

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Exviera 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg dasabuvira (u obliku natrijeva hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bež, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 14,0 mm x 8,0 mm i s utisnutim „AV2“ s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Exviera je indicirana u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za aktivnost protiv pojedinih genotipova virusa hepatitisa C (HCV) vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje dasabuvirom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Preporučena doza je 250 mg dasabuvira (jedna tableta) dvaput na dan (ujutro i navečer).

Dasabuvir se ne smije uzimati kao monoterapija. Dasabuvir se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje virusa hepatitisa C (HCV) (vidjeti dio 5.1). Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s dasabuvirom.

Preporučeni lijek(ovi) za istodobnu primjenu s dasabuvirom te trajanje kombinirang liječenja navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1. Preporučeni lijek(ovi) za istodobnu primjenu s dasabuvikom te trajanje liječenja prema skupinama bolesnika

Populacija bolesnika	Liječenje*	Trajanje liječenja
Bolesnici s genotipom 1b, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 tjedana Liječenje u trajanju od 8 tjedana može se razmotriti u prethodno neliječenih bolesnika s infekcijom genotipom 1b i minimalnom do umjerenom fibrozom** (vidjeti dio 5.1, ispitivanje GARNET)
Bolesnici s genotipom 1a, bez ciroze	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 tjedana
Bolesnici s genotipom 1a, s kompenziranom cirozom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 tjedna (vidjeti dio 5.1.)

*Napomena: za bolesnike s infekcijom genotipom 1 nepoznatog podtipa ili mješovitom infekcijom genotipom 1 preporuča se slijediti upute navedene za liječenje bolesnika s infekcijom genotipom 1a.
 ** Kada se težina jetrene bolesti procjenjuje neinvazivnim metodama, točnost se poboljšava kombinacijom krvnih biomarkera ili kombinacijom mjerenja tvrdoće jetre i krvnih pretraga koje treba provesti prije 8-tjednog liječenja u svih bolesnika s umjerenom fibrozom.

Propuštene doze

U slučaju da bolesnik propusti uzeti dozu dasabuvira, propisana doza može se uzeti unutar narednih 6 sati. Ako je prošlo više od 6 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze dasabuvira, propuštena doza se NE smije uzeti nego bolesnik mora nastaviti sa sljedećom dozom prema uobičajenom rasporedu doziranja. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne uzimaju dvostruku dozu.

Posebne populacije

Istodobna infekcija HIV-om tipa 1

Potrebno je slijediti preporuke za doziranje iz Tablice 1. Za preporuke o doziranju antivirusnih lijekova za HIV vidjeti dijelove 4.4 i 4.5. Za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Bolesnici s transplantiranom jetrom

U bolesnika s transplantiranom jetrom preporuča se primjena dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira u kombinaciji s ribavirinom tijekom 24 tjedna. Na početku liječenja mogla bi biti primjerena manja doza ribavirina. U ispitivanju nakon transplantacije jetre, doza ribavirina određivala se pojedinačno, a većina ispitanika primala je 600 do 800 mg na dan (vidjeti dio 5.1). Za preporuke o doziranju s inhibitorima kalcineurina vidjeti dio 4.5.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu dasabuvira u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu dasabuvira u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su na dijalizi (vidjeti dio 5.2). U bolesnika u kojih je potrebna primjena ribavirina, za informacije o primjeni kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu dasabuvira u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). Dasabuvir se ne smije koristiti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dasabuvira u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Filmom obložene tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Bolesnike je potrebno uputiti da tablete progutaju cijele (tj. bolesnici ne smiju žvakati, lomiti niti otapati tabletu). Kako bi se maksimizirala apsorpcija, dasabuvir tablete je potrebno uzimati s hranom, neovisno o udjelu masti i kalorijskoj vrijednosti obroka (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dio 5.2).

Primjena lijekova koji sadrže etinilestradiol, poput onih koji se najčešće koriste u kombiniranoj oralnoj kontracepciji ili kontracepcijskim vaginalnim prstenovima. (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Pri istodobnoj primjeni dasabuvira s lijekovima koji su snažni ili umjereni induktori enzima očekuje se snižavanje koncentracije dasabuvira u plazmi i smanjenje njegovog terapijskog učinka (vidjeti dio 4.5). Primjeri kontraindiciranih induktora navode se u nastavku.

Induktori enzima:

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

Lijekovi koji su snažni inhibitori CYP2C8 mogu povećati koncentracije dasabuvira u plazmi pa se ne smiju primjenjivati istodobno s dasabuvirom (vidjeti dio 4.5). Primjeri kontraindiciranih inhibitora CYP2C8 navode se u nastavku.

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

Dasabuvir se primjenjuje zajedno s ombitasvirom/ paritaprevirom /ritonavirirom. Za kontraindikacije ombitasvira/ paritaprevira /ritonavira vidjeti njihov sažetak opisa svojstava lijeka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Dasabuvir se ne preporučuje za primjenu u monoterapiji nego se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Rizik od dekompenzacije jetre i zatajenja jetre u bolesnika s cirozom

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih dasabuvirom u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom /ritonavirom te u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega prijavljeni su dekompenzacija jetre i zatajenje jetre, uključujući slučajeve koji su završili transplantacijom jetre ili smrtnim ishodom. Kod većine bolesnika s tim teškim ishodima postojali su znakovi uznapredovale ili dekompenzirane ciroze prije početka terapije. Iako je zbog osnovne uznapredovale jetrene bolesti teško ustanoviti uzročnu povezanost, mogući rizik se ne može isključiti.

Dasabuvir se ne smije koristiti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2).

Za bolesnike s cirozom:

- Potreban je nadzor zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma dekompenzacije jetre (kao što su ascites, jetrena encefalopatija i krvarenje iz varikoziteta).
- Potrebno je provoditi laboratorijske pretrage jetrenih parametara, uključujući razine direktnog bilirubina, na početku liječenja, tijekom prva 4 tjedna liječenja te sukladno kliničkoj potrebi nakon toga.
- U bolesnika kod kojih se razviju znakovi dekompenzacije jetre liječenje je potrebno prekinuti.

Povišene razine ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom, s ribavirinom ili bez njega, prolazna povišenja razine ALT-a više od 5 puta gornje granice normale (GGN) primjećeno je kod oko 1% ispitanika (kod 35 od ukupno 3039 ispitanika). Povišenja razine ALT-a bila su asimptomatska i uglavnom su se javljala tijekom prva četiri tjedna liječenja, bez istodobnih povišenja razine bilirubina, a snizile bi se u roku od oko dva tjedna nakon povišenja pri nepromijenjenoj dozi dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom, s ribavirinom ili bez njega.

Povišene razine ALT-a češće su primijećene u podskupini ispitanica koje su primale lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput kombiniranih oralnih kontraceptiva ili kontracepcijskih vaginalnih prstenova (kod 6 od ukupno 25 ispitanica) (vidjeti dio 4.3). Nasuprot tomu, stopa povišene razine ALT-a kod ispitanica koje su koristile lijekove koji sadrže druge oblike estrogena, koji se uobičajeno nalaze u lijekovima za hormonsku nadomjesnu terapiju (tj. oralni i topikalni pripravci s estradiolom i konjugiranim estrogenima), bila je slična stopi povišenja razine ALT-a primjećenoj kod ispitanica koje nisu koristile lijekove koji sadrže estrogen (oko 1% ispitanica u svakoj skupini).

Bolesnice koje uzimaju lijekove koji sadrže etinilestradiol (tj. većina kombiniranih oralnih kontraceptiva ili kontracepcijski vaginalni prstenovi) moraju prijeći na alternativne kontracepcijske metode (npr. kontracepcija samo progestinom ili nehormonalne metode kontracepcije) prije početka liječenja dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Iako su povišene razine ALT-a povezane s primjenom dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom asimptomatske, bolesnike je potrebno upozoriti da obrate pažnju na uočavanje ranih simptoma upale jetre kao što su umor, slabost, gubitak apetita, mučnina i povraćanje, kao i na kasnije simptome poput žutice i promjene boje fecesa, te se u slučaju pojave navedenih simptoma bez odgađanja jave liječniku. Rutinsko praćenje jetrenih enzima nije potrebno u

bolesnika koji nemaju cirozu (za bolesnike s cirozom, vidjeti prethodno navedeno). Prijevremeni prekid liječenja može razviti rezistenciju na lijek, ali utjecaj na buduću terapiju nije poznat.

Trudnoća i istodobna primjena s ribavirinom

Vidjeti i dio 4.6.

Moraju se poduzeti iznimne mjere opreza kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnika i partnerica bolesnika muškoga spola kada se dasabuvir primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom (za dodatne informacije vidjeti dio 4.6 i sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Primjena s takrolimusom, sirolimusom i everolimusom

Istodobna primjena dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira sa sistemskim takrolimusom, sirolimusom ili everolimusom povećava koncentracije imunosupresivnog lijeka zbog inhibicije izoenzima CYP3A ritonavinom (vidjeti dio 4.5). Kod istodobne primjene dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira sa sistemskim takrolimusom primijećeni su ozbiljni i/ili po život opasni događaji, a sličan se rizik može očekivati i kod primjene sa sirolimusom i everolimusom.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takrolimusa ili sirolimusa s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, osim ako koristi ne nadmašuju rizike. Potreban je oprez ako se takrolimus ili sirolimus primjenjuju zajedno s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, a preporučene doze i strategije za praćenje nalaze se u dijelu 4.5. Everolimus se ne može primjenjivati jer ne postoje odgovarajuće jačine lijeka za prilagodbu doziranja.

Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa odnosno sirolimusa u punoj krvi nakon započinjanja i tijekom cijelog razdoblja istodobne primjene s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom te po potrebi prilagođavati dozu i/ili učestalost doziranja. Bolesnike treba često kontrolirati kako bi se uočile bilo kakve promjene bubrežne funkcije ili nuspojave povezane s primjenom takrolimusa ili sirolimusa. Za dodatne upute o doziranju i praćenju, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za takrolimus ili sirolimus.

Depresija ili psihijatrijska bolest

Prijavljeni su slučajevi depresije te rjeđe slučajevi suicidalnih misli i pokušaja samoubojstva kod primjene dasabuvira, s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom ili bez njega, u većini slučajeva u kombinaciji s ribavirinom. Iako su u nekim slučajevima depresija, psihijatrijska bolest i/ili zlouporaba droge bile prisutne u bolesnikovoj anamnezi, ne može se isključiti uzročna povezanost s liječenjem dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom ili bez njega. Potreban je oprez u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi. Bolesnike i njegovatelje treba uputiti da obavijeste liječnika koji je propisao lijek o bilo kakvim promjenama u ponašanju ili raspoloženju te bilo kakvim suicidalnim mislima.

Aktivnost protiv pojedinih genotipova

Za preporučeno doziranje kod različitih genotipova HCV-a vidjeti dio 4.2. Za virološku i kliničku aktivnost protiv pojedinih genotipova vidjeti dio 5.1.

Djelotvornost dasabuvira ustanovljena je samo kod bolesnika s HCV-om genotipa 1, a ne i kod drugih genotipova HCV-a. Dasabuvir se ne smije primjenjivati za liječenje bolesnika koji su inficirani bilo kojim drugim genotipom osim genotipom 1.

Istodobna primjena s drugim direktno djelujućim antiviroticima protiv HCV-a

Ustanovljene su sigurnost i djelotvornost dasabuvira u kombinaciji s ombitasvirom/ paritaprevirom /ritonavirom, s ribavirinom ili bez njega. Istodobna primjena dasabuvira s drugim antiviroticima nije ispitivana te se stoga ne može preporučiti.

Ponovno liječenje

Djelotvornost dasabuvira nije utvrđena kod bolesnika koji su već ranije liječeni dasabuvirom ili lijekovima za koje se očekuje da su križno-rezistentni (engl. *cross-resistant*).

Primjena sa statinima

Rosuvastatin

Očekuje se da primjena dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom povećava izloženost rosuvastatinu više nego trostruko. Ako je istodobno liječenje rosuvastatinom neophodno, maksimalna dnevna doza rosuvastatina smije biti 5 mg (vidjeti dio 4.5, Tablica 2).

Pitavastatin i fluvastatin

Interakcije s pitavastatinom i fluvastatinom nisu ispitane. Teoretski, očekuje se da će dasabuvir s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom povećati izloženost pitavastatinu i fluvastatinu. Preporučuje se privremeno prekinuti s primjenom pitavastatina / fluvastatina tijekom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom. Ako je liječenje statinima nužno tijekom razdoblja liječenja, moguće je prebacivanje na smanjenu dozu pravastatina/rosuvastatina (vidjeti dio 4.5, Tablica 2).

Liječenja bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om

Dasabuvir se preporuča u kombinaciji s paritaprevirom/ombitasvirom/ritonavirom, a ritonavir može izazvati rezistentnost na inhibitore proteaze (PI) kod bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om ako istodobno ne uzimaju antiretrovirusne lijekove. Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om bez primjene supresivne antiretrovirusne terapije ne smiju se liječiti dasabuvirom. Interakcije lijekova moraju se pažljivo razmotriti kod bolesnika koji imaju istodobnu infekciju HIV-om (za detalje vidjeti dio 4.5, Tablica 2).

Atazanavir se smije koristiti u kombinaciji s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom ako se primjenjuje u isto vrijeme. Potrebno je uzeti u obzir da se atazanavir mora primjenjivati bez ritonavira jer se doza od 100 mg ritonavira jednom dnevno unosi kao dio fiksne kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ova kombinacija predstavlja povećani rizik od hiperbilirubinemije (uključujući okularni ikterus), posebice kada je ribavarin sastavni dio režima liječenja hepatitisa C.

