

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exviera 250 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg dasabuviro (natrio monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 44,94 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rusvai gelsvos, ovalios, 14,0 mm x 8,0 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „AV2“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Exviera, vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, yra skirtas suaugusiųjų lėtinio hepatito C (LHC) gydymui (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Apie vaistinio preparato specifinį poveikį skirtingų genotipų hepatito C virusams (HCV) žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Exviera turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dasabuviro dozė yra 250 mg (viena tabletė) du kartus per parą (ryte ir vakare).

Negalima skirti monoterapijos Exviera. Exviera reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo HCV (žr. 5.1 skyrių). Reikia perskaityti kartu su Exviera vartojamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas.

Vaistiniai preparatai, rekomenduojami vartoti kartu su Exviera, ir gydymo deriniais trukmė yra nurodyti 1 lentelėje.

1 lentelė. Vaistiniai preparatai, rekomenduojami vartoti kartu su Exviera, ir gydymo Exviera trukmė pagal pacientų grupes

Pacientų grupės	Gydymas *	Trukmė
1b genotipas, nėra kepenų cirozės arba yra kompensuota kepenų cirozė	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	12 savaičių
1a genotipas, nėra kepenų cirozės	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + ribavirinas *	12 savaičių
1a genotipas, kompensuota kepenų cirozė	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + ribavirinas *	24 savaitės (žr. 5.1 skyrių)
* Pastaba. Pacientams, užsikrėtusiems nežinomo 1-ojo genotipo potipio arba mišria 1-ojo genotipo HCV infekcija, reikia taikyti dozavimo rekomendacijas, skirtas 1a genotipo infekcija užsikrėtusiems pacientams.		

Praleistos dozės

Pamiršus pavartoti Exviera, paskirtąją dozę galima išgerti per 6 valandas. Jei praėjo daugiau kaip 6 valandos nuo įprasto Exviera vartojimo laiko, praleistosios Exviera dozės gerti **NEGALIMA**, o kitą dozę pacientas turi išgerti įprastu laiku. Pacientus reikia įspėti, jog negalima vartoti dvigubos dozės.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kartu užsikrėtę ŽIV-1 infekcija

Reikia laikytis 1 lentelėje pateiktų dozavimo rekomendacijų. Dozavimo rekomendacijas, skiriant kartu su antivirusiniais vaistiniais preparatais nuo ŽIV, žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose. Daugiau informacijos žr. 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Pacientai, kuriems buvo persodintos kepenys

Pacientams, kuriems buvo persodintos kepenys, rekomenduojama skirti Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro derinį kartu su ribavirinu 24 savaites. Gydymo pradžioje gali tikt mažesnė ribavirino dozė. Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai po kepenų transplantacijos, buvo skiriamos individualios ribavirino dozės ir dauguma tiriamųjų vartojo 600-800 mg paros dozę (žr. 5.1 skyrių). Dozavimo rekomendacijas, skiriant kartu su kalcineurino inhibitoriais, žr. 4.5 skyriuje.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams Exviera dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar dializuojamiems pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, Exviera dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Informacija apie vartojimą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kuriems reikia skirti ribaviriną, pateikiama ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal Child-Pugh), Exviera dozės keisti nereikia. Exviera nerekomenduojamas vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh), Exviera vartoti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Dasabuviro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Plėvele dengtos tabletės yra vartojamos per burną. Pacientus reikia įspėti, jog tabletę reikia nuryti visą (t. y., tablečių pacientams negalima kramtyti, laužyti ar tirpinti). Norint padidinti absorbciją, neatsižvelgiant į riebalų ir kalorijų kiekį, Exviera reikia vartoti su maistu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (jų yra daugelyje sudėtinių geriamųjų kontraceptikų arba kontraceptinių makšties žiedų), vartojimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose).

Numatoma, kad Exviera vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs arba vidutinio stiprumo fermentų induktoriai, dasabuviro koncentracijos plazmoje ir jo terapinis poveikis sumažės (žr. 4.5 skyrių). Toliau pateikti kontraindikuotinių induktorių pavyzdžiai.

Fermentų induktoriai:

- karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis;
- efavirezas, nevirapinas, etravirinas;
- enzalutamidas;
- mitotanas;
- rifampicinas;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*).

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs CYP2C8 inhibitoriai, gali padidinti dasabuviro koncentracijas plazmoje ir jų negalima skirti kartu su Exviera (žr. 4.5 skyrių). Toliau pateikti kontraindikuotinių CYP2C8 inhibitorių pavyzdžiai.

CYP2C8 inhibitorius:

- gemfibrozilis.

Exviera skiriamas vartoti kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vartojimo kontraindikacijas žr. preparato charakteristikų santraukoje.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Exviera monoterapija yra nerekomenduojama, gydant hepatito C infekciją, šį vaistinį preparatą reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Kepenų dekomensacijos ir kepenų funkcijos nepakankamumo rizika pacientams, sergantiems kepenų ciroze

Pranešta apie kepenų dekomensacijos ir kepenų funkcijos nepakankamumo, įskaitant kepenų transplantaciją ar mirtinas baigtis, atvejus, įvykusius pacientams, gydytiems Exviera su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, su ribavirinu arba be jo, preparatui jau patekus į rinką. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė tokios sunkios baigtys, jau prieš pradedant gydymą, buvo nustatyta pažengusi arba dekomensuota cirozė. Nors dėl jau buvusios pažengusios kepenų ligos priežastinį ryšį nustatyti sunku, tačiau galimos rizikos atmesti negalima.

Exviera nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh). Exviera negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, sergantiems kepenų ciroze:

- Stebėkite kepenų dekomensacijos klinikinius požymius ir simptomus (tokius, kaip ascitas, hepatinė encefalopatija, kraujavimas iš išsiplėtusių venų).
- Prieš pradedant gydymą, per pirmąsias 4 savaites nuo gydymo pradžios ir vėliau, pagal klinikines indikacijas, būtina atlikti laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus, įskaitant tiesioginio bilirubino koncentraciją.
- Nutraukite gydymą pacientams, kuriems atsiranda kepenų dekomensacijos požymių.

ALT aktyvumo padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu dasabuvirą ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą vartojant kartu su ribavirinu arba be jo, maždaug 1 % tiriamųjų (35 iš 3 039) pasireiškė laikinas ALT aktyvumo padidėjimas, daugiau kaip 5 kartus viršijantis viršutinę normos ribą. ALT aktyvumo padidėjimas nesukėlė simptomų ir paprastai pasireiškė per pirmąsias 4 gydymo savaites, be gretutinio bilirubino koncentracijos padidėjimo bei sumažėjo maždaug per 2 savaites nuo ALT aktyvumo padidėjimo pradžios, tęsiant dasabuviro ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vartojimą kartu su ribavirinu arba be jo.

Toks ALT aktyvumo padidėjimas buvo reikšmingai dažnesnis pogrupyje pacienčių, kurios vartojo etinilestradiolio turinčius vaistinius preparatus, pavyzdžiui: sudėtinius geriamuosius kontraceptikus arba kontraceptinius makšties žiedus (6 iš 25 tiriamųjų) (žr. 4.3 skyrių). Priešingai, ALT aktyvumo padidėjimo dažnis tiriamosioms, vartojančioms kitų rūšių estrogenus, pavyzdžiui, vartojamus pakeičiamajai hormonų terapijai (t. y., geriamąjį ir vietinio poveikio estradiolį ir konjuguotus estrogenus), buvo panašus kaip tiriamosioms, kurios nevartojo estrogenų turinčių preparatų (apie 1 % kiekvienoje grupėje).

Pacientės, kurios vartoja etinilestradiolio turinčių vaistinių preparatų (t. y., daugelio sudėtinių geriamųjų kontraceptikų arba kontraceptinių makšties žiedų), turi pasirinkti kitą kontracepcijos metodą (pvz., vien progestino kontraceptikus arba nehormoninius metodus) prieš pradėdamos gydymą Exviera kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Nors ALT aktyvumo padidėjimas, susijęs su dasabuviro ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vartojimu, pasireiškė be simptomų, pacientus reikia įspėti, kad stebėtų, ar neatsiranda ankstyvųjų įspėjamųjų kepenų uždegimo požymių: nuovargio, silpnumo, apetito stokos, pykinimo ir vėmimo, taip pat vėlesnių požymių: geltos, išmatų spalvos pokyčių. Pasireiškus šioms simptomams, pacientai turi

nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pacientams, kuriems cirozės nėra, įprastai stebėti kepenų fermentų aktyvumo nereikia (informacija apie sergančiųjų ciroze stebėjimą pateikiama aukščiau). Ankstyvas nutraukimas gali sukelti atsparumą vaistiniams preparatams, bet pasekmės gydymui ateityje nėra žinomos.

Nėštumas ir vartojimas kartu su ribavirinu

Taip pat žr. 4.6 skyrių.

Exviera vartojant kartu su ribavirinu, pacientėms ir pacientų partnerėms ypač svarbu vengti nėštumo. Daugiau informacijos pateikta 4.6 skyriuje ir ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Specifinis poveikis skirtingiems genotipams

Rekomenduojamus gydymo planus pacientams, užsikrėtusiems skirtingų genotipų HCV, žr. 4.2 skyriuje. Informaciją apie specifinį virusologinį ir klinikinį poveikį skirtingiems genotipams žr. 5.1 skyriuje.

Dasabuviro veiksmingumas pacientams, užsikrėtusiems kitokio nei 1-ojo genotipo HCV, nenustatytas. Exviera negalima gydyti pacientų, užsikrėtusių kitokio nei 1-ojo genotipo infekcija.

Vartojimas kartu su kitais tiesioginio poveikio HCV veikiančiais antivirusiniais vaistiniais preparatais

Buvo nustatytas Exviera, vartojamo derinyje su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru kartu su ribavirinu ar be ribavirino, saugumas ir veiksmingumas. Exviera vartojimas kartu su kitais antivirusiniais vaistiniais preparatais netirtas, ir todėl tokio gydymo rekomenduoti negalima.

Pakartotinis gydymas

Dasabuviro veiksmingumas gydant pacientus, kurie anksčiau buvo gydyti dasabuviru arba vaistiniais preparatais, kuriems gali pasireikšti kryžminis atsparumas, neįrodytas.

Vartojimas kartu su statiniais

Rozuvastatinas

Manoma, kad dasabuviras, vartojamas kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, padidina rozuvastatino ekspoziciją daugiau kaip 3 kartais. Jeigu gydymo laikotarpiu reikia gydyti rozuvastatinu, didžiausia rozuvastatino paros dozė turi būti 5 mg (žr. 4.5 skyriuje 2 lentelę).

