

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

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

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Exviera 250 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

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

Ismert hatású segédanyag: 44,94 mg laktóz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

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

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

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

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

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Az Exviera kezelést a krónikus hepatitis C kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és monitoroznia.

#### Adagolás

A daszabuvir ajánlott dózisa 250 mg (egy tabletta) naponta kétszer (reggel és este).

Az Exviera-t tilos monoterápiában alkalmazni. Az Exviera-t más, a HCV kezelésére való gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 5.1 pont). Olvassa el az Exviera-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását.

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

**1. táblázat: A javasolt egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) és az Exviera kezelés időtartama betegcsoportok szerint**

<b>Betegcsoport</b>	<b>Kezelés*</b>	<b>Időtartam</b>
<b>1b genotípus cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal</b>	Exviera + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir	12 hét
<b>1a genotípus cirrhosis nélkül</b>	Exviera + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 hét
<b>1a genotípus kompenzált cirrhosisal</b>	Exviera + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 hét (lásd 5.1 pont)

\*Megjegyzés: Azoknál a betegeknél, akiknek az 1. genotípuson belüli szubgenotípusa nem ismert, vagy kevert 1. genotípusú fertőzése van, az 1a adagolási javaslatot kell alkalmazni.

*Kimaradt adag*

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

Speciális betegcsoportok

*HIV-1 társfertőzés*

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

*Májtranszplantált betegek*

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

*Idősek*

Az Exviera dózismódosítása nem indokolt idős betegeknél (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás*

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

*Májkárosodás*

Nincs szükség az Exviera dózismódosítására enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A stádium). Az Exviera nem ajánlott közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B stádium) szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az Exviera-t súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szabad alkalmazni (Child-Pugh C stádium) (lásd 5.2 pont).

## Gyermekek

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

### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

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

Enziminduktorok:

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

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

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

Az Exviera-t ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval kell alkalmazni. Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir ellenjavallatait olvassa el az alkalmazási előírásban.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános

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

#### A dekompenzált májműködés és májelégtelenség kockázata cirrhosisban szenvedő betegeknél

A forgalomba hozatalt követően dekompenzált májműködést és májelégtelenséget, beleértve a májtranszplantációt vagy fatális kimenetelt is jelentettek olyan betegeknél, akiket Exviera-val kezeltek ombitaszvirral/paritaprevirrel/ritonavirrel kombinációban, ribavirinnel együtt vagy anélkül. A legtöbb beteg, akinél ezek az események súlyos kimenetelűek voltak, már a terápia megkezdése előtt igazoltan

előrehaladott vagy dekompenzált májcirrhosisban szenvedett. Bár az okozati összefüggést nehéz megállapítani a fennálló súlyos májbetegség miatt, a lehetséges kockázat nem zárható ki.

Az Exviera nem ajánlott a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh B stádium). Az Exviera-t nem szabad súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek alkalmazni (Child-Pugh C stádium) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknek, akik májcirrhosisban szenvednek:

- monitorozni kell a dekompenzált májműködés okozta klinikai panaszokat és tüneteket (pl. ascites, hepaticus enkefalopátia, varix vérzés).
- A kezelés előtt, a kezelés megkezdésének első 4 hetében, a továbbiakban pedig ahogy az klinikailag indikált, el kell végezni a májfunkciós laboratóriumi vizsgálatokat (beleértve a direkt bilirubinszintet is).
- Azoknál a betegeknek, akiknél igazolódik a dekompenzált májműködés, fel kell függeszteni a kezelést.

### ALT-szint emelkedés

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

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

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

Annak ellenére, hogy a daszabuvir és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléshez kapcsolódó ALT-szint emelkedések tünetmentesek voltak, a betegeket utasítani kell arra, hogy figyeljék a májgyulladás korai figyelmeztető jeleit, mint a fáradtság, gyengeség, étvágytalanság, hányinger és hányás vagy későbbi jeleit, mint a sárgaság és az agyagszínű széklet, és hogy a tünetek előfordulásakor haladéktalanul forduljanak orvoshoz. A májenzimek rutinszerű ellenőrzése nem szükséges azoknál a betegeknek, akik nem szenvednek májcirrhosisban (a cirrhotikus betegekkel kapcsolatos információkat lásd feljebb). A kezelés korai megszakítása gyógyszerrezisztenciához vezethet, azonban a jövőbeni terápiára gyakorolt hatásai nem ismertek.

### Terhesség és egyidejű alkalmazás ribavirinnel

Lásd még a 4.6 pontot.

Rendkívüli óvatosság szükséges annak érdekében, hogy a női betegek, illetve a férfi betegek női partnerei elkerüljék a terhességet, ha az Exviera-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák. További információért lásd a 4.6 pontot és a ribavirin alkalmazási előírását.

### Genotípus specifikus aktivitás

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

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

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

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

### Ismételt kezelés

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

### Alkalmazás sztatinokkal

#### *Rozuvasztatin*

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

#### *Pitavasztatin és fluvasztatin*

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

### HIV társfertőzésben szenvedő betegek kezelése

Az Exviera alkalmazása a paritaprevir/ombitaszvir/ritonavir kombinációjával javasolt, és a ritonavir PI rezisztenciát válthat ki olyan HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik nem részesülnek jelenleg antiretrovirális terápiában. Az Exviera nem alkalmazható olyan, HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik nem kapnak szuppresszív antiretrovirális terápiát.

HIV társfertőzés esetén a gyógyszerkölcsönhatásokat gondosan számításba kell venni (a részleteket lásd a 4.5 pontban, 2. táblázatban).

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

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

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

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

A rilpivirin expozíciója jelentősen megnőtt (3-szorosra), amikor rilpivirint daszabuvir + ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel kombinálva adtak, a QT-intervallum lehetséges következményes prolongációjával. Ha egy HIV proteáz inhibitor adnak hozzá (atazanavir, darunavir), a rilpivirin expozíciója még tovább nőhet, és ezért nem javasolt. A rilpivirint óvatosan kell alkalmazni, ismételt EKG-monitorozás mellett.

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

### Hepatitis B vírus reaktiválódás

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

### Gyermekek

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

### Laktóz

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

### Farmakodinámiás interakciók

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

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

### Farmakokinetikai interakciók

*Az Exviera egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt lehetséges hatása*

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

#### *A CYP3A által metabolizált gyógyszerek*

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

#### *Az OATP-család által szállított gyógyszerek*

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

#### *A BCRP által szállított gyógyszerek*

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

#### *A bélben a P-gp által szállított gyógyszerek*

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

#### *A glükuronidáció útján metabolizálódó gyógyszerek*

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

#### *A CYP2C19 által metabolizált gyógyszerek*

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

#### *A CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek*

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

#### *A CYP2D6 vagy CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek*

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

#### *Transzport proteinekén keresztül renálisan kiválasztott gyógyszerek*

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



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

#### Más gyógyszerek potenciális hatása a daszabuvir farmakokinetikájára

##### *A CYP2C8-at gátló gyógyszerek*

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

##### *Enziminduktorok*

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

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

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

#### K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

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

#### Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatok

Az Exviera és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir gyógyszerkölsönhatás profilját az egyidejűleg leggyakrabban alkalmazott számos gyógyszerrel karakterizálták (lásd 2. táblázat).