Darunavir, u dozi od 800 mg jedanput dnevno, ako se primjenjuje u isto vrijeme s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom, smije se koristiti ako kod bolesnika nema izražene rezistentnosti na inhibitor proteaze (PI) (smanjena izloženost darunaviru). Potrebno je uzeti u obzir da se darunavir mora primjenjivati bez ritonavira jer se doza od 100 mg ritonavira jednom dnevno unosi kao fiksne kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Za korištenje inhibitora proteaze HIV-a osim atazanavira i darunavira pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za ombitasvir /paritaprevir /ritonavir.

Izloženost raltegraviru je značajno povećana (2 puta). Kombinacija se nije povezala ni sa kojim posebnim sigurnosnim pitanjima u ograničenoj skupini bolesnika koji su se liječili tijekom 12 do 24 tjedna.

Izloženost rilpivirinu značajno je povećana (3 puta) kada se rilpivirin primjenio u kombinaciji s dasabuvikom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom, uz posljedično moguće produljenje QT-intervala. Dodavanje inhibitora proteaze HIV-a (atazanavir, darunavir) se ne preporučuje jer se izloženost rilpivirinu može još povećati. Rilpivirin se mora primjenjivati s oprezom, uz redovito praćenje EKG-a.

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI), osim rilpivirina, (efavirenz, etravirin i nevirapin) su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3)

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antiviroticima zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno inficirani HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirotikom, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirotikom treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirotikom.

Laktoza

Exviera sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dasabuvir se uvijek mora uzimati zajedno s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom. Istodobnom primjenom imaju međusobni učinak jedan na drugoga (vidjeti dio 5.2). Stoga se interakcijski profil supstanci mora promatrati kao kombinacija.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena s induktorima enzima može povećati rizik od nuspojava i povišene razine ALT-a (vidjeti Tablicu 2).

Istodobna primjena s etinilestradiolom može povećati rizik od povišene razine ALT-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kontraindicirani induktori enzima navedeni su u dijelu 4.3.

Farmakokinetičke interakcije

Mogući utjecaj dasabuvira na farmakokinetiku drugih lijekova

U *in vivo* ispitivanjima interakcije lijekova ocjenjivo se neto učinak kombiniranog liječenja, uključujući ritonavir. U nastavku ovog dijela opisuju se specifični prijenosnici i metabolizirajući enzimi na koje djeluje dasabuvir kada se kombinira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom. U Tablici 2 navode se smjernice o mogućim interakcijama lijekova i preporuke za doziranje dasabuvira primijenjenog s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A4

Za detalje pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. (također vidjeti Tablicu 2).

Lijekovi koji se prenose putem OATP skupine

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir za detalje o supstratima OATP1B1, OATP1B3 kao i OATP2B1 (također vidjeti Tablicu 2).

Lijekovi koji se prenose putem BCRP-a

Dasabuvir je inhibitor BCRP-a *in vivo*. Istodobna primjena dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom zajedno s lijekovima koji su supstrati za BCRP može povećati koncentraciju supstrata prijenosnika u plazmi što može potencijalno zahtijevati prilagodbu doze/kliničko praćenje. Ti lijekovi uključuju sulfasalazin, imatinib i neke statine (vidjeti Tablicu 2). Također vidjeti Tablicu 2 za određene preporuke za rosuvastatin koji je ocijenjen u ispitivanjima interakcija.

Lijekovi koji se prenose putem P-gp-a u crijevima

Iako je dasabuvir *in vitro* inhibitor P-gp-a, nije primijećena značajna promjena izloženosti digoksinu, supstratu za P-gp, kada se primjenjivao s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom. Ne može se isključiti da dasabuvir povećava sistemsku izloženost dabigatraneteksilatu zbog inhibicije P-gp-a u crijevima.

Lijekovi koji se metaboliziraju glukoronidacijom

Dasabuvir je inhibitor UGT1A1 *in vivo*. Istodobna primjena dasabuvira s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju posredstvom UGT1A1 povećava koncentraciju tih lijekova u plazmi; preporučuje se rutinski klinički nadzor za lijekove uskog terapijskog indeksa (npr. levotiroksin). Vidjeti također Tablicu 2 za određene preporuke za raltegravir i buprenorfin koji su ocijenjeni u ispitivanjima interakcija. Nađeno je da dasabuvir također inhibira UGT1A4, 1A6 i crijevni UGT2B7 *in vitro* pri *in vivo* značajnim koncentracijama.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C19

Istodobna primjena dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom može smanjiti izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. lanzoprazol, esomeprazol, s-mefentoin) radi čega može biti potrebna prilagodba doze/klinički nadzor. Supstrati za CYP2C19 koji su ispitivani u ispitivanjima interakcije lijekova uključuju omeprazol i escitalopram (Tablica 2).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9

Dasabuvir primijenjen s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom nije utjecao na izloženost varfarinu, supstratu za CYP2C9. Za ostale supstrate za CYP2C9 (NSAIL-i (npr. ibuprofen), antidijabetici (npr. glimepirid, glipizid)) ne očekuje se potreba prilagodbe doze.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2D6 ili CYP1A2

Dasabuvir primijenjen s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom nije utjecao na izloženost duloksetinu, supstratu za CYP2D6/CYP1A2. Izloženost ciklobenzaprinu, supstratu za CYP1A2, bila je smanjena. Klinički nadzor i prilagodba doze mogu biti potrebni za ostale supstrate za CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, ciklobenzaprin, teofilin i kofein). Za supstrate za CYP2D6 (npr. dezipramin, metoprolol i dekstrometorfan) ne očekuje se potreba prilagodbe doze.

Lijekovi koji se izlučuju putem prijenosnih proteina u bubrezima

Dasabuvir ne inhibira prijenosnik organskih aniona (OAT1) *in vivo* što je pokazao izostanak interakcije s tenofovirom (supstrat za OAT1). Ispitivanja *in vitro* pokazuju da dasabuvir nije inhibitor prijenosnika organskih kationa (OCT2), prijenosnika organskih aniona (OAT3) ili proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (MATE1 i MATE2K) pri klinički značajnim koncentracijama.

Ne očekuje se da će dasabuvir imati učinak na lijekove koji se prvenstveno izlučuju putem bubrega s tim prijenosnicima (vidjeti dio 5.2).

Mogući utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku dasabuvira

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C8

Istodobna primjena dasabuvira i lijekova koji inhibiraju CYP2C8 (npr. teriflunomid, deferasiroks) mogu povećati koncentracije dasabuvira u plazmi. Snažni inhibitori CYP2C8 su kontraindicirani s dasabuvirom (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 2).

Induktori enzima

Očekuje se da će istodobna primjena dasabuvira s lijekovima koji su umjereni ili snažni induktori enzima smanjiti koncentracije dasabuvira u plazmi i oslabiti njegov terapijski učinak. Kontraindicirani induktori enzima navedeni su u dijelu 4.3 i Tablici 2.

Dasabuvir je *in vitro* supstrat za P-gp i BCRP dok je njegov glavni metabolit M1 supstrat za OCT1. Ne očekuje se da će inhibicija P-gp-a i BCRP-a uzrokovati klinički značajna povećanja izloženosti dasabuviru (Tablica 2).

Metabolit dasabuvira M1 kvantitativno je određivan u svim ispitivanjima interakcija između lijekova. Promjene u izloženosti metabolitima su uglavnom bile u skladu s uočenom izloženosti dasabuviru, osim u ispitivanjima gemfibrozila, koji je inhibitor CYP2C8, pri čemu se izloženost metabolitima smanjila i do 95%, dok je kod karbamazepina kao induktora CYP3A zabilježeno smanjenje izloženosti metabolitima samo do 39%.

Bolesnici koji se liječe antagonistima vitamina K

Budući da prilikom liječenja dasabuvirom, s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom, može doći do promjene funkcije jetre, preporučuje se odgovarajući nadzor internacionalnog normaliziranog omjera (INR).

Ispitivanja interakcija između lijekova

Preporuke za istodobnu primjenu dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom s nizom drugih lijekova nalaze se u Tablici 2.

Ako bolesnik već uzima lijek(ove) ili tijekom liječenja dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom počne uzimati neki drugi lijek za koji se očekuje moguća interakcija, potrebno je razmotriti prilagodbu doze istodobno primijenjenih lijekova ili odgovarajući klinički nadzor (Tablica 2).

Ako se zbog liječenja dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom prilagode doze istodobno primijenjenih lijekova, te se doze moraju ponovno prilagoditi nakon što liječenje dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom završi.

U Tablici 2 navodi se učinak omjera srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (90% interval pouzdanosti) na koncentraciju dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira te istodobno primijenjenih lijekova.

Smjer strelice označava smjer promjene izloženosti ($C_{\max}$ i AUC) u paritapreviru, ombitasviru, dasabuviru i istodobno primijenjenom lijeku ($\uparrow$ = povećanje za više od 20%, $\downarrow$ = smanjenje za više od 20%, $\leftrightarrow$ = nema promjene ili je promjena manja od 20%).

Ovo nije isključivi popis. Dasabuvir se primjenjuje s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom. Za interakcije s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonavirirom vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka.

Tablica 2. Interakcije između dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviro i drugih lijekova

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
AMINOSALICILATI						
Sulfasalazin Mehanizam: BCRP inhibicija paritaprevirom, ritonaviro i dasabuviro m.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ sulfasalazin				Sulfasalazin se mora primjenjivati s oprezom istodobno s dasabuviro + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARITMICI						
Digoksin 0,5 mg pojedinačna doza Mehanizam: inhibicija P-gp-a koju uzrokuju dasabuvir, paritaprevir i ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ digoksin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,15 (1,04-1,27) 0,99 (0,92-1,07) 1,03 (0,97-1,10) 0,92 (0,80-1,06)	1,16 (1,09-1,23) 0,97 (0,91-1,02) 1,00 (0,98-1,03) 0,94 (0,81-1,08)	1,01 (0,97-1,05) 0,99 (0,92-1,07) 0,99 (0,96-1,02) 0,92 (0,82-1,02)	Iako nije potrebno prilagođavati dozu digoksina, preporučuje se odgovarajući nadzor razina digoksina u serumu.
ANTIBIOTICI (SISTEMSKA PRIMJENA)						
Sulfametoksazol, trimetoprim 800/160 mg dvaput na dan Mehanizam: povećanje izloženosti dasabuviru kao moguća posljedica inhibicije CYP2C8 trimetoprimom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ Sulfametoksazol, ↑ trimetoprim ↑ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	1,21 (1,15-1,28) 1,17 (1,12-1,22) 1,15 (1,02-1,31) 0,88 (0,83-0,94) 0,78 (0,61-1,01)	1,17 (1,14-1,20) 1,22 (1,18-1,26) 1,33 (1,23-1,44) 0,85 (0,80-0,90) 0,87 (0,72-1,06)	1,15 (1,10-1,20) 1,25 (1,19-1,31) NP NP NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
ANTITUMORSKI LIJEKOVI						
Apalutamid Enzalutamid Mitotan Mehanizam: CYP3A4 indukcija apalutamidom, enzalutamidom ili mitotanom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Imatinib Mehanizam: BCRP inhibicija paritaprevirom, ritonavirirom i dasabuvirirom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ imatinib				Preporučuje se kliničko praćenje i smanjenje doze imatiniba.
ANTIKOAGULANSI						
Varfarin 5 mg pojedinačna doza i drugi antagonisti vitamina K	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-varfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Iako nije očekivana promjena farmakokinetike varfarina, preporučuje se pomni nadzor INR-a kod primjene svih antagonista vitamina K. To je posljedica promjene funkcije jetre prilikom liječenja dasabuvirirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
		↔ S-varfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatraneksilat Mehanizam: crijevna P-gp inhibicija paritaprevirom i ritonavirirom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ dabigatraneksilat				Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir može povećati koncentracije dabigatraneksilata u plazmi. Primjenjivati s oprezom.
ANTIKONVULZIVI						
		↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
karbamaze- pin 200 mg jedanput na dan te potom 200 mg dvaput na dan Mehanizam: indukcija CYP3A4 karbamazep inom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ karbamaze- pin 10, 11- epoksid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NP	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NP	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NP	
Fenobarbita l Mehanizam: indukcija CYP3A4 fenobarbital om.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Fenitoin Mehanizam: indukcija CYP3A4 fenitoinom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
S- mefenitoin Mehanizam: indukcija CYP2C19 ritonavirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ S-mefenitoin				Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze S- mefenitoina.
ANTIDEPRESIVI						
Escitalopra m10 mg pojedinačna doza	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu escitaloprama.
		↑ S-desmetil- citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NP	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloksetin	dasabuvir +	↓ duloksetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NP	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
60 mg pojedinačna doza	ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Nije potrebno prilagođavati dozu duloksetina. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIMIKOTICI						
Ketokonazol 400 mg jednput na dan Mehanizam: ketokonazol i paritaprevir/ ritonavir/om- bitasvir inhibiraju CYP3A4/P- gp.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NP	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NP	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NP	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NP	
ANTIHIPERLIPEMICI						
Gemfibrozil 600 mg dvaput na dan Mehanizam: povećanje izloženosti dasabuviru posljedica je inhibicije CYP2C8 a povećanje izloženosti paritapreviru moglo bi biti posljedica inhibicije OATP1B1 gemfibrozilom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NP	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NP	
ANTIMIKOBAKTERICI						
Rifampicin Mehanizam: CYP3A4/CYP2C8 indukcija	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena	
rifampicino m.							
BIGVANIDNI ORALNI ANTIHIPERGLIKEMICI							
Metformin 500 mg pojedinačna doza	dasabuvir + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu metformina kada se primjenjuje istodobno s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)		
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)		
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)		
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA							
Amlodipin 5 mg pojedinačna doza Mehanizam: inhibicija CYP3A4 ritonavirom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NP	Smanjenje doze amlodipina za 50% i nadzor kliničkih učinaka kod bolesnika.	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)		
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)		
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)		
KONTRACEPTIVI							
Etinilestradiol/norgestimat 0,035/0,25 mg jedanput na dan Mehanizam: mogao bi biti posljedica inhibicije UGT-a koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ etinilestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Primjena oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)	
		Metaboliti norgestimata:					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑ norelgestromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)		
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)		
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)		
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)		
noretindron (pilula koja sadrži samo progestin) 0,35 mg jedanput na dan	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ noretindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nije potrebno prilagođavati dozu noretindrona ili dasabuvira + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)		
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)		
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)		
DIURETICI							
Furosemid	dasabuvir + ombitasvir/	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NP	Nadzor kliničkih učinaka kod bolesnika; može biti potrebno smanjenje doze furosemida do 50%.	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)		