Pitavastatinas ir fluvastatinas

Sąveikos tyrimų su pitavastatinu ir fluvastatinu neatlikta. Teoriškai, numatoma, kad dasabuviras, vartojamas kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, padidins pitavastatino ir fluvastatino ekspozicijas. Gydymo laikotarpiu rekomenduojama laikinai susilaikyti nuo pitavastatino / fluvastatino vartojimo. Jeigu gydymo laikotarpiu reikia gydyti statiniais, galima skirti mažesnę pravastatino / rozuvastatino dozę (žr. 4.5 skyriuje 2 lentelę).

Pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, gydymas

Exviera rekomenduojama vartoti derinyje su paritapreviru / ombitasviru / ritonaviru, o ritonaviras gali lemti proteazės inhibitoriams atsparių virusų atranką pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, kuriems netaikoma antiretrovirusinė terapija, organizme. Pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, kuriems netaikoma slopinamoji antiretrovirusinė terapija, negalima gydyti dasabuviru.

Jeigu kartu yra ŽIV infekcija, reikia atidžiai atsižvelgti į galimą vaistinių preparatų sąveiką (daugiau informacijos žr. 4.5 skyriuje 2 lentelėje).

Atazanavirą galima vartoti derinyje su dasabuviru ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, jeigu jie skiriami vartoti vienu metu. Pažymėtina, kad atazanavirą reikia vartoti be ritonaviro, kadangi 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą dozė yra ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro pastovių dozių derinio sudėtyje. Toks derinys yra susijęs su hiperbilirubinemijos (įskaitant akių geltą) rizikos padidėjimu, ypač jei ribavirinas yra hepatito C gydymo plano dalis.

Darunaviras (800 mg vieną kartą per parą), jei vartojamas tuo pačiu laiku kaip ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras, gali būti vartojamas, jeigu nėra didelio atsparumo proteazės inhibitoriams (sumažėjusi darunaviro ekspozicija). Pažymėtina, kad darunavirą reikia vartoti be ritonaviro, kadangi 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą dozė yra ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro pastovių dozių derinio sudėtyje.

Apie kitokių nei atazanaviras ir darunaviras ŽIV proteazės inhibitorių vartojimą žr. ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro preparato charakteristikų santraukoje.

Raltegraviro ekspozicija reikšmingai padidėja (2 kartus). Nedidelėje 12-24 savaites gydytų pacientų grupėje derinio vartojimas nebuvo susijęs su kokiais nors ypatingomis saugumo problemomis.

Rilpiviriną vartojant derinyje su dasabuviru ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, rilpivirino ekspozicija reikšmingai padidėja (3 kartus), dėl to gali pailgėti QT intervalas. Pradėjus vartoti ŽIV proteazės inhibitorių (atazanavirą, darunavirą), rilpivirino ekspozicija gali dar labiau padidėti, todėl jo vartoti nerekomenduojama. Rilpivirino reikia skirti atsargiai, pakartotinai registruojant EKG.

Kitokių nei rilpivirinas nenukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) (efavireno, etravirino ir nevirapino) vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Hepatito B viruso suaktyvėjimas

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradedant gydymą, visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HCV užsikrėtusiems pacientams, kurie yra kartu užsikrėtę ir HBV, yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Vaikų populiacija

Dasabuviro saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Laktozė

Exviera sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dasabuviras visada turi būti skiriamas vartoti kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Vartojami kartu, jie sąveikauja (žr. 5.2 skyrių), todėl į duomenis apie šių junginių sąveiką reikia atsižvelgti ir vertinant derinio sąveiką.

Farmakodinaminė sąveika

Dasabuvirą vartojant kartu su fermentų induktoriais, gali padidėti nepageidaujamų reakcijų ir ALT aktyvumo padidėjimo rizika (žr. 2 lentelę).

Dasabuvirą vartojant kartu su etinilestradioliu, gali padidėti ALT aktyvumo padidėjimo rizika (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Kontraindikuotini fermentų induktoriai yra išvardyti 4.3 skyriuje.

Farmakokinetinė sąveika

Galimas Exviera poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimais *in vivo* buvo įvertintas gydymo deriniais, įskaitant ritonaviro, bendras poveikis. Šiame skyriuje aprašomi specifiniai nešikliai ir metabolizmą veikiantys fermentai, kuriuos veikia dasabuviras, vartojamas derinyje su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Apie galimą vaistinių preparatų sąveiką ir dozavimo rekomendacijas Exviera skiriant kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, žr. 2 lentelėje.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP3A4

Išsamią informaciją apie ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą žr. preparato charakteristikų santraukoje (taip pat žr. 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša OATP (ang. Organic anion transporting polypeptides) šeimos nešikliai

Išsamią informaciją apie OATP1B1, OATP1B3 ir OATP2B1 substratus žr. ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro preparato charakteristikų santraukoje (taip pat žr. 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša BCRP (ang. breast cancer resistance protein)

Dasabuviras yra BCRP inhibitorius *in vivo*. Dasabuvirą vartojant kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru ir kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra BCRP substratai, gali padidėti šių nešiklių substratų koncentracijos plazmoje, dėl to gali prireikti dozės keitimo / klinikinio stebėjimo. Tokie vaistiniai preparatai yra sulfasalazinas, imanitibas ir kai kurie statinai (žr. 2 lentelę). Be to, 2 lentelėje taip pat pateiktos specifinės rekomendacijos rozuvastatinui, kuris buvo ištirtas vaistinių preparatų sąveikos tyrime.

Vaistiniai preparatai, kuriuos žarnyne perneša P glikoproteinas (P-gp)

Nors dasabuviras yra P-gp inhibitorius *in vitro*, nebuvo pastebėta reikšmingų P-gp substrato digoksino poveikio pokyčių, jį vartojant kartu su Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Negalima paneigti, kad dėl P-gp slopinimo žarnyne dasabuviras didina sisteminę dabigatrano eteksilato ekspoziciją.

Vaistiniai preparatai, metabolizuojami gliukuronizacijos būdu

Dasabuviras yra UGT1A1 (ang. Uridine 5'-diphospho-glucuronosyl-transferase) inhibitorius *in vivo*. Dasabuvirą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą labiausiai veikia UGT1A1, padidėja tokių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje. Vartojant siauro terapinio indekso vaistinius preparatus (pvz., levotiroksiną), rekomenduojamas įprastinis klinikinis stebėjimas. Be to, 2 lentelėje taip pat pateiktos specifinės rekomendacijos raltegravirui ir buprenorfinui, kurie buvo ištirti vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose. Be to, buvo nustatyta, kad dasabuviras slopina UGT1A4, 1A6 ir žarnyno UGT2B7 *in vitro*, esant *in vivo* reikšmingoms koncentracijoms.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2C19

Dasabuvirą ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia CYP2C19 (pvz.: lansoprazolu, ezomeprazolu, s-mefenitoinu), gali sumažėti jų ekspozicijos, todėl gali prireikti dozės keitimo / klinikinio stebėjimo. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose įvertinti CYP2C19 substratai omeprazolas ir escitalopramas (2 lentelė).

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2C9

Dasabuviras, vartojamas kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, neveikė CYP2C9 substrato varfarino ekspozicijų. Nesitikima, kad reikėtų keisti kitų CYP2C9 substratų (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) [pvz., ibuprofeno], vaistinių preparatų diabetui gydyti [pvz., glimepirido, glipizido]) dozes.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2D6 arba CYP1A2

Dasabuviras, vartojamas kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, neveikė CYP2D6 / CYP1A2 substrato duloksetino ekspozicijų. Ciklobenzaprino, CYP1A2 substrato, ekspozicijos sumažėjo. Gali prireikti klinikinio stebėjimo ir keisti CYP1A2 substratų (pvz.: ciprofloksacino, ciklobenzaprino, teofilino ir kofeino) dozę. Nesitikima, kad reikėtų keisti CYP2D6 substratų (pvz.: dezipramino, metoprololio ir dekstrometorfano) dozes.

Vaistiniai preparatai, kurie šalinami per inkstus, dalyvaujant baltymams nešikliams

Sąveikos su tenofoviru (OAT1 substratu) nebuvimas parodė, kad dasabuviras neslopina organinių anijonų nešiklio (ang. *organic anion transporter*, OAT1) *in vivo*. *In vitro* tyrimai parodė, kad, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, dasabuviras nėra organinių katijonų nešiklių (ang. *organic cation transporter*, OCT2), organinių anijonų nešiklių (OAT3) ar įvairių vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklių (ang. *multidrug and toxin extrusion*, MATE1 ir MATE2K) inhibitorius.

Nesitikima, kad dasabuviras darytų įtaką vaistiniams preparatams, kurie šalinami daugiausiai per inkstus, dalyvaujant šiems nešikliams (žr. 5.2 skyrių).

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis dasabuviro farmakokinetikai

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP2C8

Dasabuviro vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP2C8 (pvz.: teriflunomidu, deferasiroksu), gali padidėti dasabuviro koncentracijos plazmoje. Stiprių CYP2C8 inhibitorių vartoti kartu su dasabuviru negalima (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Fermentų induktoriai

Manoma, kad dasabuvirą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra vidutinio stiprumo ar stiprūs fermentų induktoriai, dasabuviro koncentracijos plazmoje ir jo terapinis poveikis sumažėja. Kontraindikuotini fermentų induktoriai išvardyti 4.3 skyriuje ir 2 lentelėje.

Dasabuviras yra P-gp ir BCRP substratas, o pagrindinis jo metabolitas M1 yra OCT1 substratas *in vitro*. Nesitikima, kad P-gp ir BCRP slopinimas kliniškai reikšmingai padidintų dasabuviro ekspozicijas (2 lentelė).

Visuose vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose buvo kiekybiškai įvertintas dasabuviro metabolitas M1. Metabolito ekspozicijų pokyčiai iš esmės sutapo su stebėtais dasabuviro pokyčiais, išskyrus tyrimus su CYP2C8 inhibitoriumi gemfibroziliu, kai metabolito ekspozicijos sumažėjo beveik iki 95 %, ir CYP3A induktoriumi karbamazepinu, kai metabolito ekspozicijos sumažėjo tik iki 39 %.

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Gydymo Exviera kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru metu gali pakisti kepenų funkcija, todėl rekomenduojama atidžiai sekti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodiklius.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Exviera, vartojamo kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, vartojimo kartu su įvairiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje.