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

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

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

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

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

**2. táblázat: Az Exviera és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, illetve egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatás**

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

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>						
warfarin 5 mg egyszeri dózis és egyéb K-vitamin antagonista	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Nem várható változás a warfarin farmakokinetikájában, de javasolt az INR (international normalised ratio) szoros monitorozása minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezelés során előforduló májfunkciós változások miatt van szükség.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ daszabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitaszvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
dabigatrán- etexilát  Mechanizmus: a bélben található P-gp gátlása paritaprevir és ritonavir által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↑ dabigatrán-etexilát				Az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir emelheti a dabigatrán-etexilát plazmakoncentrációját. Óvatosan alkalmazza.
<b>ANTIKNVULZÍV SZEREK</b>						
karbamazepin  200 mg naponta egyszer, majd 200 mg naponta kétszer Mechanizmus: CYP3A4 indukció karbamazepin révén.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓ karbamazepin 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ daszabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
		↓ ombitaszvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
fenobarbitál  Mechanizmus: CYP3A4 indukció fenobarbitál révén.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
fenitoin  Mechanizmus: CYP3A4 indukció fenitoin révén.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
s-mefenitoin  Mechanizmus: CYP2C9 indukció ritonavir révén.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↓ s-mefenitoin				Klinikai monitorozás és esetleg az s-mefenitoin dózismódosítása szükséges.

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>						
eszitaloprá m 10 mg egyszeri dózis	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ eszitaloprá m	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Nincs szükség az eszitaloprá m dózismódosítására.
		↑ S- deszmetil- citaloprá m	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ daszabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitaszvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
duloxetin 60 mg egyszeri dózis	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Nincs szükség a duloxetin dózismódosítására.
		↔ daszabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↔ ombitaszvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
<b>ANTIFUNGÁLIS SZEREK</b>						
ketokonazol 400 mg naponta egyszer  Mechanizmus: CYP3A4/P-gp gátlás ketokonazol és daszabuvir / paritaprevir / ritonavir révén.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ keto- konazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Az együttadás ellenjavallt (lásd az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir alkalmazási előírását).
		↑ daszabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ ombitaszvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
<b>ANTIHYPERLIPIDÉMIÁS SZEREK</b>						
gemfibrozil 600 mg naponta kétszer  Mechanizmus: a daszabuvir- expozíció fokozódása a CYP2C8 gátlása eredményeként, és a paritaprevir- expozíció fokozódása valószínűleg a gemfibrozil okozta OATP1B1 gátlása miatt	Exviera + paritaprevir / ritonavir	↑ daszabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
<b>ANTIMIKROBIÁLIS SZEREK</b>						
rifampicin  Mechanizmus: CYP3A4/CYP2 C8 indukciója rifampicin által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>BIGUANID TÍPUSÚ ORÁLIS ANTIHYPERGLICAEMIÁS SZEREK</b>						
metformin  500 mg egyszeri dózis	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nincs szükség a metformin dózis módosítására Exviera + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
		↔ daszabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitaszvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
<b>KALCIUMCSATORNA BLOKKOLÓK</b>						
amlodipin  5 mg egyszeri dózis  Mechanizmus: CYP3A4 gátlása ritonavir által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Az amlodipin adagjának 50%-os csökkentése és a klinikai hatások monitorozása szükséges a betegeknel.
		↔ daszabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ ombitaszvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
<b>FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>						
etinil- ösztadiol/ norgesztimát  0,035/0,25 mg naponta egyszer  Mechanizmus: valószínűleg a paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir UGT- gátlásának eredménye.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ etinil- ösztadiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Az etinilösztadiol- tartalmú <i>per os</i> fogamzásgátlók alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
		Norgesztimát metabolitok:				
		↑ norgesztrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor- elgesztromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ daszabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ ombitaszvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
noretindron (csak progesztint tartalmazó tablettá) 0,35 mg naponta egyszer	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ nor- ethindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nincs szükség a noretindron, illetve az az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↔ daszabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitaszvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
<b>DIURETIKUMOK</b>						
furoszemid  20 mg egyszeri dózis	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ furoszemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	A klinikai hatások monitorozása a betegeknel; a furoszemid dózisának legfeljebb 50%-os csökkentésére
		↔ daszabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔	1,14	1,07	1,12	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
Mechanizmus: valószínűleg az UGT1A1 paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir révén megvalósuló gátlásának eredménye.		ombitaszvir	(1,03-1,26)	(1,01-1,12)	(1,08-1,16)	szükség lehet.
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
<b>HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK</b>						
szofoszbuvir  400 mg naponta egyszer  Mechanizmus: BCRP és P-gp gátlás a paritaprevir, ritonavir és daszabuvir révén	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ szofoszbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Nincs szükség a szofoszbuvir dózismódosítására Exviera + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ daszabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitaszvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>						
lyukaslevelű orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mechanizmus: CYP3A4 indukció a közöséges orbáncfű által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: PROTEÁZ INHIBITOROK</b>						
A HIV társfertőzésben szenvedő betegekkel kapcsolatos általános megjegyzéseket, beleértve a különböző alkalmazható antiretrovirális kezelések leírását, lásd a 4.4 pontban (HIV társfertőzésben szenvedő betegek kezelése) és az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir alkalmazási előírásában.						
atazanavir  300 mg naponta egyszer (egyszerre beadva)  Mechanizmus: A paritaprevir expozíciójának fokozódása az OATP-k atazanavir általi gátlásának eredménye lehet.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Az atazanavir ajánlott adagja 300 mg, ritonavir nélkül, Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombinációval. Az atazanavirt ugyanakkor kell beadni, mint az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombinációt. Az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció ritonavir tartalma serkenti az atazanavir farmakokinetikáját. Nincs szükség az Exviera
		↔ daszabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitaszvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
atazanavir/ ritonavir  300/100 mg naponta egyszer  (esti alkalmazás)  Mechanizmus: A paritaprevir- expozíció fokozódása az OATP1B1/B3 és CYP3A atazanavir általi gátlásának és a CYP3A a ritonavir további dózisa által gátlásának eredménye lehet.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	+ ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására. Az atazanavir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációja növeli a bilirubinszintet, különösen akkor, ha ribavirin is részét képezi a hepatitis C kezelésnek, lásd a 4.4 és 4.8 pontot.
		↔ daszabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitaszvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,9 8)	
darunavir  800 mg naponta egyszer (egyszerre beadva)  Mechanizmus: Ismeretlen	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	A darunavir javasolt adagja 800 mg naponta egyszer, ritonavir nélkül, az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval egyszerre beadva (az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció ritonavir tartalma serkenti a darunavir farmakokinetikáját). Ez a kezelési séma akkor alkalmazható, ha nem áll fenn túlzott PI rezisztencia (vagyis nincsenek darunavirhez kötődő rezisztenciával társuló mutációk), lásd még a 4.4 pontot. A darunavir ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval együtt alkalmazva nem javasolt a túlzott PI rezisztenciával rendelkező betegeknél.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↔ daszabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitaszvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
darunavir/ ritonavir  600/100 mg naponta kétszer  Mechanizmus: Ismeretlen	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	A darunavir javasolt adagja 800 mg naponta egyszer, ritonavir nélkül, az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval egyszerre beadva (az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció ritonavir tartalma serkenti a darunavir farmakokinetikáját). Ez a kezelési séma akkor alkalmazható, ha nem áll fenn túlzott PI rezisztencia (vagyis nincsenek darunavirhez kötődő rezisztenciával társuló mutációk), lásd még a 4.4 pontot. A darunavir ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval együtt alkalmazva nem javasolt a túlzott PI rezisztenciával rendelkező betegeknél.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↓ daszabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitaszvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
darunavir/ ritonavir  800/100 mg naponta egyszer  (esti alkalmazás)  Mechanizmus: Ismeretlen	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	A darunavir javasolt adagja 800 mg naponta egyszer, ritonavir nélkül, az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval egyszerre beadva (az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kombináció ritonavir tartalma serkenti a darunavir farmakokinetikáját). Ez a kezelési séma akkor alkalmazható, ha nem áll fenn túlzott PI rezisztencia (vagyis nincsenek darunavirhez kötődő rezisztenciával társuló mutációk), lásd még a 4.4 pontot. A darunavir ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir + daszabuvir kombinációval együtt alkalmazva nem javasolt a túlzott PI rezisztenciával rendelkező betegeknél.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↓ daszabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitaszvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
lopinavir / ritonavir  400/100 mg naponta kétszer <sup>1</sup>  Mechanizmus: A paritaprevir expozíciójának növekedése a CYP3A/efflux transzporterek lopinavir és magasabb dózisú ritonavir által gátlásának eredménye lehet.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	A lopinavir/ritonavir napi kétszeri 400/100 mg-os dózisa vagy napi egyszeri 800/200 mg-os dózisa ellenjavallt a daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir mellett a paritaprevir expozíció emelkedése miatt (lásd az ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir alkalmazási előírását).
		↔ daszabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↓ ombitaszvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
<b>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NEM NUKLEOZID REVERZ TRANZKRIPTÁZ INHIBITOROK</b>						
rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg naponta egyszer, reggel, étkezés közben <sup>2</sup>  Mechanizmus: a CYP3A gátlása a ritonavir által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Az Exviera és a ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir napi egyszeri együttes alkalmazása rilpivirinnel csak olyan betegek esetében jöhet szóba, akiknél nem áll fenn ismert QT-prolongáció, és nem kapnak más olyan gyógyszert, amely QT-prolongációt okozhat. Ha a kombinációt alkalmazzák, ismételt EKG-monitorozás szükséges, lásd 4.4 pont.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
		↔ daszabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitaszvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
efavirenz / emtricitabin / tenofovir dizoproxil  fumarát 600 / 300 / 200 mg naponta egyszer  Mechanizmus: lehetséges enzimindukció efavirenz révén.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Az efavirenz (enziminduktor) alapú kezelési rend együttes alkalmazása paritaprevir/ritonavir + daszabuvir kezeléssel az ALT szintek emelkedését, és ezért a vizsgálat korai megszakítását eredményezte.	Az efavirenzzel történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			



Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
nevirapin etravirin	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ SZÁL TRANSZFER INHIBITOR</b>						
dolutegravir  50 mg naponta egyszer  Mechanizmus: valószínűleg UGT1A1 gátlás a paritaprevir, daszabuvir és ombitaszvir által és CYP3A4 gátlás ritonavir által	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nincs szükség a dolutegravir dózis módosítására Exviera + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
↔ daszabuvir		1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)		
↔ ombitaszvir		0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)		
↔ paritaprevir		0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)		
raltegravir  400 mg naponta kétszer  Mechanizmus: az UGT1A1 gátlása paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nincs szükség a raltegravir, illetve az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
Az együttes alkalmazás idején nem figyeltek meg klinikailag releváns változásokat a daszabuvir, a paritaprevir és az ombitaszvir-expozíciókban (múltbeli adatokkal történő összehasonlítás alapján).						
<b>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NUKLEOZID INHIBITOROK</b>						
abakavir/ lamivudin  600 mg/300 mg naponta egyszer	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nincs szükség az abakavir vagy a lamivudin dózis módosítására Exviera + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
↓ lamivudin		0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)		
↔ daszabuvir		0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)		
↔ ombitaszvir		0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)		
↔ paritaprevir		0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)		
emtricitabin/ tenofovir  200 mg naponta egyszer / 300 mg naponta egyszer	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ em- tricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nincs szükség az emtricitabin/tenofovir, illetve az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
↔ tenofovir		1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)		
↔ daszabuvir		0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)		
↔ ombitaszvir		0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)		
↓ paritaprevir		0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)		

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
<b>HMG CoA REDUKTÁZ INHIBITOR</b>						
rozuvasztatin  5 mg naponta egyszer  Mechanizmus: Az OATP paritaprevir által gátlása és a BCRP paritaprevir, ritonavir és daszabuvir által gátlása.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ rozuvasztati n	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	A rozuvasztatin maximális napi adagja 5 mg (lásd 4.4 pont).  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
↔ daszabuvir		1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
↔ ombitaszvir		0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
↑ paritaprevir		1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		
pravasztatin  10 mg naponta egyszer  Mechanizmus: Az OATP paritaprevir és ritonavir általi gátlása.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ pravasztatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Csökkentse a pravasztatin adagját 50%-kal.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
↔ daszabuvir		1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)		
↔ ombitaszvir		0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)		
↔ paritaprevir		0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)		
fluvasztatin  Mechanizmus: az OATP1B/BCR P paritaprevir által gátlása  pitavasztatin Mechanizmus: az OATP1B paritaprevir által gátlása	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↑ fluvasztatin ↑ pitavasztatin ↔ daszabuvir ↔ ombitaszvir ↔ paritaprevir				A fluvasztatinnal és pitavasztatinnal történő egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont). A kezelés időtartamára javasolt felfüggeszteni a fluvasztatin és pitavasztatin szedését. Ha a kezelési időszakban sztatinkezelésre van szükség, át lehet váltani csökkentett adagolású pravasztatin vagy rozuvasztatin kezelésre.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
<b>IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK</b>						
ciklosporin  30 mg naponta egyszeri dózis <sup>3</sup>  Mechanizmus: A ciklosporinra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye lehet, az ABT- 450 fokozott	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,0 9)	Az Exviera és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezeléssel történő együttes alkalmazás kezdetén a napi egyszeri alkalmazású ciklosporin napi összadagjának ötödét adja ombitaszvir/ paritaprevir /ritonavir jelenlétében. Monitorozni kell a ciklosporinszinteket és szükség szerint
↓ daszabuvir		0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)		
↔ ombitaszvir		0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)		
↑ paritaprevir		1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)		