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
20 mg pojedinačna doza Mehanizam: mogao bi biti posljedica inhibicije UGT1A1 koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	paritaprevir /ritonavir	↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,14 (1,03-1,26) 0,93 (0,63-1,36)	1,07 (1,01-1,12) 0,92 (0,70-1,21)	1,12 (1,08-1,16) 1,26 (1,16-1,38)	Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HCV-a						
Sofosbuvir 400 mg jedanput na dan Mehanizam: BCRP i P-gp inhibicija paritaprevir om, ritonavirom i dasabuviro m	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	↑ sofosbuvir ↑ GS-331007 ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,61 (1,38-1,88) 1,02 (0,90-1,16) 1,09 (0,98-1,22) 0,93 (0,84-1,03) 0,81 (0,65-1,01)	2,12 (1,91-2,37) 1,27 (1,14-1,42) 1,02 (0,95-1,10) 0,93 (0,87-0,99) 0,85 (0,71-1,01)	NP NP 0,85 (0,76-0,95) 0,92 (0,88-0,96) 0,82 (0,67-1,01)	Nije potrebno prilagođavati dozu sofosbuvira kada se primjenjuje s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
BILJNI LIJEKOVI						
Gospina trava (Hypericum perforatum) Mehanizam: CYP3A4 indukcija gospinom travom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: INHIBITORI PROTEAZE						
Za opće upute o liječenju bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om, uključujući informacije o različitim kombinacijama liječenja, vidjeti dio 4.4 (Liječenje bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om) i sažetak opisa svojstava lijeka ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Atazanavir	dasabuvir + ombitasvir/	↔ atazanavir ↔ dasabuvir	0,91 (0,84-0,99) 0,83 (0,71-0,96)	1,01 (0,93-1,10) 0,82 (0,71-0,94)	0,90 (0,81-1,01) 0,79 (0,66-0,94)	Preporučena doza atazanavira je 300 mg bez primjene ritonavira u

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
300 mg jedanput na dan (primijenjen u isto vrijeme) Mehanizam: povećanje razine izloženosti paritaprevir u moglo bi biti posljedica inhibicije OATP-a koju uzrokuje atazanavir.	paritaprevir /ritonavir	↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	kombinaciji s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir se mora primjenjivati u isto vrijeme s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Doza ritonavira u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir će djelovati kao farmakokinetički pojačivač atazanaviru. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Kombinacija atazanavir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir povećava razine bilirubina, pogotovo u slučaju kada je ribavirin dio režima liječenja hepatitisa C, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Atazanavir/ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
300/100 mg jedanput na dan (primjenjen navečer) Mehanizam: povećanje izloženosti paritaprevir u moglo bi biti posljedica inhibicije OATP1B1/ B3 i CYP3A koju uzrokuje atazanavir i inhibicije CYP3A koju uzrokuje dodatna doza ritonavira.		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunavir 800 mg jedanput na dan (primjenjen)	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Preporučena doza darunavira je 800 mg jedanput na dan bez ritonavira kada se primjenjuje u isto vrijeme s ombitasvir/paritaprevir/rito
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
u isto vrijeme) Mehanizam: nepoznat		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	navir + dasabuvir (doza ritonavira u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir će djelovati kao farmakokinetički pojačivač darunaviru). Ovaj režim može se primjenjivati u odsustvu opsežne rezistencije na PI (tj. ako nema mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir), također vidjeti dio 4.4. Kombinacija darunavira s ombitasvirom/paritaprevirom i dasabuvirom se ne preporučuje kod bolesnika s opsežnom rezistencijom na PI. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvaput na dan Mehanizam: nepoznat	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (primijenjen navečer) Mehanizam: nepoznat	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
lopinavir / ritonavir 400/100 mg dvaput na dan ¹ Mehanizam: povećanje izloženosti paritaprevir u moglo bi biti posljedica inhibicije CYP3A/eflu ksnih prijenosnika koju uzrokuju lopinavir i viša doza ritonavira.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput na dan ili 800/200 mg jednaput na dan je kontraindiciran u s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevir om/ritonavirom zbog povišenja izloženosti paritapreviru (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka ombitasvir/paritaprevir/rito navir).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE						
Rilpivirin ² 25 mg jedanput na dan primjenjen ujutro s hranom Mehanizam: inhibicija CYP3A uzrokovana ritonavirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Istodobna primjena dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/r itonavira s rilpivirinom jedanput na dan smije se uzeti u obzir jedino u bolesnika bez poznatog produljenja QT intervala te bez produljenja QT intervala zbog istodobno primijenjenih lijekova. Ako se primjenjuje kombinacija, mora se ponavljano provoditi EKG praćenje, vidjeti dio 4.4. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/rito navir.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
Efavirenz/emtricitabin e/tenofovir disoproksil fumarat 600/300/200 mg jedanput na dan Mehanizam: moguće je da efavirenz inducira enzime.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Istodobna primjena režima utemeljenih na efavirenu (induktoru enzima) s paritaprevir/ritonavir + dasabuvir dovela je do povišenja razine ALT-a, što je uzrokovalo rani prekid ispitivanja.				Istodobna primjena s režimima koji sadrže efavirenz je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Nevirapin etravirin	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: INHIBITOR PRIJENOSA LANCA INTEGRAZE						
Dolutegravir 50 mg jedanput na dan Mehanizam: moguća posljedica inhibicije UGT1A1 paritaprevir om, dasabuvir om i ombitasvir om te CYP3A4 inhibicija ritonavirom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nije potrebno prilagođavati dozu dolutegravira kada se primjenjuje s dasabuvir om + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
Raltegravir 400 mg dvaput na dan Mehanizam: inhibicija UGT1A1 koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Tijekom istodobne primjene nisu primijećene klinički značajne promjene izloženosti dasabuviru, paritapreviru ni ombitasviru (na temelju usporedbe s podacima iz prethodnih ispitivanja).				Nije potrebno prilagođavati dozu za raltegravir ili dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: NUKLEOZIDNI INHIBITORI						
Abakavir/ lamivudin 600/300 mg jedanput na dan	dasabuvir + ombitasvir/p aritaprevir/ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu abakavira ili lamivudina kada se primjenjuju s dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabin / tenofovir 200 mg jedanput na dan/ 300 mg jedanput na dan	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nije potrebno prilagođavati dozu za emtricitabin/tenofovir i dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
INHIBITORI HMG CoA REDUKTAZE						
Rosuvastatin 5 mg jedanput na dan Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP1B, a dasabuvir, paritaprevir, ritonavir inhibiraju BCRP.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maksimalna dnevna doza rosuvastatina smije biti 5 mg (vidjeti dio 4.4).
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
Pravastatin 10 mg jedanput na dan Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP1B1	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NP	Smanjiti dozu pravastatina za 50%. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatin Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP1B/B CRP Pitavastatin Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP1B	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir			Ne preporučuje se istodobna primjena s fluvastatinom i pitavastatinom (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se privremeni prekid uzimanja fluvastatina i pitavastatina tijekom liječenja. Ako je tijekom liječenja potrebno liječenje statinima, moguć je prelazak na manju dozu pravastatina ili rosuvastatina. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.	
IMUNOSUPRESIVI						
Ciklosporin 30 mg jednom dnevno u	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81-18,09)	Kada se započinje istodobna primjena s dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, primijeniti jednu petinu ukupne dnevne doze
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
pojedinačnoj dozi ³ Mehanizam: Učinak na ciklosporin posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavirom, dok bi povećanje izloženosti paritaprevir u moglo biti posljedica inhibicije OATP-a/BCRP-a/P-gp-a uzrokovane primjenom ciklosporina .		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	ciklosporina jedanput na dan s ombitasvirom/ pariteprivirom/ritonavirom . Pratiti razine ciklosporina te po potrebi prilagoditi dozu i/ili učestalost primjene. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Everolimus 0,75 mg pojedinačna doza Mehanizam: Učinak na everolimus posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavirom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Istodobna primjena dasabuvira + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s everolimusom se ne preporučuje zbog značajnog porasta izloženosti everolimusu, čija se doza ne može pravilno prilagoditi s dostupnim jačinama lijeka.
	↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)		
	↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)		
	↔ paritaprevir	1,22 (1,03- 1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)		
Sirolimus 0,5 mg pojedinačna doza ⁵ Mehanizam: Učinak na	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Istodobna primjena sirolimusa s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se ne preporučuje, osim ako koristi ne nadmašuju rizike (vidjeti dio 4.4). Ako se sirolimus
	↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)		
	↔ ombitasvir	1.03 (0,93-1,15)	1.02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)		

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
sirolimus posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavirom		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	primjenjuje zajedno s dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sirolimus treba davati u dozi od 0,2 mg dvaput tjedno (svaka 3 ili 4 dana, ista dva dana svakog tjedna). Potrebno je pratiti koncentracije sirolimusa u krvi svakih 4 do 7 dana dok 3 uzastopne najniže koncentracije ne pokažu stabilne razine sirolimusa. Po potrebi treba prilagoditi dozu i/ili učestalost doziranja sirolimusa. 5 dana nakon završetka liječenja dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, treba se vratiti na dozu i učestalost primjene sirolimusa kao prije liječenja dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, uz rutinsko praćenje koncentracija sirolimusa u krvi.
Takrolimus	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ takrolimus ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir	3,99 (3,21-4,97) 0,85 (0,73-0,98) 0,93 (0,88-0,99)	57,1 (45,5-71,7) 0,90 (0,80-1,02) 0,94 (0,89-0,98)	16,6 (13,0-21,2) 1,01 (0,91-1,11) 0,94 (0,91-0,96)	Istodobna primjena takrolimusa s dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se ne

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
2 mg pojedinačna doza ⁷ Mehanizam: učinak na takrolimus posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavirom.		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,88)	preporučuje osim ako koristi ne nadmašuju rizike (vidjeti dio 4.4.) Ako se takrolimus primjenjuje istodobno s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom, takrolimus se ne smije primijeniti na dan kada se uvode dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Počevši dan nakon uvođenja dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira, ponovno uvedite takrolimus u sniženoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Preporučena doza takrolimusa je 0,5 mg svakih 7 dana. Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi nakon započinjanja i tijekom cijelog razdoblja istodobne primjene s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom te po potrebi prilagođavati dozu i/ili učestalost doziranja. Nakon završetka liječenja dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom, odgovarajuću dozu i učestalost primjene takrolimusa treba odrediti na temelju koncentracija takrolimusa u krvi.
KELATORI ŽELJEZA						
Deferasiroks	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ dasabuvir				Deferasiroks može povišiti izloženost dasabuviru i potrebno ga je primjenjivati s oprezom.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE						

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena	
Teriflunomid	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ dasabuvir				Teriflunomid može povisiti izloženost dasabuviru i potrebno ga je primjenjivati s oprezom.	
OPIOIDI							
Metadon 20-120 mg jedanput na dan ⁸	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nije potrebno prilagođavati dozu za metadon i dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.	
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)		
		↔ ombitasvir/paritaprevir i dasabuvir (na temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja)					
buprenorfin/nalokson 4-24 mg/1-6 mg jedanput na dan ⁸ Mehanizam: ritonavir inhibira CYP3A4 a paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir inhibiraju UGT.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nije potrebno prilagođavati dozu za buprenorfin/nalokson i dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.	
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)		
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NP		
		↔ ombitasvir/paritaprevir i dasabuvir (na temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja)					
MIŠIĆNI RELAKSANSI							
karisoprodol 250 mg pojedinačna doza Mehanizam: indukcija CYP2C19 ritonavirom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ Karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za karisoprodol; primijeniti veću dozu ako je to klinički indicirano.	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)		
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)		
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)		
ciklobenzaprin 5 mg pojedinačna doza Mehanizam: smanjenje kao moguća posljedica indukcije CYP1A2 ritonavirom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ ciklobenzaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za ciklobenzaprin; primijeniti veću dozu ako je to klinički indicirano.	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)		
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)		
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)		
NARKOTIČKI ANALGETICI							

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
paracetamol (primijenjen kao fiksna kombinacija hidrokodeon/paracetamol) 300 mg pojedinačna doza	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ paracetamol ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,02 (0,89-1,18) 1,13 (1,01-1,26) 1,01 (0,93-1,10) 1,01 (0,80-1,27)	1,17 (1,09-1,26) 1,12 (1,05-1,19) 0,97 (0,93-1,02) 1,03 (0,89-1,18)	NP 1,16 (1,08-1,25) 0,93 (0,90-0,97) 1,10 (0,97-1,26)	Nije potrebno prilagođavati dozu za paracetamol kada se primjenjuje s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
hidrokodeon (primijenjen kao fiksna kombinacija hidrokodeon/paracetamol) 5 mg pojedinačna doza Mehanizam: CYP3A4 inhibicija ritonavirom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ hidrokodeon Promjene za dasabuvir i ombitasvir, paritaprevir su iste kao što je prikazano iznad za paracetamol	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NP	Mora se razmotriti smanjenje doze hidrokodeona za 50% i/ili kliničko praćenje kada se primjenjuje s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE						
Omeprazol 40 mg jedanput na dan Mehanizam: indukcija CYP2C19 ritonavirom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazol ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0,62 (0,48-0,80) 1,13 (1,03-1,25) 1,02 (0,95-1,09) 1,19 (1,04-1,36)	0,62 (0,51-0,75) 1,08 (0,98-1,20) 1,05 (0,98-1,12) 1,18 (1,03-1,37)	NP 1,05 (0,93-1,19) 1,04 (0,98-1,11) 0,92 (0,76-1,12)	Primijeniti veće doze omeprazola, ako je to klinički indicirano. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Esomeprazol Lanzoprazol Mehanizam: indukcija CYP2C19 ritonavirom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↓ esomeprazol, lanzoprazol				Mogu biti potrebne veće doze esomeprazola/lanzoprazola, ako je to klinički indicirano.
SEDATIVI / HIPNOTICI						

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
Zolpidem 5 mg pojedinačna doza	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu zolpidema. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam 2 mg pojedinačna doza Mehanizam: CYP2C19 indukcija ritonavirom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za diazepam; primijeniti veću dozu ako je to klinički indicirano.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam 0,5 mg pojedinačna doza Mehanizam: inhibicija CYP3A4 ritonavirom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NP	Preporučuje se klinički nadzor bolesnika. Na temelju kliničkog odgovora može se razmotriti smanjenje doze alprazolama. Nije potrebno prilagođavati dozu za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
TIROIDNI HORMONI						
Levotiroksin Mehanizam: UGT1A1 inhibicija paritaprevirom, ombitasvirom i dasabuvirom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ levotiroksin				Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze levotiroksina.
1. Doza lopinavira/ritonavira od 800/200 mg jedanput na dan (primijenjena navečer) primjenjivala se i s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom. Učinak na C _{max} i AUC antivirusnih lijekova izravnog učinka i lopinavira bila je slična kao i kad se doza od 400/100 mg lopinavira/ritonavira primjenila dvaput dnevno s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom.						