Jeigu pacientas, vartodamas Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą, jau vartoja vaistinį (-ius) preparatą (-us) arba pradeda vartoti vaistinį (-ius) preparatą (-us), su kuriais gali pasireikšti sąveika, gali tekti koreguoti kartu vartojamo (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) dozę arba tinkamai stebėti paciento klinikinę būklę (2 lentelė).

Jeigu dėl gydymo Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru buvo pakeista kartu vartojamų vaistinių preparatų dozė, dozes vėl reikia koreguoti, baigus vartoti Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą.

2 lentelėje yra nurodytas dasabuviro ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro bei kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis jų koncentracijoms, išreikštas mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykiu (90 % pasikliautinis intervalas).

Rodyklės kryptis rodo paritapreviro, ombitasviro, dasabuviro ir kartu vartojamo vaistinio preparato ekspozicijos pokytį (C_{max} ir AUC) ($\uparrow$ = padidėjimas daugiau kaip 20 %, $\downarrow$ = sumažėjimas daugiau kaip 20 %, $\leftrightarrow$ = pokyčio nėra arba pokytis yra mažesnis kaip 20 %).

Tai nėra baigtinis sąrašas. Exviera vartojamas kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Apie sąveiką su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru žr. preparato charakteristikų santraukoje.

2 lentelė. Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
AMINOSALICILATAI						
Sulfasalazinas Mechanizmas: paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina BCRP.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: sulfasalazino ↑				Sulfasalaziną vartojant kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, reikia imtis atsargumo priemonių.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI						
Digoksinas Vienkartinė 0,5 mg dozė Mechanizmas: dasabuviras, paritapreviras ir ritonaviras slopina P-gp.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	digoksino ↔	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Nors digoksino dozės keisti nereikia, rekomenduojama stebėti digoksino koncentracijas serume.
		dasabuviro ↔	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		ombitasviro ↔	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		paritapreviro ↔	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTIBIOTIKAI (SISTEMINIO VARTOJIMO)						
Sulfametoksas zolas, trimetoprimas 800/160 mg du kartus per parą Mechanizmas: dasabuviro ekspozicijos padidėjimas galimai dėl to, kad trimetoprimas	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	sulfametoksazolo ↑,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		trimetoprimo ↑	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		dasabuviro ↑	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	ND	
		ombitasviro ↔	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	ND	
		paritapreviro ↓	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	ND	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
slopina CYP2C8						
PRIEŠVĖŽINIAI VAISTINIAI PREPARATAI						
Enzalutamidas Mitotanas Mechanizmas: enzalutamidas ar mitotanas sužadina CYP3A4.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↓ ombitasviro ↓ paritapreviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių)
Imatinibas Mechanizmas: paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina BCRP.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: imatinibo ↑				Rekomenduojama stebėti klinikinę būklę ir skirti mažesnes imatinibo dozes.
ANTIKOAGULIANTAI						
Varfarinas Vienkartinė 5 mg dozė ir kiti vitamino K antagonistai	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	R-varfarino ↔	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Nors pokyčių varfarino farmakokinetikai nesitikima, rekomenduojama stebėti TNS su visais vitamino K antagonistais. To reikia dėl galimo kepenų funkcijos pokyčio gydymo Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru.
		S-varfarino ↔	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		Dasabuviro ↔	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		ombitasviro ↔	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		paritapreviro ↔	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatrano eteksilatas Mechanizmas: paritapreviras ir ritonaviras slopina žarnyno P-gp.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dabigatrano eteksilato ↑				Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras gali didinti dabigatrano eteksilato koncentracijas plazmoje. Vartoti atsargiai.
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI						
Karbamazepinas	Exviera + ombitasviras / paritapreviras	karbamazepino ↔	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
		karbamazepi	0,84	0,75	0,57	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
200 mg vieną kartą per parą, vėliau – 200 mg du kartus per parą. Mechanizmas: karbamazepinas sužadina CYP3A4.	/ ritonaviras	no10, 11-epoksido ↓	(0,82-0,87)	(0,73-0,77)	(0,54-0,61)	
		dasabuviro ↓	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	ND	
		ombitasviro ↓	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	ND	
		paritapreviro ↓	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	ND	
Fenobarbitalis Mechanizmas: fenobarbitalis sužadina CYP3A4.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↓ paritapreviro ↓ ombitasviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Fenitoinas Mechanizmas: fenitoinas sužadina CYP3A4.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↓ paritapreviro ↓ ombitasviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
S-mefenitoinas Mechanizmas: ritonaviras sužadina CYP2C19.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: S-mefenitoino ↓				Reikia stebėti klinikinę būklę ir gali prireikti keisti s-mefenitoino dozę.
ANTIDEPRESANTAI						
Escitalopramas Vienkartinė 10 mg dozė	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Escitalopramo ↔	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	ND	Escitalopramo dozės keisti nereikia.
		S-desmetil citalopramo ↑	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	ND	
		dasabuviro ↔	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		ombitasviro ↔	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		paritapreviro ↔	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloksetinas Vienkartinė 60 mg dozė	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	duloksetino ↓	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	ND	Duloksetino dozės keisti nereikia. Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		dasabuviro ↔	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		ombitasviro ↔	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		paritapreviro ↓	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI						
Ketokonazolas 400 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: ketokonazolas ir paritapreviras / ritonaviras slopina CYP3A4 / P-gp.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Ketokonazolo ↑	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	ND	Vartoti kartu negalima (žr. ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro preparato charakteristikų santrauką).
		dasabuviro ↑	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	ND	
		ombitasviro ↔	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	ND	
		paritapreviro ↑	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	ND	
VAISTINIAI PREPARATAI, MAŽINANTYS LIPIDŲ KONCENTRACIJĄ KRAUJYJE						
Gemfibrozilis 600 mg du kartus per parą Mechanizmas: dasabuviro ekspozicijos padidėjimas, nes gemfibrozilis slopina CYP2C8, ir galimas paritapreviro koncentracijos padidėjimas, nes gemfibrozilis slopina OATP1B1.	Exviera + paritapreviras / ritonaviras	dasabuviro ↑	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	ND	Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
		paritapreviro ↑	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	ND	
ANTIMIKOBAKTERINIAI (ANTITUBERKULIOZINIAI) VAISTINIAI PREPARATAI						
Rifampicinas Mechanizmas: rifampicinas sužadina CYP3A4/CYP2C8.	Exviera + ombitasviras/ paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↓ ombitasviro ↓ paritapreviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
BIGUANIDAS, GERIAMIEJI VAISTAI NUO HIPERGLIKEMIJOS						
Metforminas	Exviera + ombitasviras/	metformino ↓	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	ND	Metforminą vartojant su

