüülöstradiooli sisaldavad preparaadid, nt enamus rasestumisvastastest tablettidest ja tuperõngad, mida kasutatakse rasestumisest hoidumiseks	raseduse vältimine
gemfibrosiil	vere kolesterooli ja muude rasvade taseme langetamiseks
mitotaan	teatud neerupealiste kasvajate raviks
rifampitsiin	bakteriaalsete infektsioonide raviks
liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	taimne ravim ärevuse ja mõõduka depressiooni raviks. See ravim on saadaval ilma retseptita.

Ärge võtke Exviera't, kui miski ülalmainitust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Exviera võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Exviera võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mingi muu maksahaigus lisaks C-hepatiidile;
- kui teil on praegu või on varem olnud B-hepatiidi viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida;
- kui teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Exviera'ga, võite vajada vere glükoosisisalduse põhjalikumat jälgimist ja/või diabeediravimite kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Exviera tekkinud hüpodglükeemia (vere glükoosisisalduse vähenemine).

Kui võtate Exviera't koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga, rääkige oma arstile, kui teil on mõni järgmistest sümptomitest, sest need võivad viidata maksaprobleemide halvenemisele:

- iiveldus, oksendamine või söögiisu kadumine;
- märkate, et teie nahk või silmad on muutunud kollaseks;
- teie uriin on tumedam kui tavaliselt;
- segasus;
- märkate, et teie kõhupiirkond on paisunud.

Kui miski ülalmainitust kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage enne Exviera võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rääkige oma arstile, kui teil on olnud depressioon või psühhiaatriline haigus. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud depressioonist, sealhulgas enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Eeskätt teatati nendest nähtudest patsientidel, kellel oli varem olnud depressioon või psühhiaatriline haigus või patsientidel, kes võtsid koos selle ravimiga ribaviriini. Teie või teie hooldaja peate otsekohe teavitama arsti mis tahes muutustest käitumises või meeleolus ja kõigist suitsiidimõtetest, mis teil võivad tekkida.

Vereanalüüsid

Teie arst teeb teile enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi Exviera'ga vereanalüüse. Selle alusel saab ta:

- otsustada, milliseid teisi ravimeid peate te koos Exviera'ga võtma ning kui kaua.

- olla kindel, et teie ravi toimis ning teil ei ole enam C-hepatiidi viirust.
- kontrollida Exviera või teiste viirusvastaste ravimite, mida arst teile koos Exviera'ga kasutamiseks välja kirjutas (nt ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir ja ribaviriin), kõrvaltoimeid.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Exviera't lastele ja alla 18-aastastele noorukitele. Exviera kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Exviera

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõnda ravimit **ei tohi võtta** koos Exviera'ga. Vt tabelit "Ravimid, mida ei tohi võtta koos Exviera'ga" eespool.

Teatage enne Exviera võtmist **oma arstile või apteekrile**, kui te võtate mõnda alljärgnevas tabelis olevat ravimit. Teie arst peab võib-olla teil nende ravimite annuseid muutma. Enne Exviera võtmist rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate ka hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt allpool lõiku „Raseduse vältimine“.

Ravimid, millest peate enne Exviera võtmist teada andma	
Ravim või toimeaine	Ravimi võtmise eesmärk
alprasolaam, diasepaam	ärevuse, paanikahoogude ja unehäirete raviks
tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus	immuunsüsteemi allasurumiseks
tsüklobensapriin, karisoprodool	lihasspasmide korral
dabigatraan	vere vedeldamiseks
deferasiroks	aitab vähendada vere rauasisaldust
digoksiin, amlodipiin	südameprobleemide või kõrgenenud vererõhu raviks
furosemiid	kehasse kogunenud liigse vedeliku korral
hüdrokodoon	valu korral
imatiniib	teatud verevähi raviks
levotüroksiin	kilpnäärme probleemide raviks
darunaviir/ritonaviir, atasanaviir/ritonaviir, rilpiviriin	HIV infektsiooni raviks
omeprasool, lansoprasool, esomeprasool	maohaavandite ja muude maoprobleemide raviks
rosuvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin	vere kolesteroolitaseme langetamiseks
s-mefenütoiin	epilepsia raviks
teriflunomiid	hulgiskleroos
sulfasalasiin	põletikulise soolehaiguse raviks ja kontrolli all hoidmiseks, reumatoidartriidi raviks
varfariin ja teised sarnased ravimid, mida nimetatakse K-vitamiini antagonistideks*	vere vedeldamiseks

*Arstil võib olla vaja suurendada vereanalüüside sagedust, et kontrollida teie verehüübivust.

Kui miski ülalmainitust kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage enne Exviera võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja raseduse vältimine

Exviera toime raseduse ajal on teadmata. Exviera't ei tohi kasutada raseduse ajal ega rasedumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusat rasedumisvastast kaitset.

- Teie või teie partner peate ravi ajal kasutama tõhusat rasedumisvastast meetodit. Koos Exviera'ga ei tohi kasutada etinüülöstradioli sisaldavaid rasedumisvastaseid ravimeid. Küsige oma arstilt, milline on teile sobivaim rasedumisvastane meetod.

Erilised ettevaatusabinõud on vajalikud juhul, kui Exviera't võetakse koos ribaviriiniga. Ribaviriin võib põhjustada raskeid väärenguid. Ribaviriin püsib organismis kaua aega pärast ravi lõpetamist ja seetõttu tuleb tõhusat rasedumisvastast meetodit kasutada nii ravi ajal kui ka teatud aja jooksul pärast ravi.