Lijek/mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE-NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinička napomena
2.	U ispitivanju rilpivirin se uzimao i s hranom navečer te 4 sata nakon večere, s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Učinak na izloženosti rilpivirinu bio je sličan kao i kada se rilpivirin primjenjivao ujutro, s hranom, s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.					
3.	Samostalna doza od 100 mg ciklosporina ili doza od 30 mg ciklosporina primijenjena s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Omjeri normalizirani za dozu ciklosporina prikazani su za interakciju s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.					
4.	C ₁₂ := koncentracija 12 sati nakon primjene jedne doze everolimusa.					
5.	Sirolimus se u dozi od 2 mg primjenjivao sam, a u dozi od 0,5 mg s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Omjeri normalizirani za dozu sirolimusa prikazani su za interakciju s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir + dasabuvir.					
6.	C ₂₄ := koncentracija 24 sata nakon primjene jedne doze ciklosporina, takrolimusa ili sirolimusa.					
7.	Samostalna doza od 2 mg takrolimusa i doza od 2 mg primijenjena s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Omjeri normalizirani za dozu takrolimusa prikazani su za interakciju s dasabuvirom + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.					
8.	Parametri normalizirani za dozu zabilježeni za metadon, buprenorfin i nalokson.					
Napomena: primijenjene doze dasabuvira + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bile su: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, jedanput na dan, te dasabuvir 400 mg dvaput na dan ili 250 mg dvaput na dan. Izloženost dasabuviru postignuta s 400 mg ili 250 mg je slična. Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir primjenjivali su se u višestrukim dozama u svim ispitivanjima interakcija lijekova osim u ispitivanju interakcije s karbamazepinom, gemfibrozilom, ketokonazolom i sulfametoksazol/trimetoprimom.						

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Moraju se poduzeti iznimne mjere opreza kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica bolesnika muškoga spola kada se dasabuvir primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom. U svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu primijećeni su značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci; stoga je primjena ribavirina kontraindicirana u trudnica i muškaraca čije su partnerice trudne. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Bolesnice ženskoga spola: Žene reproduktivne dobi ne smiju primati ribavirin ako ne koriste učinkovit oblik kontracepcije tijekom liječenja ribavirinom i još 4 mjeseca po njegovu završetku.

Bolesnici muškoga spola i njihove partnerice: Bolesnici muškoga spola ili njihove partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovit oblik kontracepcije tijekom liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci po njegovu završetku.

Etinilestradiol je kontraindiciran u kombinaciji s dasabuvirom (vidjeti dio 4.3). Vidjeti dodatne informacije o određenim hormonskim kontraceptivima u dijelovima 4.3 i 4.4.

Trudnoća

Podaci o primjeni dasabuvira u trudnica su vrlo ograničeni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravan štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu dasabuvira u trudnoći.

Ako se ribavirin primjenjuje istodobno s dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, vrijede kontraindikacije koje se odnose na primjenu ribavirina tijekom trudnoće (vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dasabuvir i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički podaci iz istraživanja na životinjama pokazali su da se dasabuvir i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Budući da lijek može uzrokovati nuspojave u dojenčadi, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje dasabuvirom, uzimajući u obzir važnost terapije za majku. Bolesnici koji primaju ribavirin moraju pročitati i sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju dasabuvira na plodnost u ljudi. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dasabuvir ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno upozoriti da je tijekom liječenja dasabuvirom u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom i ribavirinom prijavljen umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U ispitanika koji su primali dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinom, najčešće prijavljivane nuspojave (prijavljene u više od 20% ispitanika) bile su umor i mučnina. Udio ispitanika koji su trajno obustavili liječenje zbog nuspojava iznosio je 0,2% (5/2044), a u 4,8% (99/2044) ispitanika je zbog nuspojava smanjena doza ribavirina.

Tablični prikaz nuspojava

Sažetak sigurnosnog profila temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 2 i 3, u kojima su ispitanici liječeni dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom s ribavirinom ili bez njega. Većina nuspojava navedenih u Tablici 3 bila je 1. stupnja težine u režimima liječenja koji su sadržavali dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Nuspojave u nastavku razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 3. Nuspojave utvrđene kod primjene dasabuvira u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviro ili ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviro i ribavirinom.

Učestalost	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2044	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		
često	anemija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		
nepoznata učestalost	anafilaktičke reakcije	anafilaktičke reakcije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		
manje često	dehidracija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		
vrlo često	nesanica	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
vrlo često	mučnina, proljev	
često	povraćanje	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		
nepoznata učestalost	dekompenzacija jetre i zatajenje jetre	dekompenzacija jetre i zatajenje jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
vrlo često	pruritus	
često		pruritus
rijetko	angioedem	angioedem
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
vrlo često	astenija umor	

*Podaci uključuju sve ispitanike s infekcijom genotipom 1 iz ispitivanja faze 2 i 3, uključujući ispitanike s cirozom. Napomena: za odstupanja u laboratorijskim vrijednostima vidjeti Tablicu 4.

Opis odabranih nuspojava

U odnosu na ispitanike bez ciroze, u ispitanika s kompenziranom cirozom učestalost indirektna hiperbilirubinemije bila je povećana kada je ribavirin bio uključen u liječenje.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

Promjene odabranih laboratorijskih parametara opisane su u Tablici 4. Podaci su navedeni usporedno u tablici radi jednostavnijega prikaza; ne smiju se izravno uspoređivati podaci iz različito dizajniranih ispitivanja.

Tablica 4. Odabrana odstupanja u laboratorijskim vrijednostima koja su se pojavila tijekom liječenja

Laboratorijski parametri	SAPPHIRE I i II	PEARL II, III i IV	TURQUOISE II (ispitanici s cirozom)
	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 tjedana N = 770 n (%)	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tjedana N = 509 n (%)	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin 12 ili 24 tjedna N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × GGN* (3. stupanj)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × GGN (4. stupanj)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobin			
<100-80 g/l (2. stupanj)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (3. stupanj)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (4. stupanj)	0	0	1/380 (0,3%)
Ukupni bilirubin			
>3-10 × GGN (3. stupanj)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × GGN (4. stupanj)	1/765 (0,1%)	0	0
*GGN: gornja granica normale			

Povišene razine ALT-a u serumu

Analiza objedinjenih podataka iz provedenih kliničkih ispitivanja dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom, s i bez ribavirina, u 1% ispitanika zabilježene su razine ALT-a više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) nakon početka liječenja. S obzirom da je incidencija takvih povišenja bila 26% u ispitanica koje su istodobno uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, ti lijekovi su kontraindicirani uz dasabuvir s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom. U ispitanica koje su primale druge vrste sistemskih lijekova koji sadrže estrogene i uobičajeno se koriste u hormonskom nadomijesnom liječenju (npr. estradiol i konjugirani estrogene), povećanje incidencije povišenja razine ALT-a nije zabilježeno. Povišenja razine ALT-a su u pravilu bila asimptomatska, obično su se javljala tijekom prva 4 tjedna liječenja (u prosjeku nakon 20 dana, s rasponom od 8 do 57 dana) i većinom su se normalizirala s nastavkom liječenja. Dva su bolesnika prestala uzimati dasabuvir u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom zbog povišenih razina ALT-a uključujući jednog na etinilestradiolu. Tri su bolesnika prekinula uzimati dasabuvir s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom na jedan do sedam dana, uključujući jednog na etinilestradiolu. Većina tih povišenja razine ALT-a bila su prolaznog karaktera i ocijenjena kao povezana s primjenom dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom. Povišenja ALT-a u načelu nisu bila povezana s povišenjima razine bilirubina. Ciroza nije bila faktor rizika za povišene razine ALT-a (vidjeti dio 4.4)

Povišene razine bilirubina u serumu

U ispitanika koji su primali dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirinom, primijećena su prolazna povišenja razina bilirubina u serumu (najčešće indirektnog bilirubina), što je bilo povezano s inhibicijom prijenosnika bilirubina OATP1B1/1B3 koju uzrokuje paritaprevir te hemolizom induciranom primjenom ribavirina. Povišenja razina bilirubina nastupila su nakon uvođenja liječenja, vršnu vrijednost dosegla su do 1. tjedna ispitivanja, a obično bi se povukla s nastavkom terapije. Povišenja razina bilirubina nisu bila povezana s povišenjem razina aminotransferaza. Učestalost povišenja razina indirektnog bilirubina bila je manja u ispitanika koji nisu primali ribavirin.

Ispitanici s transplantiranom jetrom

Ukupan sigurnosni profil u ispitanika s transplantiranom jetrom s infekcijom HCV-om koji su liječeni dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom i ribavirinom (uz imunosupresivne lijekove) bio je sličan onome u ispitanika liječenih dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom i ribavirinom u fazi III kliničkih ispitivanja iako su neke nuspojave imale veću učestalost. U 10 ispitanika (29,4%) zabilježena je barem jedna vrijednost hemoglobina manja od 10 g/dl nakon početka ispitivanja. U 10 od 34 ispitanika (29,4%) je prilagođena doza ribavirina zbog smanjenja vrijednosti hemoglobina te je u 2,9% (1/34) prekinuto liječenje ribavirinom. Prilagodba doze ribavirina nije utjecala na stope trajnog virološkog odgovora (SVR). U 5 ispitanika je bila potrebna primjena eritropoetina, s tim da je u svih njih početna doza ribavirina bila 1000 do 1200 mg na dan. Nijedan ispitanik nije primio transfuziju krvi.

Ispitanici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Ukupan sigurnosni profil u ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om tipa 1 bio je sličan onome u ispitanika s infekcijom samo HCV-om. U 17 ispitanika (27,0%) je zabilježeno prolazno povišenje ukupnog bilirubina $>3 \times$ GGN (većinom indirektnog); 15 od tih ispitanika je uzimalo atazanavir. Ni u jednog ispitanika s hiperbilirubinemijom nije zabilježeno istodobno povišenje aminotransferaza.

Ispitanici s infekcijom genotipom 1, s cirozom ili bez nje, koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti

Dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega ocijenjeni su u 68 ispitanika s infekcijom genotipom 1, s cirozom ili bez nje, koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.1). Cjelokupni sigurnosni profil u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima faze 3 u ispitanika bez teškog oštećenja funkcije bubrega, osim što je većem udjelu ispitanika bila potrebna intervencija zbog sniženja serumskih vrijednosti hemoglobina povezanih s djelovanjem ribavirina. Srednja vrijednost početne razine hemoglobina bila je 12,1 g/dl, a srednje sniženje vrijednosti hemoglobina na kraju liječenja u ispitanika koji su uzimali ribavirin iznosilo je 1,2 g/dl. Od ukupno 50 ispitanika koji su primali ribavirin, u njih 39 bilo je potrebno prekinuti liječenje ribavirinom, a 11 od njih bilo je liječeno i eritropoetinom. U četiri ispitanika razina hemoglobina iznosila je < 8 g/dl. Dva su ispitanika primila transfuziju krvi. Štetni događaji anemije nisu primijećeni u 18 ispitanika s infekcijom genotipom 1b koji nisu primali ribavirin. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega ocjenjivao se i bez istodobne primjene ribavirina u 18 bolesnika s infekcijom genotipom 1a i genotipom 4; u tih ispitanika nisu primijećeni štetni događaji anemije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene dasabuvira u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije još ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece i adolescenata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Najveća dokumentirana pojedinačna doza dasabuvira primijenjena u zdravih dobrovoljaca iznosila je 2 g. Nisu zabilježene nuspojave povezane s primjenom ispitivanoga lijeka ni klinički značajna odstupanja u laboratorijskim vrijednostima.. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava ili štetnih učinaka te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroici za sistemsku uporabu; direktno djelujući antiviroici, ATK oznaka: J05AP09

Mehanizam djelovanja

Dasabuvir je nenukleozidni inhibitor RNK polimeraze ovisne o HCV RNK, koju kodira gen NS5B, neophodan za replikaciju virusnog genoma.