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
500 mg vienkartinė dozė	paritapreviras / ritonaviras	dasabuviro ↔	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		paritapreviro ↓	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI						
Amlodipinas	Exviera + ombitasviro / paritapreviras / ritonaviras	amlodipino ↑	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	ND	Amlodipino dozės sumažinimas 50 % ir klinikinio poveikio pacientams stebėjimas.
Vienkartinė 5 mg dozė		dasabuviro ↔	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.		ombitasviro ↔	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		paritapreviro ↓	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
KONTRACEPTIKAI						
Etinilestradiolis / norgestimatas	Exviera + ombitasviro / paritapreviras / ritonaviras	etinilestradiolio ↔	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Etinilestradiolio turinčių geriamųjų kontraceptikų vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
		Norgestimato metabolitai:				
		norgestrelis ↑	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		norelgestromino ↑	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		dasabuviro ↓	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		ombitasviro ↔	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- ,12)	
		paritapreviro ↓	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Noretindronas (vien progestino tabletė) 0,35 mg vieną kartą per parą	Exviera + ombitasviro / paritapreviras / ritonaviras	noretindrono ↔	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Noretindrono arba Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		dasabuviro ↔	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		ombitasviro ↔	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		paritapreviro ↑	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
DIURETIKAI						
Furozemidas	Exviera + ombitasviro / paritapreviras / ritonaviras	furozemido ↑	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	ND	Klinikinio poveikio pacientams stebėjimas; gali prireikti sumažinti furozemido dozę iki 50 %.
Vienkartinė 20 mg dozė		dasabuviro ↔	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
Mechanizmas: paritapreviras, ombitasviro ir dasabuviras		ombitasviro ↔	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		paritapreviro ↔	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
gali slopinti UGT1A1.						ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
ANTVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO HCV						
Sofosbuviras 400 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: Paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina BCRP ir P-gp	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	sofosbuviro ↑	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	ND	Sofosbuviro dozės vartojant su Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru keisti nereikia
		GS-331007 ↑	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	ND	
		dasabuviro ↔	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		ombitasviro ↔	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		paritapreviro ↔	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
ŽOLINIAI PREPARATAI						
Jonažolė (hypericum perforatum) Mechanizmas: jonažolė sužadina CYP3A4.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↓ ombitasviro ↓ paritapreviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: PROTEAZIŲ INHIBITORIAI						
Bendruosius komentarus apie pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, gydymą, įskaitant skirtingų antiretrovirusinių gydymo planų, kurie gali būti taikomi, aptarimą, žr. 4.4 skyriuje (“Pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, gydymas”) ir ombitasviro / paritapreviro /ritonaviro preparato charakteristikų santraukoje.						
Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą (vartojamas tuo pačiu laiku) Mechanizmas: gali padidėti paritapreviro ekspozicija, nes atazanaviras slopina OATP.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	atazanaviro ↔	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Vartojant kartu su su Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru, rekomenduojama atazanaviro dozė yra 300 mg, be ritonaviro. Atazanavirą reikia vartoti tuo pačiu laiku, kaip ir Exviera + ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą. Ritonaviro dozė, esanti ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro preparato
		dasabuviro ↔	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		ombitasviro ↓	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		paritapreviro ↑	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
						sudėtyje, pagreitina atazanaviro farmakokinetiką. Exviera + ombitasviro/parita previro/ritonaviro dozės keisti nereikia. Atazanaviro ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + dasabuviro derinys didina bilirubino koncentraciją, ypač jeigu ribavirinas yra hepatito C gydymo plano dalis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
Atazanaviras / ritonaviras 300 / 100 mg vieną kartą per parą (vartojama vakare) Mechanizmas: gali padidėti paritapreviro ekspozicijos dėl to, kad atazanaviras slopina OATP1B1 / B3 ir CYP3A ir papildomos ritonaviro dozės slopina CYP3A.	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviras	atazanaviro ↔	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		dasabuviro ↔	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		ombitasviro ↔	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		paritapreviro ↑	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-5,98)	
Darunaviras 800 mg vieną	Exviera + ombitasviro / paritapreviro	darunaviro ↓	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Vartojant tuo pačiu laiku kaip ir ombitasvirą /
		dasabuviro	1,10	0,94	0,90	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
kartą per parą (vartojamas tuo pačiu laiku) Mechanizmas: nežinomas.	/ ritonaviras	↔	(0,88-1,37)	(0,78-1,14)	(0,76-1,06)	paritaprevirą /ritonavirą + dasabuvirą, rekomenduojama darunaviro dozė yra 800 mg vieną kartą per parą, be ritonaviro (ritonaviro dozė, esanti ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro preparato sudėtyje, pagreitins darunaviro farmakokinetiką). Tokį gydymo planą galima taikyti, jeigu nėra didelio atsparumo proteazės inhibitoriams (t. y. nėra atsparumo darunavirui mutacijų), taip pat žr. 4.4 skyrių. Nerekomenduojama darunaviro vartoti kartu su ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + dasabuviro pacientams, kuriems pasireiškia didelis atsparumas proteazės inhibitoriams. Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		paritapreviro ↑	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Darunaviras / ritonaviras	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	darunaviro ↔	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
600/100 mg du kartus per parą		dasabuviro ↓	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
Mechanizmas: nežinomas		ombitasviro ↓	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		paritapreviro ↓	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunaviras / ritonaviras	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	darunaviro ↑	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
800/100 mg vieną kartą per parą		dasabuviro ↓	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
(vartojama vakare)		ombitasviro ↔	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
Mechanizmas: nežinomas		paritapreviro ↓	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinaviras / ritonaviras	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	lopinaviro ↔	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	400/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą arba 800/200 mg vieną kartą per parą negalima vartoti kartu su dasabuviru ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, nes padidėja paritapreviro ekspozicijos (žr. ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro preparato charakteristikų santrauką).
400/100 mg du kartus per parą ¹		dasabuviro ↔	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
Mechanizmas: gali padidėti paritapreviro ekspozicijos, nes lopinaviras ir didesnės ritonaviro dozės slopina CYP3A / šalinimo iš ląstelės nešiklius.		ombitasviro ↔	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		paritapreviro ↑	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: NENUKLEOZIDINIAI ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI						
Rilpivirinas ²	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	rilpivirino ↑	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Galima apgalvotai skirti Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą /
25 mg vieną kartą per parą,		dasabuviro ↔	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
skiriant ryte su maistu Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A.						ritonavirą kartu su rilpivirinu vieną kartą per parą tik pacientams, kuriems nėra žinomo QT intervalo pailgėjimo ir kuriems nėra skiriami kiti vaistiniai preparatai, galintys ilginti QT intervalą. Jeigu vartojamas toks derinys, reikia pakartotinai registruoti EKG (žr. 4.4 skyrių). Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		paritapreviro ↑	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas 600/300/200 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: efavirenzas gali sužadinti fermentus.	Exviera + ombitasviro / paritapreviras / ritonaviras	Vartojant efavirenzą (fermentų induktorių) kartu su paritapreviro / ritonaviru + dasabuviro, padidėjo ALT aktyvumas, todėl tyrimas buvo nutrauktas.				Vartoti kartu su gydymo planais, pagal kuriuos yra vartojamas efavirenzas, negalima (žr. 4.3 skyrių).
Nevirapinas etravirinas	Exviera + ombitasviro / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↓ ombitasviro ↓ paritapreviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: INTEGRAZĖS SEKOS PERNEŠIMO INHIBITORIAI						
Dolutegraviras	Exviera + ombitasviro / paritapreviras	dolutegraviro ↑	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Dolutegravirą vartojant kartu su Exviera +
		dasabuviro	1,01	0,98	0,92	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
50 mg kartą per parą Mechanizmas: galimai dėl to, kad paritapreviras, dasabuviras ir ombitasviras slopina UGT1A1 ir ritonaviras slopina CYP3A4	/ ritonaviras	↔	(0,92-1,11)	(0,92-1,05)	(0,85-0,99)	ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		paritapreviro ↔	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą Mechanizmas: paritapreviras, ombitasviras ir dasabuviras slopina UGT1A1.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	raltegraviro ↑ Vartojant kartu, kliniškai reikšmingų dasabuviro, paritapreviro ir ombitasviro ekspozicijų pokyčių nepastebėta (remiantis ankstesnių duomenų palyginimu).	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Raltegraviro arba Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: NUKLEOZIDŲ INHIBITORIAI						
Abakaviras / lamivudinas 600/300 mg kartą per parą	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	abakaviro ↔	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	ND	Abakavirą ar lamivudiną vartojant kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru dozės keisti nereikia.
		lamivudino ↓	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		dasabuviro ↔	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		ombitasviro ↔	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		paritapreviro ↔	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Em- tricitabinas / tenofoviras 200 mg vieną kartą per parą/ 300 mg vieną kartą per parą	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	emtricitabino ↔	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Emtricitabino / tenofoviro ir Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		tenofoviro ↔	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		dasabuviro ↔	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		ombitasviro ↔	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		paritapreviro ↓	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
HMG CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI						
Rozuvastatins 5 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: paritapreviras slopina OATP1B ir dasabuviras, paritapreviras ir ritonaviras slopina BCRP.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	rozuvastatino ↑	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Didžiausia rozuvastatino paros turi būti 5 mg (žr. 4.4 skyrių). Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		dasabuviro ↔	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		ombitasviro ↔	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		paritapreviro ↑	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatinas 10 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: paritapreviras slopina OATP1B1.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	pravastatino ↑	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)		Reikia sumažinti pravastatino dozę 50 %. Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		dasabuviro ↔	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		ombitasviro ↔	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		paritapreviro ↔	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
Fluvastatinas Mechanizmas: paritapreviras slopina OATP1B / BCRP Pitavastatinas Mechanizmas: paritapreviras slopina OATP1B	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: fluvastatino ↑ pitavastatino ↑ dasabuviro ↔ ombitasviro ↔ paritapreviro ↔				Vartoti kartu su fluvastatinu ir pitavastatinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Gydymo laikotarpiu rekomenduojama laikinai susilaikyti nuo fluvastatino ir pitavastatino vartojimo. Jeigu gydymo laikotarpiu reikia gydyti statiniais, galima skirti sumažintą pravastatino ar rozuvastatino dozę. Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
IMUNOSUPRESANTAI						
Ciklosporinas 30 mg vieną kartą per parą vienkartinė dozė³ Mechanizmas: poveikis ciklosporinui pasireiškia, nes ritonaviras slopina CYP3A4; paritapreviro ekspozicijos gali padidėti, nes ciklosporinas slopina	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	ciklosporino ↑ dasabuviro ↓ ombitasviro ↔ paritapreviro ↑	1,01 (0,85-1,20) 0,66 (0,58-0,75) 0,99 (0,92-1,07) 1,44 (1,16-1,78)	5,69 (4,67-6,93) 0,70 (0,65-0,76) 1,08 (1,05-1,11) 1,72 (1,49-1,99)	15,8 (13,8-8,09) 0,76 (0,71-0,82) 1,15 (1,08-1,23) 1,85 (1,58-2,18)	Pradedant gydymą kartu su Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru, reikia skirti vieną penktadalį ciklosporino paros dozės su ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru. Reikia stebėti ciklosporino koncentracijas ir keisti dozę ir (arba) vartojimo dažnumą pagal poreikį.

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
OATP / BCRP / P-gp.						Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
Takrolimuzas	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviras	takrolimuzo ↑	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Kai pradedamas kombinuotas gydymas dasabuviro ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru, reikia vartoti 0,5 mg takrolimuzo dozę vieną kartą per savaitę. Reikia stebėti takrolimuzo koncentracijas ir keisti dozę ir (arba) vartojimo dažnumą pagal poreikį. Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia
Vienkartinė 2 mg dozė ⁴		dasabuviro ↔	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
Mechanizmas: poveikis takrolimuzui pasireiškia, nes ritonaviras slopina CYP3A4.		ombitasviro ↔	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		paritapreviro ↓	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
GELEŽI SURIŠANTYS VAISTINIAI PREPARATAI						
Deferasiroksas	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↑				Deferasiroksas gali didinti dasabuviro ekspozicijas ir jį reikia vartoti atsargiai.
VAISTINIAI PREPARATAI IŠSĖTINEI SKLEROZEI GYDYTI						
Teriflunomidas	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviras	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↑				Teriflunomidas gali didinti dasabuviro ekspozicijas ir jį reikia vartoti atsargiai.