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
expozíciója pedig az OATP/BCRP/P -gp ciklosporin által gátlásának eredménye.						módosítani kell az adagot és/vagy adagolási gyakoriságot.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
takrolimusz  2 mg egyszeri dózis <sup>4</sup>  Mechanizmus: A takrolimuszra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye lehet.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ takrolimusz	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	A daszabuvir és ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir kezeléssel történő együttes alkalmazás kezdetén 0,5 mg takrolimuszt adjon hetente egyszer. Monitorozza a takrolimusz szinteket és szükség szerint módosítsa a dózist és/vagy adagolási gyakoriságot.  Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↔ daszabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitaszvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
<b>VASKELÁTOROK</b>						
deferazirox	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↑ daszabuvir				A deferazirox megemelheti a daszabuvir expozícióját, és óvatosan kell alkalmazni.
<b>SCLERÓSIS MULTIPLEX KEZELÉSÉRE ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK</b>						
teriflunomid	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan:  ↑ daszabuvir				A teriflunomid megemelheti a daszabuvir expozícióját és óvatosan kell alkalmazni.
<b>OPIOIDOK</b>						
metadon  20–120 mg naponta egyszer <sup>5</sup>	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ R- Metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nincs szükség a metadon, illetve az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↔ S- Metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitaszvir/paritaprevir és daszabuvir (a vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján)				
buprenorfin/ naloxon  4–24 mg/ 1-6 mg naponta egyszer <sup>5</sup>  Mechanizmus: a CYP3A4 ritonavir általi gátlása és az UGT paritaprevir,	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ bu- prenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nincs szükség a buprenorfin/naloxon, illetve az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↑ norbu- prenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitaszvir/paritaprevir és daszabuvir (a vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján)				

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
ombitaszvir és daszabuvir által gátlása.						
<b>IZOMLAZÍTÓK</b>						
karizoprodol 250 mg egyszeri adag  Mechanizmus: CYP2C19 indukció ritonavir által	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ karizoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nincs szükség a karizoprodol dózismódosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
↔ daszabuvir		0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)		
↔ ombitaszvir		0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)		
↔ paritaprevir		0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)		
ciklobenzaprin 5 mg egyszeri adag  Mechanizmus: expozíció csökken valószínűleg a ritonavir CYP1A2 indukciója által	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ ciklobenza- prin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Nincs szükség a ciklobenzaprin dózismódosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
↔ daszabuvir		0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)		
↔ ombitaszvir		0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)		
↔ paritaprevir		1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)		
<b>KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</b>						
paracetamol (fix dózisú hidrokodon/ paracetamol kombinációként adva)  300 mg egyszeri adag	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Nincs szükség a paracetamol dózismódosítására Exviera + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
↔ daszabuvir		1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)		
↔ ombitaszvir		1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)		
↔ paritaprevir		1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)		
hidrokodon (fix dózisú hidrokodon/ paracetamol kombinációként adva)  5 mg egyszeri adag  Mechanizmus: CYP3A4 gátlás a ritonavir által	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ hidrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	A hidrokodon adagjának 50%-kal való csökkentése és/vagy klinikai monitorozás megfontolandó Exviera + ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir kombinációval való együttadás esetén.
A daszabuvir, ombitaszvir, paritaprevir esetében a változások a paracetamolnál fent bemutatottal azonosak.						
<b>PROTONPUMPA INHIBITOROK</b>						
omeprazol  40 mg naponta egyszer  Mechanizmus: CYP2C19 indukció ritonavir által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Alkalmazzon nagyobb omeprazol adagokat, ha klinikailag javasolható. Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózismódosítására.
↔ daszabuvir		1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)		
↔ ombitaszvir		1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)		
↔ paritaprevir		1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)		

Gyógyszer / Kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinikai megjegyzések
ezoneprazol lanzoprazol  Mechanizmus: CYP2C19 indukció ritonavir által.	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ezoneprazol, lanzoprazol				Alkalmazzon nagyobb ezoneprazol/ lanzoprazol adagokat, ha klinikailag javasolható.
<b>SZEDATÍVUMOK / ALTATÓSZEREK</b>						
zolpidem  5 mg egyszeri dózis	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Nincs szükség a zolpidem dózis módosítására.
		↔ daszabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitaszvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
diazepám  2 mg egyszeri adag  Mechanizmus: CYP2C19 ritonavir általi indukciója	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↓ diazepám	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Nincs szükség a diazepám dózis módosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
		↓ nordiaze- pám	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ daszabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitaszvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
alprazolám  5 mg egyszeri dózis  Mechanizmus: a CYP3A4 ritonavir általi gátlása	Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	A betegek klinikai monitorozása ajánlott. A klinikai válasz alapján mérlegelhető az alprazolám adagjának csökkentése.
		↔ daszabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitaszvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	Nincs szükség az Exviera + ombitaszvir / paritaprevir / ritonavir dózis módosítására.
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

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

## Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők /fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

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

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

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

## Terhesség

Az Exviera terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Óvintézkedésként ajánlott az Exviera kezelés elkerülése terhesség idején.

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

## Szoptatás

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

## Termékenység

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

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

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fáradtságot jelentettek az Exviera és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, valamint a ribavirin kombinációs kezeléssel összefüggésben (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági összefoglaló alapját II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített adatai adják, összesen 2600 olyan betegről, akik az Exviera-t és a ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációt ribavirinnel vagy a nélkül kapták.

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

Azoknál a betegeknél, akik Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésben részesültek ribavirin nélkül, a tipikusan ribavirinhez társult mellékhatások (pl. émelygés, insomnia, anaemia) kevésbé gyakoriak voltak, és egyetlen beteg sem (0/588) hagyta abba véglegesen a kezelést mellékhatások miatt.

Az Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir biztonságossági profilja hasonló volt a nem cirrhotikus és a kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, kivéve a tranziens hyperbilirubinaemia arányának emelkedését, amikor a ribavirin is a kezelési séma része volt.

## Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat olyan mellékhatásokat tartalmaz, ahol az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel kombinációban – ribavirinnel együtt vagy anélkül – alkalmazott daszabuvir és a nemkívánatos esemény közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerűen lehetségesnek tűnik. A 3. táblázatban ismertetett mellékhatások többsége 1-es súlyossági fokozatú volt az Exviera- és ombitaszvir-/paritaprevir-/ritonavir- tartalmú kezelés esetében.