Istodobna primjena dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom uključuje tri direktno djelujuća antiviroika protiv HCV-a u različitim fazama životnog ciklusa virusa, s različitim mehanizmima djelovanja i profilima rezistencije koji se ne preklapaju. Za informacije o farmakološkim svojstvima lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pročitati njihov sažetak upute o svojstvima lijeka.

Aktivnost u staničnoj kulturi i biokemijskim ispitivanjima

U testovima replikona HCV-a u staničnoj kulturi, EC₅₀ dasabuvira protiv sojeva genotipa 1a-H77 iznosio je 7,7 nM, a protiv sojeva genotipa 1b-Con1 1,8 nM. Aktivnost dasabuvira protiv replikona bilo je 12 do 13 puta slabije u prisutnosti 40% ljudske plazme. U testu replikona HCV-a u staničnoj kulturi, srednja vrijednost EC₅₀ dasabuvira protiv replikona koji sadrže NS5B iz palete izolata genotipa 1a odnosno 1b prikupljenih u prethodno neliječenih ispitanika iznosila je 0,77 nM (raspon: 0,4 do 2,1 nM; n=11) odnosno 0,46 nM (raspon: 0,2 do 2 nM; n=10). U biokemijskim je testovima dasabuvir inhibirao paletu polimeraza genotipa 1a i 1b uz srednju vrijednost IC₅₀ od 4,2 nM (raspon: 2,2 do 10,7 nM; n=7).

U testovima replikona HCV-a u staničnoj kulturi, EC₅₀ metabolita M1 dasabuvira protiv sojeva genotipa 1a-H77 iznosio je 39 nM, a protiv sojeva genotipa 1b-Con1 8 nM, dok je aktivnost metabolita M1 protiv replikona bilo 3 do 4 puta slabije u prisutnosti 40% ljudske plazme.

Biokemijskim testovima dokazana je smanjena aktivnost dasabuvira protiv NS5B polimeraza genotipa 2a, 2b, 3a i 4a (raspon vrijednosti IC₅₀ od 900 nM do >20 µM).

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Rezistencija na dasabuvir uzrokovana varijantama u proteinima NS5B, izdvojenima u staničnoj kulturi ili identificiranim u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3, bila je fenotipski okarakterizirana u odgovarajućim replikonima genotipa 1a ili 1b.

Kod genotipa 1a, supstitucije C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R i Y561H u proteinu NS5B HCV-a smanjile su osjetljivost na dasabuvir. U replikonu genotipa 1a, supstitucije M414T, S556G i Y561H smanjile su aktivnost dasabuvira 21 do 32 puta, supstitucije A553T, G554S i S556R 152 do 261 puta, supstitucija C316Y 1472 puta, a supstitucija Y448H 975 puta. Supstitucije G558R i D559G/N primijećene su kao supstitucije nastale tijekom liječenja, ali aktivnost dasabuvira protiv tih varijanti nije se moglo ocijeniti zbog slabe sposobnosti replikacije. Kod genotipa 1b, supstitucije C316N, C316Y, M414T, Y448H i S556G u NS5B HCV-a smanjile su osjetljivost na dasabuvir. U replikonu genotipa 1b, supstitucija C316N smanjila je aktivnost dasabuvira 5 puta, supstitucija S556G 11 puta, supstitucije M414T i Y448H 46 puta, a supstitucija C316Y 1569 puta. Dasabuvir je zadržao punu djelotvornost protiv replikona koji su imali supstituciju S282T na mjestu vezivanja nukleozida, supstituciju M432T u donjoj „palac“ („thumb“) domeni te supstituciju P495A/S, P496S ili V499A u gornjoj „thumb“ domeni.

Učinak supstitucija/polimorfizama HCV-a prisutnih na početku ispitivanja na odgovor na liječenje

Analiza objedinjenih podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 u ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1 liječenih dasabuvir, ombitasvirom i paritaprevirom, u kombinaciji s ribavarinom ili bez njega, provedena je kako bi se istražila povezanost između supstitucija/polimorfizama NS3/4A, NS5A ili NS5B prisutnih na početku ispitivanja i ishoda liječenja tim preporučenim režimima.

U više od 500 analiziranih uzoraka genotipa 1a prikupljenih na početku ispitivanja, najčešće primijećene varijante povezane s rezistencijom bile su M28V (7,4%) u NS5A te S556G (2,9%) u NS5B. Q80K, iako uvjerljivo najzastupljeniji polimorfizam proteina NS3 (41,2% uzoraka), uzrokuje minimalnu rezistenciju na paritaprevir. Varijante na aminokiselinskim položajima R155 i D168 u NS3, povezane s rezistencijom, rijetko su primijećene (u manje od 1% slučajeva) na početku ispitivanja. U više od 200 analiziranih uzoraka genotipa 1b prikupljenih na početku ispitivanja, najčešće primijećene varijante povezane s rezistencijom bile su Y93H (7,5%) u NS5A te C316N (17,0%) i S556G (15%) u NS5B. S obzirom na niske stope virološkog neuspjeha primijećene uz preporučene režime liječenja u ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1a i 1b, čini se da prisutnost varijanti na početku ispitivanja malo utječe na vjerojatnost postizanja trajnog virološkog odgovora (engl. *sustained virological response*, SVR).

U kliničkim ispitivanjima

Od 2510 ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1 koji su u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 liječeni režimima koji su sadržavali dasabuvir, paritaprevir i ombitasvir, u kombinaciji s ribavarinom ili bez njega (tijekom 8, 12 ili 24 tjedna), ukupno je njih 74 (3%) doživjelo virološki neuspjeh (prvenstveno relaps nakon liječenja). Varijante nastale tijekom liječenja i njihova prevalencija u tim populacijama s virološkim neuspjehom prikazane su u Tablici 5. Među 67 ispitanika s infekcijom genotipom 1a, varijante NS3 primijećene su u 50 ispitanika, varijante NS5A u 46 ispitanika, varijante NS5B u 37 ispitanika, a varijante nastale tijekom liječenja na ciljnim mjestima svih triju lijekova primijećene su u 30 ispitanika. Među 7 ispitanika s infekcijom genotipom 1b, u 4 su ispitanika varijante nastale tijekom liječenja primijećene u NS3, u 2 ispitanika u NS5A, a u 1 ispitanika i u NS3 i u NS5A. Niti u jednog ispitanika s infekcijom genotipom 1b nisu se tijekom liječenja razvile varijante na ciljnim mjestima svih triju lijekova.

Tablica 5. Aminokiselinske supstitucije nastale tijekom liječenja primijećene u analizi objedinjenih podataka za režime liječenja dasabuvir i

ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom, s ribavirinom ili bez njega, u kliničkim ispitivanjima faze 2b i faze 3 (N=2510)

Ciljno mjesto	Aminokiselinске supstitucije nastale tijekom liječenja^a	Genotip 1a N=67^b % (n)	Genotip 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%	--

- Primijećeno u najmanje 2 ispitanika s istim podtipom.
- N=66 za ciljno mjesto NS5B.
- Supstitucije su primijećene u kombinaciji s drugim supstitucijama nastalima tijekom liječenja u NS3 na položajima R155 ili D168.
- Primijećeno u kombinaciji u ispitanika s infekcijom genotipom 1b.
- Primijećeno u kombinaciji u 6% (4/67) ispitanika.

Napomena: Sljedeće su varijante izdvojene u staničnoj kulturi, ali nisu se pojavile tijekom liječenja: NS3 varijante A1567T u genotipu 1a te R155Q i D168H u genotipu 1b; NS5A varijante Y93C/H u genotipu 1a te L31F/V ili Y93H u kombinaciji s L28M, L31F/V ili P58S u genotipu 1b; NS5B varijante Y448H u genotipu 1a te M414T i Y448H u genotipu 1b.

Postojanost supstitucija povezanih s rezistencijom

Postojanost aminokiselinских supstitucija u NS5B, NS5A i NS3, odnosno povezanih s rezistencijom na dasabuvir, ombitasvir i paritaprevir, ocijenjena je u ispitanika s infekcijom genotipom 1a u kliničkim ispitivanjima faze 2b. Varijante M414T, G554S, S556G, G558R ili D559G/N nastale u NS5B tijekom liječenja dasabuvirom primijećene su u 34 ispitanika. Varijante M28T, M28V ili Q30R nastale u NS5A tijekom liječenja ombitasvirom primijećene su u 32 ispitanika. Varijante V36A/M, R155K ili D168V u NS3 nastale tijekom primjene paritaprevira primijećene su u 47 ispitanika.

NS3 varijante V36A/M i R155K te NS5B varijante M414T i S556G bile su mjerljive u 48. tjednu nakon liječenja, dok NS3 varijanta D168V i sve ostale varijante NS5B nisu bile primijećene u 48. tjednu nakon liječenja. Sve varijante u NS5A nastale tijekom liječenja bile su mjerljive u 48. tjednu nakon liječenja. Zbog visokih stopa SVR-a kod genotipa 1b, za taj se genotip nisu mogli utvrditi trendovi postojanosti varijanti nastalih tijekom liječenja.

To što virus sa supstitucijom povezanom s rezistencijom više nije mjerljiv ne znači da rezistentan virus više nije prisutan u klinički značajnim količinama. Nije poznat dugoročan klinički utjecaj pojave ili postojanosti virusa koji sadrži supstitucije povezane s rezistencijom na dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Križna rezistencija

Očekuje se križna rezistencija između inhibitora NS5A, inhibitora NS3/4A proteaze i nenukleozidnih inhibitora NS5B, prema razredima lijekova. Nije ispitivan utjecaj prethodnog liječenja dasabuvikom, ombitasvirom ili paritaprevirom na djelotvornost drugih inhibitora NS5A, inhibitora NS3/4A proteaze ili inhibitora NS5B.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost dasabuvira u kombinaciji s lijekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s ribavirinom ili bez njega) ocijenjene su u osam kliničkih ispitivanja faze 3, uključujući dva ispitivanja u kojima su sudjelovali isključivo ispitanici s kompenziranom cirozom (Child-Pugh stadij A), s više od 2360 ispitanika s kroničnom infekcijom hepatitisom C genotipa 1, kao što je sažeto prikazano u Tablici 6.

Tablica 6. Globalna, multicentrična ispitivanja faze 3 provedena s dasabuvikom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom, u kombinaciji s ribavirinom (RBV) ili bez njega

Ispitivanje	Broj liječenih ispitanika	Genotip (GT) HCV-a	Sažetak dizajna ispitivanja
Prethodno neliječeni ispitanici bez ciroze			
SAPPHIRE I	631	GT1	skupina A: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV skupina B: placebo
PEARL III	419	GT1b	skupina A: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV skupina B: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	skupina A: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV skupina B: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (otvoreno)	166	GT1b	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 tjedana)
Ispitanici prethodno liječeni s kombinacijom peginterferon+ribavirin, bez ciroze			
SAPPHIRE II	394	GT1	skupina A: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV skupina B: placebo
PEARL II (otvoreno ispitivanje)	179	GT1b	skupina A: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV skupina B: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Prethodno neliječeni ispitanici i ispitanici prethodno liječeni kombinacijom peginterferon + ribavirin, s kompenziranom cirozom			
TURQUOISE II (otvoreno ispitivanje)	380	GT1	skupina A: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 tjedana) skupina B: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 tjedna)
TURQUOISE III (otvoreno ispitivanje)	60	GT1b	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 tjedana)

U svih je osam ispitivanja doza dasabuvira iznosila 250 mg dvaput na dan, a doza lijeka ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan. Kod ispitanika koji su primali ribavirin, doza ribavirina iznosila je 1000 mg na dan u ispitanika tjelesne težine manje od 75 kg odnosno 1200 mg na dan u ispitanika tjelesne težine od 75 kg ili više.

Trajan virološki odgovor (SVR) bio je primarna mjera ishoda za utvrđivanje stope izlječenja od HCV-a u ispitivanjima faze 3, a definirao se kao razina HCV RNK ispod razine kvantifikacije ili mjerljivosti 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR12). Trajanje liječenja u svakom je ispitivanju bilo fiksno i nije se vodilo prema razinama HCV RNK u ispitanika (nije se primjenjivao algoritam liječenja prema odgovoru). Vrijednosti HCV RNK u plazmi mjerene su tijekom kliničkih ispitivanja COBAS TaqMan HCV testom (verzija 2.0), namijenjenim za uporabu sa sustavom High Pure System (osim u ispitivanju GARNET, u kojem se koristio COBAS AmpliPrep ili COBAS TaqMan HCV Test, verzija 2.0). Donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) testa za uporabu sa sustavom High Pure System iznosila je 25 IU/ml, dok je LLOQ u testu AmpliPrep iznosio 15 IU/ml.

Klinička ispitivanja u prethodno neliječenih odraslih ispitanika

SAPPHIRE-I – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana u kombinaciji s ribavirinom doziranom prema tjelesnoj težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=631) iznosio je 52 godine (raspon: 18 do 70); 54,5% bili su muškarci; 5,4% bili su crnci; 15,2% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 79,1% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 15,4% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 8,7% premoštavajuću fibrozu (F3); 67,7% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 32,3% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

Tablica 7. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1 u ispitivanju SAPPHIRE-I

Ishod liječenja	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV- om tijekom 12 tjedana		
	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV genotipa 1a	308/322	95,3	93,4; 97,9
HCV genotipa 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja ^a	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Ostalo ^b	9/473	1,9	

a. Potvrđena razina HCV-a od ≥ 25 IU/ml nakon što je HCV RNK tijekom liječenja bio < 25 IU/ml, potvrđeno povećanje HCV RNK od 1 log₁₀ IU/ml u odnosu na najnižu zabilježenu vrijednost (nadir) ili postojana razina HCV RNK od ≥ 25 IU/ml uz najmanje 6 tjedana liječenja.

b. Ostalo uključuje ranu obustavu liječenja, ali ne zbog virološkog neuspjeha i nedostatak podataka o razinama HCV RNK u razdoblju određivanja SVR12.