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
OPIOIDAI						
Metadonas 20-120 mg vieną kartą per parą ⁵	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	R-metadono ↔	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Metadono ir Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		S-metadono ↔	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		ombitasviro / paritapreviro ir dasabuviro ↔ (remiantis kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimu)				
Buprenorfinas / naloksonas 4-24 mg / 1-6 mg vieną kartą per parą ⁵ Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4 ir paritapreviras, ombitasviras ir dasabuviras slopina UGT.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	buprenorfino ↑	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Buprenorfino / naloksono ir Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		norbuprenorfino ↑	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		naloksono ↑	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	ND	
		ombitasviro / paritapreviro ir dasabuviro ↔ (remiantis kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimu)				
MIORELAKSANTAI						
Karizoprodolis 250 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: ritonaviras indukuoja CYP2C19	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	karizoprodolio ↓	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	ND	Karizoprodolio dozės keisti nereikia. Jei yra klinikinių indikacijų, galima didinti dozę.
		dasabuviro ↔	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		ombitasviro ↔	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		paritapreviro ↔	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Ciklobenzaprinas 5 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: sumažėjimas galimai dėl ritonaviro indukcijos CYP1A2	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	ciklobenzapрино ↓	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	ND	Ciklobenzapрино dozės keisti nereikia. Jei yra klinikinių indikacijų, galima didinti dozę.
		dasabuviro ↔	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		ombitasviro ↔	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		paritapreviro ↔	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
NARKOTINIAI ANALGETIKAI						
Paracetamolis (duodamas kaip fiksuota hidrokodono / paracetamolio dozė) 300 mg vienkartinė dozė	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	paracetamolio ↔	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	ND	Paracetamolį vartojant kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru dozės keisti nereikia.
		dasabuviro ↔	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		ombitasviro ↔	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		paritapreviro ↔	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hidrokodonas (duodamas kaip fiksuota hidrokodono / paracetamolio dozė) 5 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	hidrokodono ↑	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	ND	Vartojant kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru reikia apsvarstyti hidrokodono dozės sumažinimą 50 % ir / arba klinikinių stebėjimą.
		Dasabuviro, ombitasviro ir paritapreviro pokyčiai tokie patys, kaip aukščiau nurodyta sąveika su paracetamoliu.				
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI						
Omeprazolas 40 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: ritonaviras sužadina CYP2C19.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	omeprazolo ↓	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Jei yra klinikinių indikacijų, reikia vartoti didesnes omeprazolo dozes.
		dasabuviro ↔	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		ombitasviro ↔	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		paritapreviro ↔	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
Esomeprazolas, lansoprazolas						
Ezomeprazolas Lansoprazolas Mechanizmas: CYP2C19 sužadinimas ritonaviru.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: ↓ ezomeprazolo, lansoprazolo				Jei yra klinikinių indikacijų, reikia vartoti didesnes ezomeprazolo/lansoprazolo dozes.
SEDACIJĄ SUKELIANTYS / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI						
Zolpidemas Vienkartinė 5 mg dozė	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	zolpidemo ↔	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	ND	Zolpidemo dozės keisti nereikia.
		dasabuviro ↔	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		paritapreviro ↓	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepamas 2 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: ritonaviras indukuoja CYP2C19	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	diazepamo ↓	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	ND	Diazepamo dozės keisti nereikia. Jei yra klinikinių indikacijų, galima didinti dozę.
		nordiazepamo ↓	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	ND	
		dasabuvir ↔	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		ombitasviro ↔	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		paritapreviro ↔	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolamas Vienkartinė 0,5 mg dozė Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4 .	Exviera + ombitasviras / paritapreviras /ritonaviras	alprazolamo ↑	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)		Rekomenduojama stebėti paciento klinikinę būklę. Atsižvelgiant į klinikinį atsaką, galima sumažinti alprazolamo dozes. Exviera + ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės keisti nereikia.
		dasabuviro ↔	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		ombitasviro ↔	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		paritapreviro ↔	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

Vaistinis preparatas/ Galimas sąveikos mechanizmas	SKIRIAMAS SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
SKYDLIAUKĖS HORMONAI						
Levotiroksinas Mechanizmas: paritapreviras, ombitasviras ir dasabuviras slopina UGT1A1.	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras	Netirta. Numatomas: levotiroksino ↑				Reikia stebėti klinikinę būklę ir gali prireikti koreguoti levotiroksino dozę.
800/200 mg lopinaviro / ritonaviro vieną kartą per parą (vartojant vakare) taip pat buvo skirta kartu su dasabuviru ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. DAAs (ang. <i>Direct-Acting Antivirals</i>) ir lopinaviro poveikis C_{max} ir AUC buvo panašūs į stebėtą, skiriant 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą kartu su dasabuviru ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. - Tyrimo metu rilpivirinas taip pat buvo skirtas su maistu vakare ir praėjus 4 valandoms po pietų kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Poveikis rilpivirino ekspozicijai buvo panašus kaip ir poveikis, stebėtas rilpiviriną skiriant ryte su maistu kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. - Buvo skiriama 100 mg vieno ciklosporino ir 30 mg, vartojant kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Sąveikos su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru atveju pateiktos pagal dozę normalizuotos ciklosporino reikšmės. - Buvo skiriama 2 mg vieno takrolimuzo ir 2 mg kartu su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. Sąveikos su Exviera + ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru atveju pateiktos pagal dozę normalizuotos takrolimuzo reikšmės. - Pagal dozę normalizuoti metadono, buprenorfino ir naloksono parametrai. Pastaba. Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviro dozės buvo tokios: 25 mg ombitasviras, 150 mg paritapreviras, 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą ir 400 mg dasabuviro du kartus per parą arba 250 mg du kartus per parą. Dasabuviro ekspozicijos, gautos vartojant 400 mg farmacinę formą ir 250 mg tabletę, buvo panašios. Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras buvo skiriami kartotinomis dozėmis visuose vaistų sąveikos tyrimuose, išskyrus vaistų sąveikos tyrimus su karbamazepinu, gemfibroziliu, ketokonazolu ir sulfametoksazolu / trimetoprimu.						

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientės ir pacientų partnerės turi imtis visų atsargumo priemonių, kad nepastotų, vartodamos Exviera kartu su ribavirinu. Ribavirinas sukėlė reikšmingą teratogeninį ir (arba) embriocidinį poveikį visų tirtų rūšių gyvūnams. Todėl ribavirino negalima vartoti moterims nėštumo metu ir vyrams, jeigu jų partnerė yra nėščia. Daugiau informacijos pateikta ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Pacientams: Vaisingoms moterims negalima vartoti ribavirino, išskyrus atvejus, kai naudojamas veiksmingas kontracepcijos metodas gydymo ribavirinu metu ir 4 mėnesius po gydymo pabaigos.

Pacientams ir jų partnerėms: pacientai vyrai arba jų vaisingo amžiaus partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ribavirinu metu ir 7 mėnesius po gydymo pabaigos.

Etinilestradiolio vartoti kartu su Exviera negalima (žr. 4.3 skyrių). Papildomą informaciją apie specifinius hormoninius kontraceptikus žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose.

Nėštumas

Duomenų apie Exviera vartojimą moterims nėštumo metu yra labai mažai. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo geriau vengti vartoti Exviera nėštumo metu.

Jeigu Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras vartojamas kartu su ribavirinu, galioja kontraindikacija, draudžianti vartoti ribaviriną nėštumo metu (taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką).

Žindymas

Nežinoma, ar dasabuviras ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Turimi tyrimų su gyvūnais farmakokinetikos duomenys parodė, kad dasabuviras ir metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą žindomiems kūdikiams, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Exviera, atsižvelgiant į gydymo svarbumą motinai. Pacientams kartu skiriant ribaviriną, reikia perskaityti ir ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

Vaisingumas

Duomenų apie dasabuviro poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai nerodo kenksmingo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientai turi būti informuoti, kad buvo pranešta apie gydymo Exviera, ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro ir ribavirino deriniu metu pasireiškusį nuovargį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo duomenų santrauka pagrįsta jungtiniais II ir III fazės klinikinių tyrimų, kurių metu daugiau kaip 2 600 tiriamųjų vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu ar be jo, duomenimis.

Remiantis tiriamųjų, vartojusių Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu, duomenimis, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai (daugiau kaip 20 % tiriamųjų), buvo nuovargis ir pykinimas. Gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų visam laikui nutraukė 0,2 % (5 iš 2 044) tiriamųjų, o ribavirino dozė dėl nepageidaujamų reakcijų buvo sumažinta 4,8 % (99 iš 2 044) tiriamųjų.

Tiriamiesiems, gydytiems Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru be ribavirino, rečiau pasireiškė nepageidaujami reiškiniai paprastai siejami su ribavirinu (pvz., pykinimas, nemiga, anemija) ir nei vienas iš tiriamųjų (0/588) nenutraukė gydymo dėl nepageidaujamų reakcijų.

Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro saugumo duomenys buvo panašūs tiriamiesiems, nesergantiems kepenų ciroze ir sergantiems kompensuota kepenų ciroze, išskyrus laikinos hiperbilirubinemijos dažnio padidėjimą, kai ribavirinas buvo gydymo režimo dalis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurių priežastinis ryšys su dasabuviru, vartojamu kartu su ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru, kartu su ribavirinu arba be jo, įvertintas bent jau kaip galimas. Dauguma 3 lentelėje pateiktų nepageidaujamų reakcijų, pastebėtų gydymo Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru metu, buvo 1-ojo sunkumo laipsnio.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) arba labai reti ($< 1/10\,000$).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Exviera kartu su ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru arba Exviera kartu su ombitasviro / paritapreviro / ritonaviru ir ribavirinu

Dažnis	Exviera + ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + ribavirinas * N = 2 044	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras N = 588
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
Dažni	Anemija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>		
Labai dažni	Nemiga	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		
Labai dažni	Pykinimas	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Labai dažni	Niežėjimas	
Dažni		Niežėjimas
Reti	Angioneurozinė edema	Angioneurozinė edema
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
Labai dažni	Silpnumas Nuovargis	

* Duomenys apima visus į 2 bei 3 fazės klinikinius tyrimus įtrauktus pacientus, užsikrėtusius 1-ojo genotipo infekcija, įskaitant ir pacientus, sergančius kepenų ciroze. Pastaba: informacija apie laboratorinių tyrimų pokyčius pateikta 4 lentelėje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys

Atrinktų laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai aprašyti 4 lentelėje. Kad būtų paprasčiau, duomenys lentelėje pateikti vieni šalia kitų. Tiesioginis palyginimas tarp tyrimų nebus atliktas dėl skirtingų tyrimų planų.

4 lentelė. Atrinkti gydymo metu atsiradę laboratorinių tyrimų pokyčiai

Laboratoriniai parametrai	SAPPHIRE I ir II	PEARL II, III, ir IV	TURQUOISE II (tiriamieji, sergantys kepenų ciroze)
	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + ribavirinas 12 savaičių N = 770 n (%)	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras 12 savaičių N = 509 n (%)	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + ribavirinas 12 arba 24 savaitės N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × VNR* (3 laipsnis)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × VNR (4 laipsnis)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobinas			
<100-80 g/l (2 laipsnis)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (3 laipsnis)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (4 laipsnis)	0	0	1/380 (0,3%)
Bendras bilirubinas			
>3-10 × VNR (3 laipsnis)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × VNR (4 laipsnis)	1/765 (0,1%)	0	0
*VNR - Viršutinė normos riba .			

ALT aktyvumo padidėjimas serume

Klinikinių tyrimų, atliktų su Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, vartojamų kartu su ribavirinu arba be jo, jungtinės analizės duomenimis, pradėjus gydymą, 1 % tiriamųjų pasireiškė ALT aktyvumo padidėjimas serume, daugiau kaip 5 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (VNR). Kadangi tokio padidėjimo dažnis tarp moterų, vartojusių etinilestradiolio vaistinius preparatus, buvo 26 %, tokie vaistiniai preparatai yra kontraindikuotini, vartojant Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą. ALT aktyvumo padidėjimas nepasireiškė dažniau, vartojant kitokius sisteminio poveikio estrogenus, dažnai vartojamus pakeičiamajai hormonų terapijai (pvz., estradiolį ir konjuguotus estrogenus). ALT aktyvumo padidėjimas dažniausiai pasireiškė be simptomų, paprastai buvo pastebėtas per pirmąsias 4 gydymo savaites (vidutiškai per 20 dienų, kitimo sritis nuo 8 iki 57 dienų) ir dauguma atvejų išnyko, tęsiant gydymą. Du pacientai, iš kurių viena pacientė vartojo etinilestradiolį, nutraukė Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą vartojimą dėl ALT aktyvumo padidėjimo. Trys pacientai, iš kurių viena pacientė vartojo etinilestradiolį, 1-7 dienoms sustabdė Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą vartojimą. Daugelis šių ALT aktyvumo padidėjimo atvejų buvo laikini ir įvertinti kaip susiję su Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru. ALT aktyvumo padidėjimas dažniausiai nebuvo susijęs su bilirubino koncentracijos padidėjimu. Kepenų cirozė nebuvo ALT aktyvumo padidėjimo rizikos veiksnio (žr. 4.4 skyrių).