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

### **3. táblázat: Az Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, illetve az Exviera, ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és ribavirin kombinációk alkalmazásával összefüggő mellékhatások**

Gyakoriság	Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2044	Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Gyakori	anaemia	
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		
Nagyon gyakori	álmatlanság	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	émelygés	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Nagyon gyakori	viszketés	
Gyakori		viszketés
Ritka	angiooedema	angiooedema
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén kialakuló reakciók</i>		
Nagyon gyakori	asthenia fáradtság	

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

### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

#### *Laboratóriumi rendellenességek*

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



#### 4. táblázat: A kezelés hatására kialakuló kiválasztott laboratóriumi rendellenességek

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

#### Szérum ALT-szint emelkedése

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

#### A szérum bilirubinszint emelkedése

A szérum bilirubin (főként indirekt) tranziens emelkedését figyelték meg Exviera-t és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációt ribavirinnel együtt szedő betegeknél, mely összefüggött az OATP1B1/1B3 bilirubintranzporterek paritaprevir általi gátlásával és a ribavirin által indukált hemolízissel. A bilirubin emelkedése a kezelés megkezdése után fordult elő, maximumát a vizsgálat 1. hetében érte el, majd általában a folytatólagos kezelés során rendeződött. A bilirubin emelkedései nem álltak összefüggésben aminoszintézis emelkedésekkel. Az indirekt bilirubin emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt a ribavirint nem kapó betegek körében.

### Májtranszplantált betegek

A (saját immunszuppresszáns gyógyszereik mellett) Exviera-t és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést és ribavirint alkalmazó HCV-fertőzött transzplantált betegeknél megfigyelt összesített biztonságossági profil hasonló volt a III. fázisú vizsgálatok során

Exvierával + ombitaszvirral/paritaprevirrel/ritonavirral kezelt betegeknél tapasztalható, azonban néhány esemény előfordulási gyakorisága nőtt. 10 betegnél (29,4%) fordult elő legalább egy alkalommal 10 g/dl-nél kisebb hemoglobinszint a vizsgálat megkezdése után. 34 betegből 10-nél (29,4%) volt szükség a hemoglobinszint csökkenése miatt a ribavirin dózis módosítására, és 2,9%-nál (1/34) kellett megszakítani a ribavirin alkalmazását. A ribavirin dózis módosítása nem volt befolyással a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) arányokra. 5 betegnél volt szükség eritropoetin alkalmazására, ezen betegek közül az összes esetben a ribavirin kezdő adagja napi 1000-1200 mg volt. Egyetlen beteg sem részesült vérátömlesztésben.

### HIV/HCV társfertőzött betegek

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

### A forgalomba hozatalt követő mellékhatások

*Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:* Megfigyeltek dekompenzált májműködést, májelégtelenséget az ombitaszvirral/paritaprevirrel/ritonavirral vagy anélkül alkalmazott, illetve a ribavirinnel vagy anélkül alkalmazott Exviera-kezelés alatt (lásd 4.4 pont). Ezeknek az eseményeknek az előfordulási gyakorisága nem ismert.

### Gyermekek

Az Exviera biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Feltételezett mellékhatások jelentése

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

## **4.9 Túlادagolás**

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antivirális szerek, direkt hatású antivirális szerek, ATC-kód: J05AX16

## Hatásmechanizmus

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

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

## Aktivitás sejtenyészetben biokémiai vizsgálatokban

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

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

## Rezisztencia

### *Sejtenyészetben*

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

Az 1a genotípusban a HCV NS5B-ben a C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R és Y561H szubsztitúciói csökkentették a daszabuvirral szembeni érzékenységet. Az 1a genotípusú replikonban a daszabuvir aktivitását sorrendben 21-32-szeresen csökkentették az M414T, S556G vagy Y561H szubsztitúciói; 152–261-szeresen az A553T, G554S vagy S556R szubsztitúciók; és 1472- és 975-szörösen a C316Y és Y448H szubsztitúciók. A G558R és a D559G/N a kezelés hatására megjelenő szubsztitúciók, de a daszabuvir aktivitása ezen variánsokkal szemben a gyenge replikációs aktivitás miatt nem volt értékelhető. Az 1b genotípusban a C316N, C316Y, M414T, Y448H és S556G szubsztitúciók a HCV NS5B-ben csökkentették a daszabuvirral szembeni szuszeptibilitást. A daszabuvir aktivitását az 1b genotípusú replikonban ötszörösen csökkentette a C316N szubsztitúció és 11-szeresen csökkentette a S556G szubsztitúció; 46-szorosan az M414T vagy Y448H szubsztitúció; és 1569-szeresen csökkentette a C316Y szubsztitúció. A daszabuvir megtartotta teljes aktivitását az S282T szubsztitúciót a nukleozid kötőhelyen tartalmazó replikonokkal szemben, az M423T szubsztitúciót az alsó helyen tartalmazó replikonokkal szemben, és a P495A/S, P496S vagy V499A szubsztitúciót a felső helyen tartalmazó replikonokkal szemben.

### *A kiindulási HCV szubsztitúciók/polimorfizmus hatása a kezelési válaszra*

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

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

### Klinikai vizsgálatok

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

### 5. táblázat: Kezelés hatására kialakuló aminosav szubsztitúciók az Exviera-t és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir/ribavirin kezeléssel együtt vagy a nélkül kapóknál, a IIb vagy III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített elemzés alapján (N = 2510)

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

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

Megjegyzés: Az alábbi variánsokat kiválasztották sejttenyésztésből, de nem kezelés hatására jelentek meg: NS3 variáns A156T 1a genotípusban, valamint R155Q és D168H 1b genotípusban; NS5A variáns Y93C/H

1a genotípusban, és L31F/V vagy Y93H L28M, L31F/V vagy P58S szubsztitúciókkal kombinációban 1b genotípusban; továbbá NS5B variáns Y448H 1a genotípusban, és M414T és Y448H 1b genotípusban.

### Rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók tartós fennállása

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

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

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

### Keresztrezisztencia

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

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A ribavirinnel együtt vagy anélkül és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel kombinációban alkalmazott Exviera hatásosságát és biztonságosságát értékelték 7. III. fázisú klinikai vizsgálatban, köztük két olyanban, melyben kizárólag kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeket vontak be (Child-Pugh A stádium), több mint 2360 olyan betegnél, akik 1-es genotípusú krónikus hepatitis C fertőzésben szenvednek a 6. táblázatban bemutatott módon.

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

Vizsgálat	Kezelt betegek száma	HCV genotípus (GT)	A vizsgálati tervezés összefoglalása
<b>Korábban nem kezelt<sup>4</sup>, cirrhosis nincs</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	'A' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport Placebo
PEARL III	419	GT1b	'A' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	'A' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, cirrhosis nincs</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	'A' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport Placebo
PEARL II (nyílt elrendezés)	179	GT1b	'A' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV 'B' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Korábban nem kezelt és korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt kompenzált cirrhosisban szenvedő</b>			
TURQUOISE II (nyílt elrendezés)	380	GT1	'A' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 hét) 'B' kezelési csoport Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 hét)
TURQUOISE III (nyílt elrendezés)	60	GT1b	Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (12 hét)

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

A HCV gyógyulási arányának megállapításához a III. fázisú vizsgálatokban az elsődleges végpont a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) volt, melynek definíciója a mennyiségileg nem kifejezhető vagy kimutathatatlan HCV RNS 12 héttel a kezelés vége után (SVR12). A kezelés időtartama minden vizsgálatban rögzített volt, és ezt nem a beteg HCV RNS szintje irányította (nincs válasz által irányított algoritmus). A klinikai vizsgálatok során a plazma HCV RNS értékeit a High Pure System számára kifejlesztett COBAS TaqMan HCV teszt (2.0 verzió) segítségével mérték meg. A mérés mennyiségi meghatározásának alsó határértéke (lower limit of quantification, LLOQ) 25 NE/ml volt.