- Kui ribaviriini manustatakse naispatsiendile, kes rasedust, esineb oht väärengute tekkeks.
- Väärengute risk võib esineda ka juhul, kui ribaviriini võtab meespatsient, kelle naissoost partner rasedust.
- Lugege väga hoolikalt lõiku „Raseduse vältimine“ ribaviriini pakendi infolehes. Tähtis on, et seda informatsiooni loeksid nii mehed kui naised.
- Kui te rasedute või teie partner rasedust ravi ajal Exviera ja ribaviriiniga või sellele järgnevate kuude jooksul, peate otsekohe ühendust võtma oma arstiga.

Imetamine

Ärge imetage Exviera võtmise ajal. Ei ole teada, kas Exviera toimeaine (dasabuviir) eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnedel patsientidel on esinenud suurt väsimust Exviera võtmisel koos teiste C-hepatiidi infektsiooni raviks määratud ravimitega. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te tunnete, et olete väsinud.

Exviera sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Exviera't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Exviera tabletid ei toimi üksinda. Neid võetakse alati koos teiste viirusvastaste ravimitega, nt koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviriiriga. Arst võib teile määrata ka viirusvastast ravimit, mida nimetatakse ribaviriiniks.

Kui palju võtta

Soovitatav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. Võtke üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul.

Kuidas võtta

- Võtke tabletid koos toiduga. Toidu tüüp ei ole oluline.
- Neelake tabletid alla tervelt koos veega.
- Ärge närige, purustage ega poolitage tablette, sest neil võib olla mõru maitse.

Kui kaua Exviera't võtta

Te peate võtma Exviera't 8, 12 või 24 nädalat. Teie arst ütleb teile, kui kaua teie ravi kestab. Ärge lõpetage Exviera võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud. On väga oluline, et te teeksite läbi täieliku ravikuuri. See annab ravimitele parimad võimalused C-hepatiidi viiruse infektsiooni hävitamiseks.

Kui te võtate Exviera't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata soovitatavast suurema annuse, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või minge lähimasse haiglasse. Võtke ravimi karp kaasa, et teil oleks lihtsam kirjeldada, mida te olete võtnud.

Kui te unustate Exviera't võtta

On oluline, et selle ravimi ükski annus ei jääks võtmata. Kui teil jäi annus võtmata ning:

- järgmise annuse võtmiseni on aega **rohkem kui 6 tundi** – võtke võtmata jäänud annus koos toiduga niipea kui võimalik.
- järgmise annuse võtmiseni on aega **vähem kui 6 tundi** – ärge võtke võtmata jäänud annust. Võtke järgmine annus koos toiduga tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Exviera võtmine ning kontakteeruge koheselt oma arstiga kui esineb mõni järgnevaist kõrvaltoimetest:

Exviera koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga ja koos ribaviriiniga või ilma võtmisel esinevad kõrvaltoimed:

Sagedus teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Tõsised allergilised reaktsioonid, mis võivad väljenduda järgnevalt:
 - Raskused hingamisel või neelamisel
 - Pearinglus või peapööritus, mis võib olla tingitud madalast vererõhust
 - Näo, huulte, keele või kõri turse
 - Naha lööve ja sügelus
- Maksaprobleemide halvenemine. Sümptomid võivad olla:
 - Iiveldus, oksendamine või söögiisu kaotus
 - Märkate naha või silmade muutumist kollaseks
 - Teie uriin on tavalisest tumedam
 - Segasus
 - Märkate paistetust kõhupiirkonnas

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te märkate ükskõik millist alljärgnevat kõrvaltoimet.

Exviera koos ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiriga võtmisel esinevad kõrvaltoimed:

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Sügelus.

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- Nahakihtide turse, mis võib tekkida ükskõik millises kehapiirkonnas, kaasa arvatud näo-, keele- või neelupiirkonnas ning põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem).

Exviera ja ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri koos ribaviriiniga võtmisel esinevad kõrvaltoimed:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- Väsimustunne
- Iiveldus
- Sügelus
- Unehäired (unetus)
- Nõrkustunne või energia puudus (asteenia)
- Kõhulahtisus

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Aneemia (punaste vererakkude madal arv)
- Oksendamine

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- Dehüdratsioon

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- Nahakihtide turse, mis võib tekkida ükskõik millises kehapiirkonnas, kaasa arvatud näo-, keele- või neelupiirkonnas ning põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Exviera't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Exviera sisaldab

- Üks tablett sisaldab 250 mg dasabuviiri (naatriummonohüdraadina).
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), laktoosmonohüdraat, kopovidoon, naatriumkroskarmelloos, veevaba kolloidne ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b).
 - Tableti kattes: polü(vinüülalkohol) (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool (E3350), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Exviera välja näeb ja pakendi sisu

Exviera tabletid on beežid ovaloidsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 14,0 mm x 8,0 mm, millele on märgitud 'AV2'. Exviera tabletid on pakendatud blistritesse, mis sisaldavad 2 õhukese polümeerikattega tabletti. Ühes karbis on 56 tabletti (mitmikpakendi karp 4 sisemise karbiga, ühes 14 tabletti).

Müügiloo hoidja ja tootja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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 Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

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

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.