Bilirubino koncentracijos serume padidėjimas

Buvo stebėtas laikinas bilirubino (daugiausia netiesioginio) koncentracijos padidėjimas tiriamųjų, vartojančių Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu, serume, susijęs su paritapreviro sukeltu bilirubino nešiklių *OATP1B1/1B3* slopinimu ir ribavirino sukelta hemolize. Bilirubino koncentracija padidėjo, pradėjus gydymą, didžiausias padidėjimas buvo stebėtas 1-ąją gydymo savaitę, o tęsiant gydymą, padidėjimas dažniausiai išnyko. Bilirubino koncentracijos padidėjimas nebuvo susijęs su aminotransferazės aktyvumo padidėjimu. Netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimo dažnis buvo mažesnis tiriamiesiems, kurie nevartojo ribavirino.

Pacientai, kuriems buvo persodintos kepenys

Bendrieji saugumo duomenys tiriamiesiems su persodintomis kepenimis, užsikrėtusiems HCV, kurie vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu (kartu su imunosupresiniais vaistiniais preparatais) buvo panašūs į tiriamųjų, kurie III fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gydyti Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru kartu su ribavirinu, nors kai kurios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė dažniau. Dešimčiai tiriamųjų (29,4 %) bent vieną kartą po tyrimo pradžios buvo išmatuota mažesnė kaip 10 g/dl hemoglobino koncentracija. Dešimčiai iš 34 tiriamųjų (29,4 %) buvo koreguota ribavirino dozė dėl hemoglobino koncentracijos sumažėjimo ir 2,9 % (1 iš 34) teko pertraukti ribavirino vartojimą. Ribavirino dozės keitimas neturėjo įtakos ilgalaikio virusologinio atsako (IVA) dažniui. Penkiems tiriamiesiems prireikė eritropoietino, visi jie vartojo 1 000-1 200 mg pradinę ribavirino paros dozę. Nei vienam tiriamajam nebuvo perpilta kraujo.

Pacientai, kurie kartu yra užsikrėtę ŽIV / HCV

Bendrieji saugumo duomenys tiriamiesiems, kurie yra užsikrėtę bendra HCV / ŽIV-1 infekcija, buvo panašūs į tiriamųjų, užsikrėtusių vien tik HCV. Laikinas bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis VNR (dažniausiai netiesioginio), pasireiškė 17 (27,0 %) tiriamųjų; 15 iš jų buvo gydyti atazanaviru. Nei vienam iš tiriamųjų, kuriems pasireiškė hiperbilirubinemija, nebuvo gretutinio aminorasferazių suaktyvėjimo.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta preparatui jau patekus į rinką

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai: gydymo Exviera su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru (kartu su ribavirinu arba be ribavirino) metu pastebėta kepenų dekomensacijos, kepenų funkcijos nepakankamumo atvejų (žr. 4.4 skyrių). Šių atvejų dažnis nežinomas.

Vaikų populiacija

Exviera saugumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nenustatytas. Duomenų nėra.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia aprašyta sveikų savanorių išgerta vienkartinė dozė buvo 2 g dasabuviro. Nebuvo pastebėta su tiriamuoju vaistiniu preparatu susijusių nepageidaujamų reakcijų arba kliniškai reikšmingų laboratorinių tyrimų pokyčių. Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda kokių nors nepageidaujamų reakcijų ar poveikio požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai, tiesioginio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AX16.

Veikimo mechanizmas

Dasabuviras yra HCV NS5B geno, kuris yra būtinas virusų genomo replikacijai, koduojamos nuo RNR priklausomos RNR polimerazės nenukležidų inhibitorius.

Dasabuviras, vartojamas kartu su ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru veikia trimis skirtingais tiesioginio poveikio antivirusinių vaistinių preparatų veikimo mechanizmais ir dėl nepersidengiančių atsparumo atsiradimo mechanizmų gali paveikti virusus įvairiuose viruso dauginimosi ciklo etapuose. Ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro farmakologinės savybės aprašytos šio preparato charakteristikų santraukoje.

Aktyvumas ląstelių kultūroje ir (arba) biocheminiai tyrimai

Dasabuviro EC_{50} prieš 1a-H77 ir 1b-Con1 padermes HCV replikono ląstelių kultūros mėginyje buvo atitinkamai 7,7 nmol/l ir 1,8 nmol/l. Dasabuviro aktyvumas sumažėjo nuo 12 iki 13 kartų mėginyje su 40 % žmogaus plazmos. Vidutinis dasabuviro EC_{50} prieš replikoną, turintį NS5A, išskirtą iš negydytų tiriamųjų 1a ir 1b genotipų izoliatų, HCV replikono ląstelių kultūros mėginyje buvo atitinkamai 0,77 nmol/l (kitimo sritis nuo 0,4 nmol/l iki 2,1 nmol/l; $n = 11$) ir 0,46 nmol/l (kitimo sritis nuo 0,2 nmol/l iki 2 nmol/l; $n = 10$). Remiantis biocheminio tyrimo duomenimis, dasabuviras slopino vieno iš 1a ir 1b genotipų izoliato aktyvumą, kai IC_{50} rodmenys buvo 4,2 nmol/l (kitimo sritis nuo 2,2 nmol/l iki 10,7 nmol/l; $n = 7$).

Dasabuviro metabolito M1 EC_{50} reikšmės prieš genotipo 1a-H77 ir 1b-Con1 padermes HCV replikono ląstelių kultūros mėginyje buvo atitinkamai 39 ir 8 nmol/l. Metabolito M1 aktyvumas sumažėjo 3-4 kartus mėginyje su 40 % žmogaus plazmos. Dasabuviro aktyvumas buvo mažesnis biocheminiuose mėginiuose prieš 2a, 2b, 3a ir 4a HCV genotipų NS5B polimerazės (IC_{50} reikšmės svyravo nuo 900 nmol/l iki $> 20 \mu\text{mol/l}$).

Atsparumas

Ląstelių kultūrų tyrimai

NS5B mutantų, išskirtų ląstelių kultūroje arba aptiktų IIb ir III fazės klinikinių tyrimų metu pripažintas skirtingas atsparumas dasabuvirui apibūdintas atitinkamuose 1a ar 1b genotipų replikonų fenotipuose.

1a genotipo HCV NS5B aminorūgšties pakeitimas C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R ir Y561H pozicijose mažino jautrumą dasabuvirui. Dasabuviro aktyvumas prieš 1a genotipo replikoną dėl aminorūgščių M414T, S556G ar Y561H pozicijose pakeitimo sumažėjo 21-32 kartais, dėl pakeitimo A553T, G554S ar S556R pozicijose – 152-261 kartą, o dėl pakeitimo C316Y ir Y448H pozicijose – atitinkamai 1 472 ir 975 kartais. Buvo stebėtas gydymo sukeltas aminorūgšties pasikeitimas G558R ir D559G/N pozicijose, bet dasabuviro aktyvumo prieš šiuos mutantus įvertinti negalima dėl mažo replikacijos pajėgumo. 1b genotipo HCV NS5B aminorūgšties pakeitimas C316N, C316Y, M414T, Y448H ir S556G pozicijose mažino jautrumą dasabuvirui. Dasabuviro aktyvumas prieš 1b genotipo replikoną dėl aminorūgšties pakeitimo C316N ir S556G pozicijose sumažėjo atitinkamai 5 ir 11 kartų, dėl pakeitimo M414T ar Y448H pozicijose – 46 kartais, o dėl pakeitimo C316Y pozicijoje – 1 569 kartais. Dasabuviras išsaugojo visišką aktyvumą prieš replikonus su pakeistomis aminorūgštimis S282T nukleozido prisijungimo vietoje, M423T apatinės vijos srityje ir P495A/S, P496S ar V499A viršutinės vijos srityje.

Prieš gydymą buvusio HCV aminorūgšties pasikeitimo / polimorfizmo įtaka gydymo baigtims

Buvo atlikta tiriamųjų, užsikrėtusių 1-ojo genotipo HCV infekcija, dalyvavusių IIb ir III fazės klinikiniuose tyrimuose ir gydytų dasabuviru, ombitasviru ir paritapreviru kartu su arba be ribavirino, duomenų jungtinė analizė, siekiant nustatyti prieš gydymą buvusio aminorūgščių NS3/4A, NS5A ar NS5B pozicijose pasikeitimo / polimorfizmo ryšį su gydymo pagal rekomenduojamus gydymo planus baigtimis.

Remiantis šiai analizei panaudotais daugiau kaip 500 pradinių 1a genotipo mėginių duomenimis, dažniausiai buvo stebėtas su NS5A M28V mutacija (7,4 %) ir su NS5B S556G mutacija (2,9 %) susijęs atsparumas. Dėl aminorūgšties pakeitimo Q80K pozicijoje, nors toks NS3 polimorfizmas yra plačiai palitęs (41,2 % mėginių), pasireiškia tik minimalus atsparumas paritaprevirui. Pradinės su atsparumu susijusios dėl aminorūgščių pasikeitimo R155 ir D168 NS3 pozicijose atsiradusios mutacijos buvo stebėtos retai (mažiau kaip 1 %). Daugiau kaip 200 šiai analizei panaudotų pradinių 1b genotipo mėginių dažniausiai stebėtos su atsparumu susijusios mutacijos buvo Y93H (7,5 %) NS5A, ir C316N (17,0 %) bei S556G (15 %) NS5B pozicijose. 1a ir 1b genotipų HCV užsikrėtusius tiriamuosius gydant pagal rekomenduojamus gydymo planus, buvo stebėti maži virusologinio neveiksmingumo dažniai, todėl manoma, kad pradinių mutacijų buvimas turi mažai įtakos tikimybei, kad bus pasiektas ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA, ang. *sustained virologic response*, SVR).