*Klinikai vizsgálatok korábban nem kezelt felnőtteknél*

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

A SAPPHIRE-I randomizált, globális, multicentrikus, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, melyet 631, korábban nem kezelt, 1-es genotípusú, krónikus hepatitis C vírussal fertőzött olyan felnőttel folytattak, akinél cirrhosis nem alakult ki. Exviera-t és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést alkalmaztak 12 héten át ribavirinnel kombinációban. A placebo karra randomizált betegek

placebót kaptak 12 héten át, majd ezután nyílt elrendezésben Exviera-t és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést kaptak ribavirinnel kombinációban 12 héten át.

A kezelt betegek (N = 631) medián életkora 52 év (tartomány: 18–70) volt; 54,5% volt férfi; 5,4% volt fekete bőrű; 16,2% testtömegindexe meghaladta a 30 kg/m<sup>2</sup> értéket; 15,2% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 69,3% IL28B nem-CC genotípus volt; 79,1% kiindulási HCV RNS szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 15,4%-nak volt portális fibrosisa (F2) és 8,7%-nak bridging fibrosisa (F3); 67,7% volt 1a genotípusú HCV fertőzött; 32,3% volt 1b genotípusú HCV fertőzött.

A 7. táblázat az SVR12 rátákat mutatja azoknál az 1-es genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt betegeknél, akik az Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésben ribavirinnel kombinációban részesültek 12 héten át a SAPPHERE-I vizsgálatban.

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

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

a. Igazolt  $\geq 25$  NE/ml HCV szint kezelés során mért  $< 25$  NE/ml HCV RNS érték után, igazolt 1 log<sub>10</sub> NE/ml emelkedés a HCV RNS szint mélypontjához képest, vagy a HCV RNS perzisztensen  $\geq 25$  NE/ml legalább 6 hét kezelés mellett.

b. Az egyéb kategóriába tartozik a kezelés korai abbahagyása nem virológiai sikertelenség miatt és hiányzó HCV RNS érték az SVR12 időablakban.

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

### PEARL-III – 1b genotípus, korábban nem kezelt

A PEARL-III randomizált, globális multicentrikus, kettősvak, kontrollós vizsgálat volt, melyet 419, olyan korábban nem kezelt, 1b genotípusú krónikus hepatitis C vírusfertőzött felnőttel folytattak, akiknél cirrhosis nem alakult ki. A betegeket 1:1 arányban randomizálták Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésre ribavirinnel vagy a nélkül 12 hét kezelés időtartamra.

A kezelt betegek (N = 419) medián életkora 50 év (tartomány: 19–70) volt; 45,8% volt férfi; 4,8% volt fekete bőrű; 16,5% testtömegindexe meghaladta a 30 kg/m<sup>2</sup> értéket; 9,3% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 79% IL28B nem-CC genotípus volt; 73,3% kiindulási HCV RNS szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 20,3%-nak volt portális fibrosisa (F2) és 10,0%-nak bridging fibrózisa (F3).

A 8. táblázat az SVR12 rátákat mutatja azoknál az 1b genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt betegeknél, akik az Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésben ribavirinnel kombinációban vagy a nélkül részesültek 12 héten át a PEARL III vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a ribavirin alkalmazása nélkül folytatott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés mellett hasonló SVR12 rátákat (100%) értek el, mint a ribavirinnel együtt folytatott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés (99,5%) mellett.

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

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

PEARL-IV– 1a genotípus, korábban nem kezelt

A PEARL-IV randomizált, globális multicentrikus, kettősvak, kontrollált vizsgálat volt, melyet 305, olyan korábban nem kezelt, 1a genotípusú krónikus hepatitis C vírusfertőzött felnőttél folytattak, akiknél cirrhosis nem alakult ki. A betegeket 1:2 arányban randomizálták Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésre ribavirinnel vagy a nélkül 12 hét kezelési időtartamra.

A kezelt betegek (N = 305) medián életkora 54 év (tartomány: 19–70) volt; 65,2% volt férfi; 11,8% volt fekete bőrű; 19,7% testtömegindexe meghaladta a 30 kg/m<sup>2</sup> értéket; 20,7% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 69,2% IL28B nem-CC genotípus volt; 86,6% kiindulási HCV RNS szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 18,4%-nak volt portális fibrózisa (F2) és 17,7%-nak bridging fibrózisa (F3).

A 9. táblázat az SVR12 rátákat mutatja azoknál az 1a genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt betegekénél, akik az Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésben részesültek ribavirinnel kombinációban vagy a nélkül 12 héten át a PEARL IV vizsgálatban. A ribavirin nélkül alkalmazott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés nem volt non-inferior a ribavirinnel együtt alkalmazott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel szemben.

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

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



*Klinikai vizsgálatok korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt felnőtteknél*

*SAPPHIRE-II – 1-es genotípus, korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt*

A SAPPHIRE-II randomizált, globális, multicentrikus, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, melyet 394, 1-es genotípusú, krónikus hepatitis C vírussal fertőzött olyan felnőttél folytattak, akinél cirrhosis nem alakult ki, és akinél az SVR-t a korábbi pegIFN/RBV kezeléssel nem érték el. Exviera-t és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést alkalmaztak 12 héten át ribavirinnel kombinációban. A placebo karra randomizált betegek placebót kaptak 12 héten át, majd ezután nyílt elrendezésben Exviera-t és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést kaptak ribavirinnel kombinációban 12 héten át.

A kezelt betegek (N = 394) medián életkora 54 év (tartomány: 19–71) volt; 49% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 21,8% volt korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő; és 29,2% volt korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő; 57,6% volt férfi; 8,1% volt fekete bőrű; 19,8% testtömegindexe meghaladta a 30 kg/m<sup>2</sup> értéket; 20,6% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 89,6% IL28B nem-CC genotípus volt; 87,1% kiindulási HCV RNS szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 17,8%-nak volt portális fibrosisa (F2) és 14,5%-nak volt bridging fibrózisa (F3); 58,4% volt 1a genotípusú HCV fertőzött; 41,4% volt 1b genotípusú HCV fertőzött.

A 10. táblázat az SVR12 rátákat mutatja azoknál a korábban kezelt, 1-es genotípussal fertőzött betegeknél, akik ribavirinnel kombinált Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir-kezelésben részesültek 12 héten át a SAPPHIRE-II vizsgálatban.