Niti jedan ispitanik s infekcijom HCV-om genotipa 1b nije doživio virološki neuspjeh tijekom liječenja, a jedan je ispitanik s infekcijom HCV-om genotipa 1b doživio relaps.

PEARL-III – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1b, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano terapijskim režimom
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana, bez ribavirina ili u kombinaciji s ribavirinom doziranim prema tjelesnoj težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=419) iznosio je 50 godina (raspon: 19 do 70); 45,8% bili su muškarci; 4,8% bili su crnci; 9,3% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 73,3% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 20,3% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 10,0% premoštavajuću fibrozu (F3).

Tablica 8. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1b u ispitivanju PEARL III

Ishod liječenja	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana					
	s RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Ostalo	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1a, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano terapijskim režimom
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana, bez ribavirina ili u kombinaciji s ribavirinom doziranim prema tjelesnoj težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=305) iznosio je 54 godine (raspon: 19 do 70); 65,2% bili su muškarci; 11,8% bili su crnci; 20,7% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 86,6% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 18,4% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 17,7% premoštavajuću fibrozu (F3).

Tablica 9. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1a u ispitivanju PEARL IV

Ishod liječenja	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana					
	s RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Ostalo	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1b, bez ciroze

Dizajn: otvoreno, globalno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 8 tjedana

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=166) iznosio je 53 godine (raspon: 22 do 82); 56,6% činile su žene; 3,0% ispitanika bilo je azijskog podrijetla; 0,6% bili su crnci; 7,2% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 6 000 000 IU po ml; 9% imalo je uznapredovalu fibrozu (F3), a 98,2% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b (po jedan ispitanik imao je infekciju HCV-om genotipa 1a, 1d i 6).

Tablica 10. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1b, bez ciroze

	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 8 tjedana n/N (%)
SVR12	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. Izračunato primjenom normalne aproksimacije binomne razdiobe

b. 1 bolesnik prekinuo je ispitivanje zbog nepridržavanja protokola

c. Relaps u 2/15 bolesnika (potvrđena razina HCV RNK nakon liječenja od ≥ 15 IU/ml prije ili tijekom razdoblja određivanja SVR12, među ispitanicima koji su imali HCV RNK < 15 IU/ml na zadnjem mjerenju uz najmanje 51 dan liječenja).

Klinička ispitivanja u odraslih ispitanika prethodno liječenih kombinacijom peginterferon+ribavirin

SAPPHIRE-II – ispitanici s infekcijom genotipom 1 prethodno liječeni kombinacijom pegIFN+RBV, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana u kombinaciji s ribavirinom doziranom prema tjelesnoj težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=394) iznosio je 54 godine (raspon: 19 do 71); 49,0% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, 21,8% ostvarilo je djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, a 29,2% doživjelo je relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV; 57,6% ispitanika bili su muškarci; 8,1% bili su crnci; 20,6% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 87,1% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 800 000 IU po ml; 17,8% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 14,5%

premoštavajuću fibrozu (F3); 58,4% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 41,4% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

Tablica 11. SVR12 za ispitanike s infekcijom genotipom 1 prethodno liječene kombinacijom peginterferon+ribavirin u ispitivanju SAPPHERE-II

Ishod liječenja	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV-om tijekom 12 tjedana		
	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV genotipa 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV genotipa 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Ostalo	4/297	1,3	

Nijedan ispitanik s HCV infekcijom genotipa 1b nije doživio virološki neuspjeh tijekom liječenja dok se relaps dogodio kod 2 ispitanika s HCV infekcijom genotipa 1b.

PEARL-II – ispitanici s infekcijom genotipom 1b prethodno liječeni kombinacijom pegIFN+RBV, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje kontrolirano terapijskim režimom
 Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana, bez ribavirina ili u kombinaciji s ribavirinom doziranom prema tjelesnoj težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=179) iznosio je 57 godina (raspon: 26 do 70); 35,2% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, 28,5% ostvarilo je djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, a 36,3% doživjelo je relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV; 54,2% ispitanika bili su muškarci; 3,9% bili su crnci; 12,8% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 87,7% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 17,9% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 14,0% premoštavajuću fibrozu (F3).

Tablica 12. SVR12 za ispitanike s infekcijom genotipom 1b prethodno liječene kombinacijom peginterferon+ribavirin u ispitivanju PEARL II

Ishod liječenja	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana					
	s RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Ostalo	2/88	2,3		0/91	0	

Klinička ispitivanja u ispitanika s kompenziranom cirozom

TURQUOISE-II – ispitanici s kompenziranom cirozom, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni kombinacijom pegIFN + RBV

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana ili 24 tjedna u kombinaciji s ribavirinom doziranim prema tjelesnoj težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=380) iznosio je 58 godina (raspon: 21 do 71); 42,1% prethodno nije bilo liječeno; 36,1% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV; 8,2% ostvarilo je djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV; 13,7% doživjelo je relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV; 70,3% ispitanika bili su muškarci; 3,2% bili su crnci; 14,7% imalo je broj trombocita manji od $90 \times 10^9/l$, 49,7% imalo je razinu albumina manju od 40 g/l; 86,1% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU po ml; 24,7% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 68,7% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 31,3% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

Tablica 13. SVR12 za ispitanike s infekcijom genotipom 1 i kompenziranom cirozom koji prethodno nisu bili liječeni ili su primali pegIFN/RBV

Ishod liječenja	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV-om					
	12 tjedana			24 tjedna		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Ukupan SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV genotipa 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Prethodno neliječeni ispitanici	59/64	92,2		53/56	94,6	
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotipa 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Prethodno neliječeni ispitanici	22/22	100		18/18	100	
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Ostalo	4/208	1,9		2/172	1,2	
					1	

- a. Za primarnu mjeru ishoda za djelotvornost (ukupna stopa SVR12) koriste se intervali pouzdanosti od 97,5%; za dodatne mjere ishoda za djelotvornost (stope SVR12 u ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1a i 1b) koriste se intervali pouzdanosti od 95%.

Stope relapsa u ispitanika s infekcijom genotipom 1a i cirozom u odnosu na početne laboratorijske vrijednosti prikazane su u Tablici 14.

Tablica 14. TURQUOISE-II: Stope relapsa u odnosu na početne laboratorijske vrijednosti u ispitanika s infekcijom genotipom 1a i kompenziranom cirozom nakon 12 i 24 tjedna liječenja

	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV-om Skupina liječena 12 tjedana	dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV-om Skupina liječena 24 tjedna
Broj ispitanika s odgovorom na liječenje na završetku ispitivanja	135	113
AFP* < 20 ng/ml, broj trombocita $\geq 90 \times 10^9/l$ i albumin ≥ 35 g/l prije početka liječenja		
Da (po sva tri navedena parametra)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ne (za neki od navedenih parametara)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= α -fetoprotein u serumu		

U ispitanika koji su prije početka liječenja ispunjavali kriterije za vrijednosti po sva tri parametra (AFP < 20 ng/ml, broj trombocita $\geq 90 \times 10^9/l$ i albumin ≥ 35 g/l), stope relapsa bile su slične kod ispitanika iz skupine koja je liječena 12 tjedana kao i kod ispitanika iz skupine koja je liječena 24 tjedna.

TURQUOISE-III: ispitanici s kompenziranom cirozom, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni kombinacijom pegIFN + RBV

Dizajn: globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 tjedana, bez ribavirina

60 je bolesnika bilo randomizirano i liječeno te je 60/60 (100%) postiglo SVR12. Glavne karakteristike su prikazane u nastavku.

Tablica 15. Glavne demografske karakteristike ispitanika u TURQUOISE-III

Karakteristike	N = 60
Medijan dobi (raspon) u godinama	60,5 (26-78)
Muški spol, n (%)	37 (61)
Prethodno liječenje HCV-a:	
neliječeni, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Početne razine albumina, medijan g/L	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Početni broj trombocita, medijan ($\times 10^9/L$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Analiza objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja

Postojanost odgovora

Ukupno je 660 ispitanika u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 postiglo željene razine HCV RNK i u trenutku određivanja SVR12 i u trenutku određivanja SVR24. Među tim je ispitanicima pozitivna prediktivna vrijednost SVR12 za SVR24 iznosila 99,8%.

Analiza objedinjenih podataka o djelotvornosti

U kliničkim ispitivanjima faze 3, 1075 ispitanika (uključujući 181 ispitanika s kompenziranom cirozom) primalo je preporučeni režim liječenja (vidjeti dio 4.2). U Tablici 16 prikazane su stope SVR-a za te ispitanike.

Među ispitanicima koji su primali preporučeni režim, njih je 97% postiglo ukupan SVR (181 bolesnik s kompenziranom cirozom postigla su 97% SVR-a), dok je u 0,5% ispitanika nastupio virološki proboj, a 1,2% ispitanika doživjelo je relaps nakon liječenja.

Tablica 16. Stope SVR12 za preporučene režime liječenja prema populaciji bolesnika

Trajanje liječenja	HCV genotipa 1b dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV genotipa 1a dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	
	Bez ciroze	S kompenziranom cirozom	Bez ciroze	S kompenziranom cirozom
	12 tjedana	12 tjedana	12 tjedana	24 tjedana
Prethodno neliječeni ispitanici	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Ispitanici prethodno liječeni s pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)*
Relaps nakon prethodnog liječenja	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Bez odgovora na prethodno liječenje	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Ostale vrste neuspjeha liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	0	100% (18/18)*	0	0
UKUPNO	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

*Ostale vrste neuspjeha liječenja kombinacijom pegIFN/RBV uključuje manji precizno dokumentirani izostanak odgovora, relaps/proboj ili druge oblike neuspjeha liječenja kombinacijom pegIFN/RBV.

Učinak prilagodbe doze ribavirina na vjerojatnost postizanja SVR-a

U kliničkim ispitivanjima faze 3, u 91,5% ispitanika nije bilo potrebno prilagođavati dozu ribavirina tijekom terapije. U 8,5% ispitanika kojima je doza ribavirina prilagođena tijekom terapije, stopa SVR-a (98,5%) bila je usporediva s onom postignutom u ispitanika koji su tijekom čitavog liječenja primali početnu dozu ribavirina.

TURQUOISE-I: ispitanici s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 1 ili 4 i virusom HIV-1, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni kombinacijom pegIFN + RBV, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna, u kombinaciji s ribavirinom doziranim prema tjelesnoj težini ili bez njega

Vidjeti dio 4.2 za preporuke o određivanju doza lijeka kod bolesnika s istodobnim infekcijama virusom HCV-a i virusom HIV-1. Ispitanici su bili na stalnom režimu liječenja antiretroviroticima koji

je uključivao ritonaviroom pojačan atazanavir ili raltegravir, dolutegravir (samo u 2. dijelu) ili darunavir (u dijelu 1b i 2. dijelu samo kod infekcije genotipom 4), uz istodobnu primjenu terapijske okosnice sastavljene od tenofovira plus emtricitabin ili lamivudin. Prvi dio ispitivanja bilo je kohortno pilot ispitivanje faze 2 koje se sastojalo od 2 dijela, dijela 1a (63 ispitanika) i dijela 1b (22 ispitanika). Drugi dio bilo je kohortno ispitivanje faze 3, koje je obuhvatilo 233 ispitanika.

U dijelu 1a svi su ispitanici primali dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna. Medijan dobi liječenih ispitanika (N=63) iznosio je 51 godinu (raspon: 31 do 69); 24% bili su crnci; 19% imalo je kompenziranu cirozu; 67% prethodno nije bilo liječeno; 33% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV; 89% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a.

U dijelu 1b svi su ispitanici primali dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 tjedana. Medijan dobi liječenih ispitanika (N = 22) iznosio je 54 godine (raspon: 34 do 68); 41% bili su crnci, 14% imalo je kompenziranu cirozu; 86% prethodno nije primalo liječenje za infekciju HCV-om; 14% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV; 68% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a.

U drugom su dijelu ispitanici s infekcijom HCV-om genotipa 1 primali dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna. Ispitanici s infekcijom HCV-om genotipa 4 primali su ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna. Medijan dobi liječenih ispitanika (N = 233) iznosio je 49 godina (raspon: 26 do 69); 10% bili su crnci; 12% imalo je kompenziranu cirozu; 66% prethodno nije bilo liječeno; 32% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV; 2% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje sofosbuvir.

U Tablici 17 prikazani su rezultati primarne analize djelotvornosti prema podacima za SVR12 u ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 1 i virusom HIV-1 koji su primali preporučeni režim liječenja u 2. dijelu ispitivanja TURQUOISE-I.

Tablica 17. Primarna ocjena SVR12 u 2. dijelu ispitivanja TURQUOISE-I kod ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 1 i virusom HIV-1

dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna N = 200 ^a	
Mjera ishoda	
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Ishod za ispitanike koji nisu postigli SVR12	
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1
Relaps nakon liječenja	1
Ostalo ^b	4

a. Uključuje sve ispitanike s infekcijom HCV-om genotipa 1 u 2. dijelu ispitivanja, osim ispitanika iz skupine G koji nisu primali preporučeni terapijski režim.

b. Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, ispitanike koji su izgubljeni iz praćenja ili koji su se povukli iz ispitivanja te ispitanike kod kojih je došlo do reinfekcije.