Klinikiniai tyrimai

IIB ir III fazės tyrimuose dalyvavo 2 510 1-ojo genotipo HCV užsikrėtusių tiriamųjų, kurie buvo gydyti pagal gydymo planus, kurių sudėtyje buvo dasabuviro, ombitasviro ir paritapreviro kartu su ribavirinu ar be ribavirino (8, 12 arba 24 savaites), iš viso 74 tiriamiesiems (3 %) pasireiškė virusologinis neveiksmingumas (daugiausiai atkrytis po gydymo). Gydymo sukeltos mutacijos ir jų paplitimas populiacijoje, kurioje pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, nurodyti 5 lentelėje. NS3 mutacijos buvo stebėtos 50 tiriamųjų, NS5A mutacijos – 46 tiriamiesiems, NS5B mutacijos – 37 tiriamiesiems, o gydymo sukeltos visų trijų vaistinių medžiagų taikinių mutacijos – 30 iš 67 tiriamųjų 1a genotipo hepatito C virusais užsikrėtusiųjų grupėje. Remiantis 7 tiriamųjų, užsikrėtusių 1b genotipo virusais, duomenimis, gydymo sukeltos NS3 mutacijos buvo stebėtos 4 tiriamiesiems, NS5A – 2 tiriamiesiems ir po 1 tiriamąjį turėjo NS3 arba NS5A mutacijas. Nė vienam 1b genotipo virusais užsikrėtusiam tiriamajam nebuvo gydymo sukeltų visų trijų vaistinių medžiagų taikinių mutacijų.

5 lentelė. Bendra gydymo sukeltos aminorūgšties pasikeitimo, gydant pagal planą, kurio sudėtyje yra Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro kartu su ribavirinu (RBV) ar be jo, IIB ir III fazės klinikinių tyrimų metu (N = 2 510), duomenų analizė

Taikinys	Gydymo sukeltas aminorūgšties pasikeitimas ^a	1a genotipas N = 67 ^b % (n)	1b genotipas N = 7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^e	9 (6)	--
	Q30R ^e	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 %	--

a. Stebėta bent 2 tiriamiesiems, turintiems to paties potipio genotipą.

b. NS5B taikinio atveju N = 66.

- c. Aminorūgščių pasikeitimai buvo stebėti kartu su kitais gydymo sukeltais NS3 aminorūgščių pasikeitimais R155 ar D168 pozicijose.
- d. Buvo stebėti deriniai 1b genotipo virusais užsikrėtusiems tiriamiesiems.
- e. Buvo stebėti deriniai 6 % (4 iš 67) tiriamųjų.

Pastaba. Toliau išvardytos mutacijos buvo išskirtos ląstelių kultūroje, bet nebuvo sukeltos gydymo: 1a genotipo NS3 A156T mutantai bei 1b genotipo NS3 R155Q ir D168H mutantai; 1a genotipo NS5A Y93C/H mutantai bei 1b genotipo NS5A L31F/V ar Y93H derinio su L28M, L31F/V ar P58S mutantai; ir 1a genotipo NS5B Y448H mutantai bei 1b genotipo NS5B M414T ir Y448H mutantai.

Su atsparumu susijusio aminorūgščių pasikeitimo išlikimas

Su atsparumu dasabuvirui, ombitasvirui ir paritaprevirui susijusio atitinkamai NS5B, NS5A ir NS3 aminorūgščių pasikeitimo išlikimas buvo įvertintas, tiriant 1a genotipo virusais užsikrėtusius tiriamuosius IIb fazės tyrimų metu. Gydymo dasabuviru sukeltos NS5B M414T, G554S, S556G, G558R ar D559G/N mutacijos buvo stebėtos 34 tiriamiesiems. Gydymo ombitasviru sukeltos NS5A M28T, M28V ar Q30R mutacijos buvo stebėtos 32 tiriamiesiems. Gydymo paritapreviru sukeltos NS3 V36A/M, R155K ar D168V mutacijos buvo stebėtos 47 tiriamiesiems.

NS3 V36A/M ir R155K mutantai bei NS5B M414T ir S556G mutantai vis dar buvo aptikti 48-ąją savaitę po gydymo, o NS3 D168V mutantų ir visų kitų NS5B mutantų 48-ąją savaitę po gydymo nebuvo aptikta. Visos gydymo sukeltos NS5A mutacijos vis dar buvo aptinkamos 48-ąją savaitę po gydymo. Dėl didelio IVA dažnio 1b genotipo grupėje gydymo sukeltų šio genotipo mutacijų išlikimo tendencijų nustatyti negalima.

Nenustačius su atsparumu susijusio aminorūgšties pasikeitimo, negalima teigti, kad atsparių virusų koncentracijos neišsilaikė kliniškai reikšmingame lygmenyje. Ilgalaike virusų, turinčių su atsparumu Exviera ir ombitasvirui / paritaprevirui / ritonavirui susijusių aminorūgščių pasikeitimų, atsiradimo ir išsilaikymo klinikinė reikšmė gydymui ateityje nežinoma.

Kryžminis atsparumas

Tikimasi, kad pasireikš kryžminis atsparumas NS5A inhibitorių, NS3/4A proteazės inhibitorių ir nenukleozidinių NS5B inhibitorių grupės vaistiniams preparatams. Ankstesnio gydymo dasabuviru, ombitasviru ar paritapreviru reikšmė kitų NS5A inhibitorių, NS3/4A proteazės inhibitorių ar NS5B inhibitorių veiksmingumui netirta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Exviera, vartojamo kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, vartojant kartu su ribavirinu ar be jo, veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti septynių III fazės klinikinių tyrimų, įskaitant du tyrimus, kuriuose dalyvavo tik kompensuota kepenų ciroze sergantys tiriamieji (A klasės pagal Child-Pugh), kuriuose dalyvavo daugiau kaip 2 360 tiriamųjų, užsikrėtusių 1-ojo genotipo lėtine hepatito C infekcija, duomenų santrauka pateikta 6 lentelėje.

6 lentelė. III fazės pasaulinių daugiacentrių Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vartojimo kartu su ribavirinu (RBV) ar be jo tyrimų duomenys.

Tyrimas	Gydytų tiriamųjų skaičius	HCV genotipas (GT)	Tyrimo plano santrauka
Anksčiau negydyti tiriamieji, nesergantys kepenų ciroze			
<i>SAPPHIRE I</i>	631	GT1	A grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + RBV B grupė: placebo
<i>PEARL III</i>	419	GT1b	A grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + RBV B grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro
<i>PEARL IV</i>	305	GT1a	A grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + RBV B grupė: Exviera ir ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro
Anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydyti tiriamieji, nesergantys kepenų ciroze			
<i>SAPPHIRE II</i>	394	GT1	A grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + RBV B grupė: placebo
<i>PEARL II</i> (atviras)	179	GT1b	A grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + RBV B grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro
Anksčiau negydyti ir peginterferonu+ribavirinu gydyti tiriamieji, sergantys kompensuota kepenų ciroze			
<i>TURQUOISE II</i> (atviras)	380	GT1	A grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + RBV (12 savaitės) B grupė: Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro + RBV (24 savaitės)
<i>TURQUOISE III</i> (atviras)	60	GT1b	Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro (12 savaitės)

Visuose septyniuose tyrimuose buvo vartota 250 mg Exviera dozė du kartus per parą ir 25 mg/150 mg/100 mg ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozės vieną kartą per parą. Tiriamieji, kurie vartojo ribaviriną, vartojo 1 000 mg ribavirino dozę per parą, jeigu tiriamojo kūno masė buvo mažesnė kaip 75 kg, arba 1 200 mg ribavirino dozę per parą, jeigu tiriamojo kūno masė buvo 75 kg ar didesnė.

Ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA) buvo svarbiausioji vertinamoji baigtis, norint nustatyti HCV infekcijos išnaikinimo dažnį III fazės tyrimų metu, ir buvo apibūdinamas kiekybiškai neišmatuojama arba nenustatoma HCV RNR, praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos (IVA12). Kiekvienam tyrimui buvo nustatyta gydymo trukmė ir trukmė nepriklausė nuo tiriamojo HCV RNR koncentracijos (nebuvo jokio su atsaku susijusio algoritmo). HCV RNR koncentracijos plazmoje gydymo metu buvo išmatuotos, naudojant *COBAS TaqMan* HCV testą (2.0 versija), skirtą naudoti su didelio grynumo sistemomis. Mažiausias testu išmatuojamas kiekybinis rodmuo (angl., *the lower limit of quantification [LLOQ]*) buvo 25 TV/ml.

SAPPHIRE-I – 1-asis genotipas, anksčiau negydyti tiriamieji

SAPPHIRE-I buvo atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 631 anksčiau negydytas suaugęs tiriamasis, užsikrėtęs 1-ojo genotipo lėtine hepatito C viruso infekcija, nesergantis kepenų ciroze. Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras buvo vartoti kartu su ribavirinu 12 gydymo savaičių. Tiriamieji, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į placebo grupę, 12 savaičių vartojo placebo, o vėliau kitas 12 savaičių atviru būdu vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 631) amžiaus mediana buvo 52 metai (kitimo sritis nuo 18 iki 70), 54,5 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 5,4 % – juodaodžiai, 16,2 % kūno masės indeksas buvo ne mažesnis kaip 30 kg/m², 15,2 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 69,3 % nustatytas IL28B ne-CC genotipas, 79,1 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 15,4 % buvo diagnozuota vartų (portinė) fibrozė (F2) ir 8,7 % – tiltinė fibrozė (F3), 67,7 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV infekcija, 32,3 % – 1b genotipo HCV infekcija.

7 lentelėje nurodyti IVA12 dažniai 1-ojo genotipo HCV infekcija užsikrėtusiems, anksčiau negydytiems tiriamiesiems, kurie 12 savaičių vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu *SAPPHIRE-I* tyrimo metu.

7 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija, remiantis *SAPPHIRE-I* tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras kartu su RBV 12 savaičių		
	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	456/473	96,4	94,7, 98,1
1a genotipo HCV	308/322	95,7	93,4, 97,9
1b genotipo HCV	148/151	98,0	95,8, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu ^a	1/473	0,2	
Atkrytis	7/463	1,5	
Kiti ^b	9/473	1,9	

^a Patvirtinta HCV RNR koncentracija ≥ 25 TV/ml po to, kai gydymo metu HCV RNR koncentracija buvo < 25 TV/ml, patvirtinus HCV RNR koncentracijos padidėjimą 1 $\log_{10}$ TV/ml, palyginti su didžiausiu sumažėjimu, arba HCV RNR koncentracija nuolat yra ≥ 25 TV/ml ne trumpiau kaip 6 gydymo savaites.