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

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

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

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

A PEARL-II randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyet 179 olyan 1b genotípusú krónikus hepatitis C vírusfertőzésben szenvedő felnőttél folytattak, akiknél cirrhosis nem alakult ki, és akiknél az SVR-t korábbi pegIFN/RBV kezeléssel nem érték el. A betegeket 1:1 arányban randomizálták Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésre ribavirinnel vagy a nélkül 12 hét kezelés időtartamra.

A kezelt betegek (N = 179) medián életkora 57 év volt (tartomány: 26–70); 35,2% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 28,5% volt korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő; és 36,3%

volt korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő; 54,2% volt férfi; 3,9% volt fekete bőrű; 21,8% testtömegindexe meghaladta a 30 kg/m<sup>2</sup> értéket; 12,8% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 90,5% IL28B nem-CC genotípus volt; 87,7% kiindulási HCV RNS szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 17,9%-nak volt portális fibrózisa (F2) és 14,0%-nak volt bridging fibrózisa (F3).

A 11. táblázat az SVR12 rátákat mutatja azoknál a korábban kezelt, 1b genotípussal fertőzött betegeknél, akik az Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelésben részesültek ribavirinnel kombinációban vagy a nélkül 12 héten át a PEARL-II vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a ribavirin alkalmazása nélkül folytatott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés mellett hasonló SVR12 rátákat (100%) értek el, mint a ribavirinnel együtt folytatott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelés (97,7%) mellett.

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

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

*Klinikai vizsgálatok kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél*

### TURQUOISE-II- 1 genotípusú, korábban nem kezelt vagy korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt betegek kompenzált cirrhosisal

A TURQUOISE-II randomizált, globális, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyet 380 válogatott, olyan 1-es genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhosisban szenvedő beteggel folytattak le (Child-Pugh A stádium), akiket vagy nem kezeltek korábban, vagy akiknél a korábbi pegIFN/RBV kezeléssel nem érték el az SVR-t. A ribavirinnel kombinált Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezelést 12 vagy 24 héten át adták.

A kezelt betegek (N = 380) medián életkora 58 év volt (tartomány: 21–71); 42,1% volt korábban nem kezelt, 36,1% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 8,2% volt korábbi pegIFN/RBV részleges remisszióba kerülő és 13,7% volt korábbi pegIFN/RBV relapszusba kerülő; 70,3% volt férfi; 3,2% volt fekete bőrű; 28,4% testtömegindexe meghaladta a 30 kg/m<sup>2</sup> értéket; 14,7% trombocita száma kevesebb volt mint 90 x 10<sup>9</sup>/l; 49,7% albuminszintje kevesebb volt mint 40 g/l; 86,1% kiindulási HCV RNS szintje legalább 800 000 NE/ml volt; 81,8% IL28B nem-CC genotípus volt; 24,7% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 68,7% 1a genotípusú HCV fertőzött volt, és 31,3% 1b genotípusú HCV fertőzött.

A 12. táblázat az SVR12 rátákat mutatja azoknál az 1-es genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, akiket korábban nem kezeltek vagy akik korábban pegIFN/RBV kezelésben részesültek.

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

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

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

A 13. táblázat mutatja GT1a cirrhotikus betegek relapszus rátáját a kiinduláskori laborértékek függvényében.

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

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

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

*TURQUOISE-III vizsgálat: 1b genotípussal fertőzött, cirrhotikus betegek ribavirin nélkül*

A TURQUOISE-III egy IIIb fázisú, nyílt elrendezésű, egykaros, multicentrikus vizsgálat, melyben a 12 hétig alkalmazott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (ribavirin nélkül) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták, hepatitis C 1b genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhotikus, korábban nem kezelt és korábban pegINF/RBV-nel kezelt betegeknél.

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

**14. táblázat A TURQUOISE-III vizsgálat fő demográfiai jellemzői**

Jellemzők	N = 60
Életkor; medián (tartomány) év	60,5 (26-78)
Férfi nem, n (%)	37 (61)
IL28B Non-CC genotípus, n (%)	50 (83)
Korábbi HCV kezelés:	
Kezeletlen, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Kiindulási albuminszint, medián g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Kiindulási vérlemezkeszám, medián ( $\times 10^9/l$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

Klinikai vizsgálatok összesített elemzése

*A válasz tartóssága*

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

*Összesített hatásossági elemzés*

III. fázisú klinikai vizsgálatokban 1075 beteg (beleértve 181, kompenzált cirrhotikusban szenvedő beteget) kapta az ajánlott kezelést (lásd 4.2 pont). A 15. táblázat ezen betegek SVR rátáit mutatja.

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

**15. táblázat SVR12 ráták az ajánlott kezelési rendekre betegcsoportonként**

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

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

*A ribavirin dózismódosítás hatása az SVR valószínűségére*

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

*Klinikai vizsgálat 1-es genotípusú HCV/HIV-1 társfertőzött betegek körében*

Egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során (TURQUOISE-I) értékelték a ribavirinnel együtt alkalmazott Exviera-val és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval végzett 12 vagy 24 hetes kezelés biztonságosságát és hatásosságát 63, 1-es genotípusú krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-1-gyel társfertőzött betegnél. HCV/HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegek adagolási javaslatait lásd a 4.2 pontban. A betegek stabil HIV-1 antiretrovirális terápia (ART) kezelési rendben voltak, amely tartalmazta a ritonavirral fokozott atazanavirt vagy raltegravirt, és amely a kezelés központi elemét képező tenofovirral és emtricitabinnal vagy a lamivudinval együtt került alkalmazásra.

A kezelt betegek (N = 63) medián életkora 51 év (tartomány: 31-69); a betegek 24%-a fekete bőrű; a betegek 81%-a IL28B nem-CC genotípusú volt; 19% szenvedett kompenzált cirrhosisban; 67% nem részesült korábban HCV kezelésben; 33%-nál zárult sikertelenül a pegIFN/RBV-vel végzett kezelés; 89% szenvedett 1a genotípusú HCV fertőzésben.

A 16. táblázat bemutatja a TURQUOISE-I vizsgálatban elért SVR12 rátákat az 1-es genotípusú HCV fertőzésben és HIV-1 társfertőzésben szenvedő betegeknél.

## 16. táblázat SVR12 a HIV-1 társfertőzött betegekénél a TURQUOISE-I vizsgálatban

Végpont	A kar 12 hét N = 31	B kar 24 hét N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Kimenetel az SVR12 választ nem elérő betegekénél		
Virologiai hatástalanság a kezelés során	0	1
A kezelést követő relapszus	1	2 <sup>a</sup>
Egyéb	1	0

a. A virológiai hatástalanságot a kiindulási és a virológiai szempontból hatástalan minták analízise alapján vélhetően a visszafertőződés okozza.