Analize podataka o djelotvornosti za ostale dijelove ispitivanja pokazale su slično visoke stope odgovora SVR12. U dijelu 1a, SVR12 postiglo je 29/31 (93,5%) ispitanika u skupini liječenoj 12 tjedana (95% CI: 79,3% - 98,2%) te 29/32 (90,6%) ispitanika u skupini liječenoj 24 tjedna (95% CI: 75,8% - 96,8%). Zabilježen je 1 relaps u skupini liječenoj 12 tjedana i 1 virološki neuspjeh tijekom liječenja u skupini koja je terapiju primala 24 tjedna. U dijelu 1b, SVR12 postigla su 22/22 (100%) ispitanika (95% CI: 85,1%; 100%). U drugom je dijelu SVR12 postiglo 27/28 (96,4%)

ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 4 i virusom HIV-1 (95% CI: 82,3%; 99,4%), a nije zabilježen nijedan slučaj virološkog neuspjeha.

Dakle, stopa SVR12 kod ispitanika koji imaju istodobnu infekciju HCV-om i virusom HIV-1 bila je ista kao i stopa SVR12 zabilježena u fazi 3 ovog ispitivanja kod ispitanika koji imaju monoinfekciju HCV-om.

CORAL-I: ispitanici s infekcijom genotipom 1 ili 4, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni kombinacijom pegIFN + RBV, najmanje 3 mjeseca nakon transplantacije jetre ili 12 mjeseci nakon transplantacije bubrega

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 ili 24 tjedna, u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega (doza prema izboru ispitivača), za infekciju genotipom 1 ili 4

Ispitanici s jetrenim transplantatom i infekcijom genotipom 1 bez ciroze primali su dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tijekom 12 - 24 tjedna, u kombinaciji s RBV-om ili bez njega. Ispitanici s jetrenim transplantatom i cirozom primali su dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s RBV-om (ispitanici s genotipom 1a tijekom 24 tjedna [n=4], ispitanici s genotipom 1b tijekom 12 tjedana [n=2]). Ispitanici s bubrežnim transplantatom bez ciroze primali su terapiju tijekom 12 tjedana (bolesnici s genotipom 1a u kombinaciji s RBV-om [n=9], a oni s genotipom 1b bez RBV-a [n=3]). Ispitanici s jetrenim transplantatom i infekcijom genotipom 4 primali su ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s RBV-om (bolesnici bez ciroze tijekom 12 tjedana [n=2], a oni s cirozom tijekom 24 tjedna [n=1]). Doza ribavirina prilagođavala se individualno prema odluci ispitivača, pri čemu je većina ispitanika primala dozu od 600 do 800 mg kao početnu dozu, ali je većina ispitanika također primala dozu od 600 do 800 mg na dan i na kraju liječenja.

Ukupno je bilo liječeno 129 ispitanika, od kojih je njih 84 imalo infekciju genotipom 1a, 41 infekciju genotipom 1b, 1 infekciju genotipom 1 - ostale, a 3 infekciju genotipom 4. Sveukupno je 61% ispitanika imalo fibrozu stadija F0 - F1, 26% stadija F2, 9% stadija F3, a 4% stadija F4. Šezdeset i jedan posto (61%) ispitanika je prije transplantacije primalo terapiju za HCV. Od imunosupresiva većina je bolesnika uzimala takrolimus (81%), a ostali ciklosporin.

Među svim ispitanicima s infekcijom genotipom 1 kojima je transplantirana jetra, njih 111/114 (97,4%) postiglo je SVR12, dok su 2 ispitanika doživjela relaps nakon liječenja, a jedan virološki proboj tijekom liječenja. Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1 kojima je transplantiran bubreg, njih 9/12 (75%) postiglo je SVR12, no nijedan ispitanik nije doživio virološki neuspjeh. Sva 3 (100%) ispitanika s infekcijom genotipom 4 kojima je transplantirana jetra postigla su SVR12.

Kliničko ispitivanje u ispitanika na zamjenskoj terapiji kod liječenja ovisnosti o opioidima

U fazi 2 multicentričnog, otvorenog ispitivanja s jednom skupinom od 38 neliječenih ispitanika ili liječenih kombinacijom pegIFN/RBV, bez ciroze, s infekcijom HCV-om genotipa 1 koji uzimaju stalnu dozu metadona (N=19) ili buprenorfina s ili bez naloksona (N=19), ispitanici su tijekom 12 tjedana primali dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom. Medijan dobi liječenih ispitanika iznosio je 51 godinu (raspon: 26 - 64 godine); 65,8% bili su muškarci, a 5,3% crnci. Većina ispitanika (86,8%) imalo je početnu razinu HCV RNA najmanje 800,000 IU/ml a većina (84,2%) je imala infekciju HCV-om genotipa 1a, 15,8% je imalo portalnu fibrozu (F2) a 5,3% premoštavajuću („bridging“) fibrozu (F3) dok 94,7% ispitanika nije prethodno liječilo infekciju HCV-om.

Sveukupno 37 (97,4%) od 38 ispitanika postiglo je SRV12. Ni kod jednog ispitanika nije zabilježen virološki neuspjeh niti relaps.

RUBY-I; ispitanici s cirozom ili bez nje, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti

Dizajn: multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: dasabuvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna

Teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti uključuju kroničnu bubrežnu bolest stadija 4, koja se definira kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) < 30-15 ml/min/1,73 m², ili kroničnu bubrežnu bolest stadija 5, koja se definira kao eGFR < 15 ml/min/1,73 m² ili potreba za hemodijalizom. Medijan dobi liječenih ispitanika (N=68) iznosio je 58 godina (raspon: 32-77 godina); 83,8% bili su muškarci; 58,8% bili su crnci; 73,5% ispitanika bilo je inficirano HCV-om genotipa 1a; 75,0% imalo je kroničnu bubrežnu bolest stadija 5, a 69,1% ispitanika bilo je na hemodijalizi.

Od ukupno 68 ispitanika, njih 64 (94,1%) postiglo je SVR12. Jedan je ispitanik doživio relaps u 4. tjednu nakon završetka liječenja, 2 su ispitanika prijevremeno prekinula liječenje ispitivanim lijekom, a za 1 bolesnika nedostajali su podaci o SVR12.

Za informacije o sigurnosti za RUBY-I pogledajte i dio 4.8.

U drugom otvorenom ispitivanju faze 3b u kojem se ocjenjivala primjena ombitasvira/paritaprevira/ritonavira s dasabuvikom ili bez njega te bez ribavirina tijekom 12 tjedana u prethodno neliječenih ispitanika s infekcijom genotipom 1a i genotipom 4, koji nisu imali cirozu, ali su imali kroničnu bubrežnu bolest stadija 4 ili 5 (Ruby II), stopa SVR12 iznosila je 94,4% (17/18), a nijedan ispitanik nije doživio virološki neuspjeh tijekom liječenja niti relaps.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva kombinacije dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira ocijenjena su u zdravih odraslih ispitanika te u ispitanika s kroničnim hepatitisom C. U Tablici 18 navode se srednje vrijednosti C_{max} i AUC-a dasabuvira u dozi od 250 mg dvaput na dan u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom u dozi od 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan nakon višekratnih doza primijenjenih s hranom u zdravih dobrovoljaca.

Tablica 18. Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i AUC-a nakon višekratnih doza dasabuvira 250 mg dvaput na dan i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan primijenjenih s hranom u zdravih dobrovoljaca

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

Apsorpcija

Dasabuvir se apsorbirao nakon peroralne primjene uz srednju vrijednost t_{max} od približno 4 do 5 sati. Izloženost dasabuviru povećavala se proporcionalno dozi, uz minimalnu kumulaciju. Farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže za dasabuvir, kad se primjenjuje istodobno s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom, postiže se nakon približno 12 dana primjene.

Učinci hrane

Dasabuvir je potrebno primjenjivati s hranom. Sva klinička ispitivanja dasabuvira provedena su nakon njegove primjene s hranom.

U odnosu na primjenu natašte, hrana je povećala izloženost (AUC) dasabuviru do 30%. Povećanje izloženosti bilo je neovisno o vrsti obroka (npr. obrok s visokim udjelom masnoća naspram obroka s umjerenim udjelom masnoća) ili njegovoj kalorijskoj vrijednosti (približno 600 kcal naspram približno 1000 kcal). Kako bi se maksimizirala apsorpcija, dasabuvir treba uzimati s hranom, neovisno o udjelu masti ili kalorijskoj vrijednosti obroka.

Distribucija

Dasabuvir se u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi. Vezanje za proteine u plazmi nije značajno izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. U ljudi su se omjeri između koncentracije u krvi i koncentracije u plazmi kretali u rasponu od 0,5 do 0,7, što upućuje na to da se dasabuvir preferencijalno raspodjeljuje u plazmatski dio pune krvi. Više od 99,5% dasabuvira i 94,5% M1 glavnog metabolita dasabuvira vezalo se za proteine u ljudskoj plazmi pri rasponu koncentracija od 0,05 do 5 µg/ml. Pri ravnotežnim koncentracijama omjer izloženosti M1 u odnosu na dasabuvir je otprilike 0,6. Uzimajući u obzir vezanje na proteine i *in vitro* aktivnost M1 protiv genotipa 1 HCV-a, očekivan je doprinos djelotvornosti sličan onome dasabuvira. Dodatno, M1 je supstrat jetrenim prijenosnicima skupine OATP i OCT1i na taj način koncentracija hepatocita i njihov doprinos efikasnosti može biti veći nego dasabuvira.

Biotransformacija

Dasabuvir se najvećim dijelom metabolizira posredstvom CYP2C8, a u manjoj mjeri posredstvom CYP3A. Nakon primjene doze od 400 mg ¹⁴C-dasabuvira u ljudi, neizmijenjeni dasabuvir bio je glavna komponenta (približno 60%) radioaktivnosti povezane s lijekom u plazmi. U plazmi je pronađeno sedam metabolita. Najzastupljeniji metabolit u plazmi bio je M1, koji je činio 21% cirkulirajuće radioaktivnosti povezane s lijekom nakon primjene jednokratne doze; M1 se formira oksidativnim metabolizmom uglavnom putem CYP2C8.

Eliminacija

Nakon primjene dasabuvira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom, srednja vrijednost poluvijeka dasabuvira u plazmi iznosila je približno 6 sati. Nakon primjene doze od 400 mg ¹⁴C-dasabuvira, približno 94% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a ograničena količina radioaktivnosti (približno 2%) u mokraći. Neizmijenjeni dasabuvir iznosio je 26,2%, a M1 31,5% ukupne doze u fecesu. M1 se uglavnom izlučuje izravnom bilijarnom ekskrecijom, uz doprinos glukuronidacije posredovane UGT-om i u manjoj mjeri oksidativnog metabolizma.

Dasabuvir ne inhibira prijenosnik organskih aniona (OAT1) *in vivo* te se ne očekuje da će inhibirati prijenosnike organskih kationa (OCT2), prijenosnik organskih aniona (OAT3) niti proteine za ekstruziju više lijekova i toksina (MATE1 i MATE2K) pri klinički značajnim koncentracijama; stoga dasabuvir ne utječe na prijenos lijekova tim proteinima.

Posebne populacije

Starije osobe

Na temelju analize farmakokinetike populacije iz faze 3 kliničkih ispitivanja, povećanje ili smanjenje dobi za 10 godina s 54 godine života (medijan dobi u fazi 3 ispitivanja) rezultiraju u <10% promjene u izloženosti dasabuviru. Nema farmakokinetičkih ipodataka u bolesnika >75 godina.

Spol ili tjelesna težina

Na temelju analize farmakokinetike populacije iz faze 3 kliničkih ispitivanja, ženski ispitanici imaju otprilike 14 do 30% višu izloženost dasabuviru u odnosu na muške ispitanike. Promjena od 10 kg pri tjelesnoj težini od 76 kg (medijan težine u fazi 3 ispitivanja) rezultira u <10% promjene u izloženosti dasabuviru.

Rasa ili etničko podrijetlo

Na temelju analize farmakokinetike populacije iz faze 3 kliničkih ispitivanja, Azijati su imali 29% do 39% višu izloženost dasabuviru od onih koji nisu Azijati.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika kombinacije ombitasvira u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 150 mg i ritonavira u dozi od 100 mg, s dasabuvirom u dozi od 400 mg, ocijenjena je u ispitanika s blagim (CrCl: 60 do 89 ml/min), umjerenim (CrCl: 30 do 59 ml/min) i teškim (CrCl: 15 do 29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega.

U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega srednje vrijednosti AUC-a bile su povišene za 21%, u onih s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega za 37% dok su u onih s teškim oštećenjem funkcije bubrega bile povišene za 50%. Vrijednosti AUC-a za M1 dasabuvira bile susnižene redom za 6%, 10% i 13%.

Promjene u izloženosti dasabuviru kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega se ne smatraju klinički značajnima. Ograničeni podaci u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ukazuju na nepostojanje klinički značajnih promjena u izloženosti niti u ovoj skupini bolesnika. Nije potrebno prilagođavati dozu dasabuvira u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije dasabuvira u dozi od 400 mg s ombitasvirom u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 200 mg i ritonavira u dozi od 100 mg ocijenjena je u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) i teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, srednje vrijednosti AUC-a bile su povišene za 17%, u onih s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega 16% niže dok su u onih s teškim oštećenjem funkcije jetre bile povišene za 325%. Vezanje dasabuvira i M1 metabolita na proteine plazme nije bilo značajno različito u odnosu na kontrolnu skupinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Nije ispitivana farmakokinetika dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dasabuvir nije bio genotoksičan u nizu *in vitro* ili *in vivo* testova, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomskih aberacija na limfocitima iz ljudske periferne krvi te *in vivo* mikronukleusni test na štakorima.

U 6-mjesečnom istraživanju na transgeničnim miševima, dasabuvir nije bio kancerogen ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (2 g/kg/dan), koja je dovela do približno 19 puta veće izloženosti dasabuviru (određene na temelju AUC-a) od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze od 500 mg (250 mg dvaput na dan).

Slično tome, u 2-godišnjem istraživanju na štakorima dasabuvir nije bio kancerogen ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (800 mg/kg/dan), koja je dovela do približno 19 puta veće izloženosti dasabuviru od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene doze od 500 mg.

Dasabuvir nije utjecao na vijabilnost embrija/fetusa niti na plodnost glodavaca i nije bio teratogen u dvije vrste. Nisu prijavljeni štetni učinci na ponašanje, reprodukciju ili razvoj mladunčadi. Najveća ispitivana doza dasabuvira dovela je do izloženosti 16 do 24 puta veće (štakor) odnosno 6 puta veće (kunić) od izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene kliničke doze.

Dasabuvir je bio najzastupljenija komponenta primijećena u mlijeku ženki štakora u laktaciji, ali nije imao učinka na mladunčad koja je sisala. Poluvrijeme eliminacije u mlijeku štakora bilo je nešto kraće nego u plazmi, dok je AUC bio dvostruko veći nego u plazmi. S obzirom da je dasabuvir BCRP supstrat, distribucija u mlijeko se može mijenjati ukoliko je prijenosnik inhibiran ili induciran istodobnom primjenom drugih lijekova. Tvari potekle od dasabuvira u minimalnoj su mjeri prolazile kroz placentu skotnih ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E 460(i))
laktoza hidrat
kopovidon
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551)
magnezijev stearat (E 470b)

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol) (E 1203)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol (3350)
talk (E 553b)
željezov oksid, žuti (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, crni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja od PVC/PE/PCTFE aluminijske folije.

Pakiranje od 56 tableta (višestruko pakiranje koje sadrži 4 unutarnja pakiranja svako s 14 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/983/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
NJEMAČKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahitjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija višestrukog pakiranja koje sadrži 56 (4 pakiranja s 14) filmom obloženih tableta - uključujući plavi okvir

1. NAZIV LIJEKA

Exviera 250 mg filmom obložene tablete
dasabuvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg dasabuvira (u obliku natrijeva hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 56 (4 pakiranja s 14) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

Uzmite jednu tabletu ujutro.

Uzmite jednu tabletu navečer.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/983/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

exviera

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija višestrukog pakiranja s 14 filmom obloženih tableta - bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Exviera 250 mg filmom obložene tablete
dasabuvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg dasabuvira (u obliku natrijeva hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Uzmite jednu tabletu ujutro.

Uzmite jednu tabletu navečer.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/983/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

exviera

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Exviera 250 mg tablete
dasabuvir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Exviera 250 mg filmom obložene tablete dasabuvir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Exviera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Exviera
3. Kako uzimati lijek Exviera
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Exviera
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Exviera i za što se koristi

Exviera sadrži djelatnu tvar dasabuvir. Exviera je antivirusni lijek koji se koristi za liječenje odraslih koji boluju od kroničnog (dugotrajnog) hepatitisa C (infektivna bolest koja zahvaća jetru, a uzrokuje je virus hepatitisa C).

Exviera djeluje tako da sprječava umnožavanje virusa hepatitisa C i infekciju novih stanica čime s vremenom uklanja virus iz krvi.

Exviera tablete ne djeluju ako se uzimaju samostalno. Uvijek se uzimaju s drugim antivirusnim lijekom koji sadrži ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Neki bolesnici možda će uzimati i antivirusni lijek koji se zove ribavirin. Liječnik će Vam reći koje od tih lijekova trebate uzimati s lijekom Exviera.

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge antivirusne lijekove koje uzimate s lijekom Exviera. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Exviera

Nemojte uzimati lijek Exviera:

- ako ste alergični na dasabuvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako osim hepatitisa C imate druge umjerene do teške jetrene tegobe
- ako uzimate neki od lijekova navedenih u tablici u nastavku. Naime, istodobna primjena lijekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s tim lijekovima može izazvati ozbiljne ili po život opasne učinke. Ti lijekovi mogu utjecati na način na koji Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir djeluju, a Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mogu utjecati na način na koji ti drugi lijekovi djeluju.

Lijekovi koje ne smijete uzimati s lijekom Exviera	
Lijek ili djelatna tvar	Namjena lijeka
karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	za liječenje epilepsije
efavirenz, etravirin, nevirapin	za liječenje HIV infekcije
apalutamid, enzalutamid	za rak prostate
lijekovi koji sadrže etinilestradiol, poput većine lijekova za sprječavanje začeća i vaginalni kontracepcijski prstenovi.	za sprječavanje začeća (kontracepcija)
gemfibrozil	za snižavanje razine kolesterola i drugih masnoća u krvi
mitotan	za liječenje nekih tumora nadbubrežnih žlijezda
rifampicin	za liječenje bakterijskih infekcija
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	biljni lijek za liječenje tjeskobe i blage depresije. Ovaj se lijek može nabaviti bez recepta.

Nemojte uzeti lijek Exviera ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete lijek Exviera.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Exviera ako:

- osim hepatitisa C imate druge bolesti jetre;
- imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti.
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Exviera, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijekove protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Exviera.

Recite svom liječniku ako imate sljedeće simptome tijekom uzimanja lijeka Exviera i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira jer oni mogu biti znakovi pogoršanja jetrenih tegoba:

- osjećate mučninu, povraćate ili imate gubitak apetita
- primjetite žutilo kože ili očiju
- mokraća Vam je tamnija nego inače
- smetenost
- primijećeno oticanje u području trbuha

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete lijek Exviera.

Obavijestite svog liječnika ako ste nekad imali depresiju ili psihijatrijsku bolest. Depresija, uključujući misli o samoubojstvu i suicidalno ponašanje, prijavljena je u nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek, posebice u bolesnika koji su ranije imali depresiju ili psihijatrijsku bolest ili u bolesnika koji uz ovaj lijek uzimaju i ribavirin. Vi ili Vaš njegovatelj također trebate odmah obavijestiti liječnika o bilo kakvim promjenama u ponašanju ili raspoloženju i bilo kakvim mislima o samoubojstvu.

Krvne pretrage

Liječnik će napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Exviera kako bi:

- utvrdio koje lijekove morate uzimati s lijekom Exviera i koliko dugo
- potvrdio da je liječenje bilo učinkovito i da u Vašem tijelu nema više virusa hepatitisa C
- provjerio imate li nuspojave na lijek Exviera ili druge antivirusne lijekove koje Vam je liječnik propisao uz lijek Exviera (kao što su „ombitasvir/paritaprevir/ritonavir“ i „ribavirin“).

Djeca i adolescenti

Exviera se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Exviera u djece i adolescenata još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Exviera

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Postoje određeni lijekovi koje **ne smijete** uzimati s lijekom Exviera - pogledajte prethodnu tablicu „Lijekovi koje ne smijete uzimati s lijekom Exviera“.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Exviera ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u sljedećoj tablici. Liječnik će možda morati promijeniti dozu tih lijekova. Recite svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Exviera ako uzimate hormonske kontraceptive. Vidjeti dio o kontraceptivima u nastavku.

Lijekovi o kojima morate obavijestiti svog liječnika prije nego uzmete lijek Exviera	
Lijek ili djelatna tvar	Namjena lijeka
alprazolam, diazepam	za liječenje tjeskobe, paničnih napadaja i tegoba sa spavanjem
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus	za potiskivanje imunosnog sustava
ciklobenzaprin, karisoprodol	za liječenje mišićnih grčeva
dabigatran	za razrjeđivanje krvi
deferasiroks	pomaže u smanjenju razine željeza u krvi
digoksin, amlodipin	za liječenje srčanih tegoba ili visokog krvnog tlaka
furosemid	koristi se kod prekomjernog nakupljanja tekućine u tijelu
hidrokodon	za liječenje boli
imatinib	za liječenje nekih vrsta raka krvi
levotiroksin	za liječenje tegoba štitne žlijezde
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	za liječenje HIV infekcije
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	za liječenje želučanog vrieda i drugih želučanih tegoba
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	za snižavanje razine kolesterola u krvi
s-metfenitoin	za liječenje epilepsije
teriflunomid	za liječenje multiple skleroze
sulfasalazin	za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa
varfarin i drugi slični lijekovi koji se nazivaju antagonisti vitamina K*	za razrjeđivanje krvi

*Vaš liječnik će možda morati povećati učestalost vaših krvnih pretraga kako bi provjerio zgrušavanje Vaše krvi.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete lijek Exviera.

Trudnoća i kontracepcija

Učinci lijeka Exviera u trudnoći nisu poznati. Lijek Exviera se ne smije uzimati u trudnoći niti ga smiju uzimati žene u reproduktivnoj dobi bez da koriste učinkovitu metodu kontracepcije.

- Vi ili Vaš partner morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja. Kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol ne smiju se uzimati u kombinaciji s lijekom Exviera. Upitajte Vašeg liječnika koja je najbolja metoda kontracepcije za Vas.

Potreban je poseban oprez ukoliko se lijek Exviera uzima u kombinaciji s ribavirinom. Ribavirin može uzrokovati teške urođene mane djeteta. Ribavirin ostaje u tijelu dugo nakon prekida liječenja te je stoga potrebna učinkovita kontracepcija tijekom liječenja te neko vrijeme nakon prestanka liječenja.

- Postoji rizik od urođenih mana djeteta kada se ribavirin primjenjuje kod bolesnica koje zatrudne.
- Postoji i rizik od urođenih mana djeteta kada se ribavirin primjenjuje kod bolesnika muškog spola čije partnerice zatrudne.
- Vrlo pažljivo pročitajte dio „Kontracepcija“ u uputi o lijeku ribavirina. Važno je da i muški i ženski partner pročitaju te informacije.
- Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja lijekom Exviera i ribavirinom ili u nekoliko narednih mjeseci nakon prestanka liječenja, odmah se obratite Vašem liječniku.

Dojenje

Ne smijete dojit i tijekom liječenja lijekom Exviera. Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar lijeka Exviera (dasabuvir) u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki bolesnici koji su za liječenje infekcije hepatitisa C uzimali lijek Exviera u kombinaciji s drugim lijekovima osjećali su se jako umorno tijekom liječenja. Ako osjećate umor, nemojte upravljati vozilom niti raditi sa strojevima.

Exviera sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek Exviera

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Exviera tablete ne djeluju ako se uzimaju samostalno. Uvijek se uzimaju s drugim antivirusnim lijekovima kao što je ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Liječnik će Vam možda dati i antivirusni lijek koji se zove ribavirin.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan. Uzmite jednu tabletu ujutro i jednu tabletu navečer.

Kako uzeti lijek

- Tablete uzimajte s hranom. Vrsta hrane nije bitna.
- Tablete progutajte cijele s vodom.

- Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete jer tada mogu imati gorak okus.

Koliko dugo uzimati lijek Exviera

Lijek Exviera uzimat ćete tijekom 8, 12 ili 24 tjedna. Liječnik će Vam reći koliko će dugo liječenje trajati. Nemojte prestati uzimati lijek Exviera, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Vrlo je važno da završite cijeli ciklus liječenja. Tada postoji najveća vjerojatnost da će lijekovi izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

Ako uzmete više lijeka Exviera nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete veću dozu od preporučene, odmah se javite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka kako biste lako mogli opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Exviera

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovoga lijeka. Ako propustite dozu, a preostalo je:

- **više od 6 sati** do sljedeće doze - uzmite propuštenu dozu s hranom što je prije moguće.
- **manje od 6 sati** do sljedeće doze - nemojte uzeti propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite s hranom prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prekinite uzimanje lijeka Exviera i obratite se svom liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć ako se bilo što od navedenog pojavi:

Nuspojave koje se javljaju kada se lijekovi Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uzimaju s ribavirinom ili bez njega:

Nepoznata učestalost: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- Ozbiljne alergijske reakcije, znakovi mogu uključivati:
 - otežano disanje ili gutanje
 - omaglica ili ošamućenost, koje se mogu javiti uslijed niskog krvnog tlaka
 - oticanje lica, usana, jezika ili grla
 - osip ili svrbež kože
- Pogoršanje jetrenih tegoba. Simptomi uključuju:
 - mučninu, povraćanje ili gubitak apetita
 - opažanje žutila kože ili očiju
 - mokraća koja je tamnija nego uobičajeno
 - smetenost
 - opažanje oticanja u području trbuha

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Nuspojave koje se javljaju kada se Exviera uzima s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom:

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- svrbež.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- oticanje slojeva kože koje može zahvatiti bilo koji dio tijela, uključujući lice, jezik ili grlo što može uzrokovati poteškoće u gutanju ili disanju (angioedem).

Nuspojave koje se javljaju kada se lijekovi Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uzimaju s ribavirinom:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- izrazit umor
- mučnina
- svrbež
- tegobe sa spavanjem (nesanica)
- slabost ili nedostatak energije (astenija)
- proljev.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- povraćanje.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- dehidracija.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- oticanje slojeva kože koje može zahvatiti bilo koji dio tijela, uključujući lice, jezik ili grlo što može uzrokovati poteškoće u gutanju ili disanju (angioedem).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Exviera

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Exviera sadrži

- Jedna tableta sadrži 250 mg dasabuvira (u obliku natrijeva hidrata).
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E 460(i)), laktoza hidrat, kopovidon, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid (E 551), magnezijev stearat (E 470b).
 - Film ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol) (E 1203), titanijev dioksid (E 171), makrogol (3350), talk (E 553b), žuti željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172) i crni željezov oksid (E 172).

Kako Exviera izgleda i sadržaj pakiranja

Exviera tablete su bež, ovalne, filmom obložene tablete veličine 14,0 mm x 8,0 mm, s oznakom „AV2“. Exviera tablete zapakirane su u blistere od aluminijske folije koji sadrže 2 tablete. Svaka kutija sadrži 56 tableta (višestruko pakiranje koje sadrži 4 unutarnja pakiranja sa po 14 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 434

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.