A TURQUOISE-I vizsgálatban a HCV/HIV-1 társfertőzött betegek SVR12 rátái megfeleltek a fázis III vizsgálatokban részt vevő, csak HCV-vel fertőzött betegek SVR12 rátáinak. A 7, 1b genotípussal fertőzött beteg közül 7, és az 56 1a genotípussal fertőzött beteg közül 51 érte el az SVR12-t. Mindkét karon 6, kompenzált cirrhosisban szenvedő beteg közül 5 érte el az SVR12-t.

### *Májtranszplantált betegek körében végzett klinikai vizsgálat*

A CORAL-1 vizsgálatban a ribavirinnel együtt alkalmazott Exviera és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir biztonságosságát és hatásosságát értékelték 34, 1-es genotípusú HCV-ben szenvedő májtranszplantált betegénél, akiknél a bevételezés időpontjában legalább 12 hónap telt el a transzplantációt követően. A ribavirin dózisáról egyénenként a vizsgálatvezető döntött, ennek mennyisége kezdődőzisként a legtöbb beteg esetében napi 600-800 mg volt és a kezelés végén is napi 600-800 mg volt a legtöbb beteg esetében.

34 beteget (akik közül 29 beteg szenvedett 1a genotípusú HCV fertőzésben és 5 beteg szenvedett 1b genotípusú HCV fertőzésben) választottak be a vizsgálatba akik a transzplantációt követően nem kaptak kezelést a HCV fertőzésre és a METAVIR fibrózis pontszámuk F2 vagy annál alacsonyabb volt. A 34-ből 33 beteg (97,1%) érte el az SVR12 választ (az 1a genotípusú fertőzésben szenvedő betegek 96,6%-a, az 1b genotípusú fertőzésben szenvedő betegek 100%-a). Egy 1a genotípusú HCV fertőzésben szenvedő betegénél alakult ki relapszus a kezelés után.

### *Krónikus opioid szubsztitúciós terápiában részesülő betegek körében végzett klinikai vizsgálat*

Egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban, 38, kezelésben korábban nem részesült vagy pegIFN/RBV kezelésben részesült, nem cirrhotikus, 1-es genotípussal fertőzött beteg, akik stabil dózisú metadon (N = 19) vagy naloxonnal vagy anélkül alkalmazott buprenorfin kezelés alatt álltak, 12 héten át ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kezeléssel és ribavirinnel kombinációban alkalmazott Exviera kezelést kapott. A kezelt betegek medián életkora 51 év volt (tartomány: 26 - 64); 65,8% volt férfi és 5,3% volt fekete bőrű. A többségük (86,8%) vizsgálat megkezdésekor mért HCV RNS szintje legalább 800 000 NE/ml volt és a többségüknek (84,2%) volt 1a genotípusú fertőzése; 68,4% IL28B nem-CC genotípus volt; 15,8%-nak volt portális fibrózisa (F2) és 5,3%-nak bridging fibrózisa (F3); és 94,7% nem kapott korábban HCV kezelést.

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

### Gyermekek

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

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Exviera és az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációjának farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál és krónikus hepatitis C fertőzött betegeknek értékeltek. A 17. táblázat a naponta kétszer alkalmazott 250 mg Exviera és naponta egyszer alkalmazott 25 mg/150 mg/100 mg ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir átlag  $C_{max}$ - és AUC-értékét mutatja több dózis étkezés közbeni bevitele után egészséges önkénteseknél.

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

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

### Felszívódás

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

### *Az étkezés hatásai*

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

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

## Elimináció

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

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

## Speciális betegcsoportok

### *Időskorúak*

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

### *Nem vagy testtömeg*

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

### *Rassz vagy etnikai hovatartozás*

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

### *Vesekárosodás*

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

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

Az enyhe, közepes, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a daszabuvir expozíciójának változásai nem számítanak klinikailag jelentős változásnak. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekről korlátozottan rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy ebben a betegcsoportban sincs klinikailag szignifikáns expozíció-változás. Nincs szükség az Exviera adagjának módosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban, vagy dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).



## Májkárosodás

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

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

## Gyermekek

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

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460(i))  
Laktóz-monohidrát  
Kopovidon  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Kolloid vízmentes szilícium-dioxid (E551)  
Magnézium-sztearát (E470b)

#### Filmbevonat:

Polivinil-alkohol (E1203)  
Titán-dioxid (E171)  
Polietilén-glikol 3350  
Talkum (E553b)  
Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)  
Fekete vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Az Exviera filmtabletta PVC/PE/PCTFE alumíniumfólia buborékcsomagolásban kerül kereskedelmi forgalomba.

56 tablettá (gyűjtőcsomagolás, 4 belső doboz, egyenként 14 db tablettával)

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Nagy-Britannia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/983/001

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

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

### **• Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

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

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

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

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

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Exviera 250 mg filmtabletta  
daszabuvir

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

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

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információért olvassa el a betegájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 56 (4 csomagban egyenként 14) filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

Szájon át történő alkalmazásra

**Egy** tablettát vegyen be reggel.

**Egy** tablettát vegyen be este.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/983/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

exviera

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

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

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Exviera 250 mg filmtabletta  
daszabuvir

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

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

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta  
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

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

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

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/983/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

exviera

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Exviera 250 mg tableta  
daszabuvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AbbVie Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Exviera 250 mg filmtabletta daszabuvir

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

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

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

#### A betegájékoztató tartalma

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

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

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

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

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

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

#### 2. Tudnivalók az Exviera szedése előtt

##### Ne szedje az Exviera-t:

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

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

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

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Exviera szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel:

- ha a hepatitisz C fertőzésen kívül más májbetegsége is van;
- jelenleg vagy korábban fennálló hepatitisz B vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát.

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

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

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

### **Vérvizsgálatok**

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

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

### **Gyermekek és serdülőkorúak**

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



## Egyéb gyógyszerek és az Exviera

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

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

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

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

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

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

## Terhesség és fogamzásgátlás

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

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

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

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

### **Szoptatás**

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

### **Az Exviera hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

### **Az Exviera laktózt tartalmaz**

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

## **3. Hogyan kell szedni az Exviera-t**

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

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

### **Mennyit kell bevenni**

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

### **Hogyan kell bevenni**

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

### **Mennyi ideig kell szedni az Exviera-t**

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

#### **Ha az előírtnál több Exviera-t vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni az Exviera-t**

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

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

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

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

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

**Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja:**

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

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Viszketés

**Ritka:** 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

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

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

**Nagyon gyakori:** 10 beteg közül 1-nél többet érinthet

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

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Anémia (alacsony vörösvértestszám).

**Ritka:** 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

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

#### **Mellékhatások bejelentése**

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

## 5. Hogyan kell az Exviera-t tárolni

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Exviera

- 250 mg daszabuvirt tartalmaz tablettánként (nátrium-monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők:
  - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460(i)), laktóz-monohidrát, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium, kolloid vízmentes szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát (E470b).
  - A tablettá filmbevonata: polivinil alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), polietilén-glikol 3350, talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

### Milyen az Exviera külleme és mit tartalmaz a csomagolás

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

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Nagy-Britannia

### Gyártó

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

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

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### България

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### Česká republika

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

### 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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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