^b Kiti yra tiriamieji, kuriems vaisto vartojimas nutrauktas anksčiau laiko ne dėl virusologinio neveiksmingumo ir tie, kuriems nebuvo HCV RNR koncentracijos duomenų IVA12 vertinimo laikotarpiu).

Nė viename tiriamajam, užsikrėtusiam 1b genotipo HCV, nebuvo virusologinio neveiksmingumo gydymo metu, o viename tiriamajam, užsikrėtusiam 1b genotipo HCV, pasireiškė atkrytis.

PEARL-III – 1b genotipas, anksčiau negydyti tiriamieji

PEARL-III buvo atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 419 anksčiau negydytų suaugusių tiriamųjų, užsikrėtusių 1b genotipo lėtine hepatito C viruso infekcija, nesergančių kepenų ciroze. Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirtas 12 savaičių gydymas Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru kartu su ribavirinu ar be ribavirino.

Gydytų tiriamųjų (N = 419) amžiaus mediana buvo 50 metų (kitimo sritis nuo 19 iki 70), 45,8 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 4,8 % – juodaodžiai, 16,5 % kūno masės indeksas buvo ne mažesnis kaip 30 kg/m², 9,3 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 79,0 % nustatytas IL28B ne-CC genotipas, 73,3 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 20,3 % buvo diagnozuota vartų (portinė) kepenų fibrozė (F2) ir 10,0 % – tiltinė kepenų fibrozė (F3).

8 lentelėje nurodyti IVA12 dažniai 1b genotipo HCV užsikrėtusiems anksčiau negydytiems tiriamiesiems, kurie 12 savaičių vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu ar be ribavirino, *PEARL III* tyrimo metu. Šiame tyrime vartojant Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą be ribavirino, IVA12 dažniai (99,0 %) buvo panašūs į dažnius, vartojant Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu (99,5 %).

8 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1b genotipo HCV, remiantis *PEARL III* tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras 12 savaičių					
	Kartu su RBV			Be RBV		
	n/N	%	95 % PI	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	1/210	0,5		0/209	0	
Atkrytis	0/210	0		0/209	0	
Kiti	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – 1a genotipas, anksčiau negydyti tiriamieji

PEARL-IV buvo atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 305 anksčiau negydyti suaugę tiriamieji, užsikrėtę 1a genotipo lėtine hepatito C viruso infekcija, nesergantys kepenų ciroze. Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu santykiu 1:2 buvo paskirtas 12 savaičių gydymas Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru kartu su ribavirinu ar be ribavirino.

Gydytų tiriamųjų (N = 305) amžiaus mediana buvo 54 metai (kitimo sritis nuo 19 iki 70), 65,2 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 11,8 % – juodaodžiai, 19,7 % kūno masės indeksas buvo ne mažesnis kaip 30 kg/m², 20,7 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 69,2 % nustatytas IL28B ne-CC genotipas, 86,6 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 18,4 % buvo diagnozuota vartų (portinė) kepenų fibrozė (F2) ir 17,7 % – tiltinė kepenų fibrozė (F3).

9 lentelėje nurodyti IVA12 dažniai 1a genotipo HCV infekcija užsikrėtusiems anksčiau negydytiems tiriamiesiems, kurie 12 savaičių vartojo Exviera ir ombitasvirą/paritaprevirą/ritonavirą kartu su ribavirinu ar be ribavirino *PEARL IV* tyrimo metu. Šiame tyrime gydymas Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru be ribavirino buvo ne blogesnis už gydymą Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru kartu su ribavirinu.

9 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, remiantis PEARL IV tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras 12 savaičių					
	Kartu su RBV			Be RBV		
	n/N	%	95 % PI	n/N	%	95 % PI
Bendrasis SVA12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	1/100	1,0		6/205	2,9	
Atkrytis	1/98	1,0		10/194	5,2	
Kiti	1/100	1,0		4/205	2,0	

Kinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydyti suaugusieji

SAPPHIRE-II – 1-asis genotipas, anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydyti tiriamieji

SAPPHIRE-II buvo atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 394 tiriamieji, užsikrėtę 1-ojo genotipo lėtine hepatito C viruso infekcija, nesergantys kepenų ciroze, kuriems nebuvo pasiektas IVA ankstesnio gydymo pegIFN/RBV metu. Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras kartu su ribavirinu buvo vartoti 12 gydymo savaičių. Tiriamieji, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas vartoti placebo 12 savaičių, vėliau kitas 12 savaičių vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 394) amžiaus mediana buvo 54 metai (kitimo sritis nuo 19 iki 71), 49,0 % tiriamųjų visiškai nereagavo į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 21,8 % pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV ir 29,2 % patyrė atkrytį, anksčiau gydant pegIFN/RBV, 57,6 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 8,1 % – juodaodžiai, 19,8 % kūno masės indeksas buvo ne mažesnis kaip 30 kg/m², 20,6 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 89,6 % nustatytas IL28B ne-CC genotipas, 87,1 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 17,8 % buvo diagnozuota vartų (portinė) kepenų fibrozė (F2) ir 14,5 % – tiltinė kepenų fibrozė (F3), 58,4 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV infekcija, 41,4 % – 1b genotipo HCV infekcija.

10 lentelėje nurodyti IVA12 dažniai 1 genotipo infekcija užsikrėtusiems, anksčiau gydytiems tiriamiesiems, kurie 12 savaičių vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu SAPPHIRE-II tyrimo metu.

10 lentelė. IVA12 anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV, remiantis SAPPHERE-II tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras kartu su RBV 12 savaitių		
	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	286/297	96,3	94,1, 98,4
1a genotipo HCV	166/173	96,0	93,0, 98,9
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
1b genotipo HCV	119/123	96,7	93,6, 99,9
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu	0/297	0	
Atkrytis	7/293	2,4	
Kiti	4/297	1,3	

Nė vienam tiriamajam užsikrėtusiam 1b genotipo HCV nepasireiškė VNV gydymo metu ir 2 tiriamiesiems užsikrėtusiems 1b genotipo HCV pasireiškė atkrytis.

PEARL-II –1b genotipas, anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydyti tiriamieji

PEARL-II buvo atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 179 suaugusieji, užsikrėtę 1b genotipo lėtine hepatito C viruso infekcija, nesergantys kepenų ciroze, kuriems nebuvo pasiektas IVA ankstesnio gydymo pegIFN/RBV metu. Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirtas 12 savaitių gydymas Exviera ir ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru kartu su ribavirinu ar be ribavirino.

Gydytų tiriamųjų (N = 179) amžiaus mediana buvo 57 metai (kitimo sritis nuo 26 iki 70), 35,2 % tiriamųjų visiškai nereagavo į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 28,5 % pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV ir 36,3 % patyrė atkrytį, anksčiau gydant pegIFN/RBV, 54,2 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 3,9 % – juodaodžiai, 21,8 % kūno masės indeksas buvo ne mažesnis kaip 30 kg/m², 12,8 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 90,5 % nustatytas IL28B ne-CC genotipas, 87,7 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 17,9 % buvo diagnozuota vartų (portinė) kepenų fibrozė (F2) ir 14,0 % – tiltinė kepenų fibrozė (F3).

11 lentelėje nurodyti IVA12 dažniai 1b genotipo HCV infekcija užsikrėtusiems, anksčiau gydytiems tiriamiesiems, kurie 12 savaitių vartojo Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su ribavirinu ar be ribavirino PEARL II tyrimo metu. Remiantis šio tyrimo duomenimis, Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą vartojant be ribavirino, IVA12 dažniai (100 %) buvo panašūs kaip vartojant Exviera ir ombitasvirą/paritaprevirą/ritonavirą kartu su ribavirinu (97,7 %).

11 lentelė. IVA12 anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1b genotipo HCV, remiantis PEARL II tyrimo duomenimis

Gydymas baigtis	Exviera and ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras 12 savaičių					
	Kartu su RBV			Be RBV		
	n/N	%	95 % PI	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasireiškė IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	0/88	0		0/91	0	
Atkrytis	0/88	0		0/91	0	
Kiti	2/88	2,3		0/91	0	

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo tiriamieji, sergantys kompensuota ciroze

TURQUOISE-II – 1-asis genotipas, anksčiau negydyti arba peginterferonu+ribavirinu gydyti tiriamieji, sergantys kompensuota kepenų ciroze

TURQUOISE-II buvo atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 380 tiriamųjų, užsikrėtusių 1-ojo genotipo HCV infekcija ir sergančių kompensuota kepenų ciroze (A klasės pagal Child-Pugh), kurie buvo arba anksčiau negydyti, arba jiems nebuvo pasiektas IVA ankstesnio gydymo pegIFN/RBV metu. Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru kartu su ribavirinu buvo gydyta arba 12, arba 24 savaites.

Gydytų tiriamųjų (N = 380) amžiaus mediana buvo 58 metai (kitimo sritis nuo 21 iki 71), 42,1 % tiriamųjų nebuvo gydyti anksčiau, 36,1 % tiriamųjų visiškai nereagavo į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 8,2 % pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 13,7 % patyrė atkrytį, anksčiau gydant pegIFN/RBV, 70,3 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 3,2 % – juodaodžiai, 28,4 % kūno masės indeksas buvo ne mažesnis kaip 30 kg/m², 14,7 % trombocitų kiekiai buvo mažesni kaip 90 x 10⁹/l, 49,7 % albuminų koncentracija buvo mažesnė kaip 40 g/l, 86,1 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 81,8 % nustatytas IL28B ne-CC genotipas, 24,7 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 68,7 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV infekcija, 31,3 % – 1b genotipo HCV infekcija.

12 lentelėje nurodyti IVA12 dažniai 1-ojo genotipo HCV infekcija užsikrėtusiems, kompensuota kepenų ciroze sergantiems, anksčiau negydytiems arba pegIFN/RBV gydytiems tiriamiesiems.

12 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems arba pegIFN/RBV gydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija ir sergantiems kompensuota kepenų ciroze

Gydymo baigtis	Exviera ir ombitasviras/paritapreviras/ritonaviras kartu su RBV					
	12 savaičių			24 savaitės		
	n/N	%	PI ^a	n/N	%	PI ^a
Bendrasis IVA12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
1a genotipo HCV	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Anksčiau negydyti tiriamieji	59/64	92,2		53/56	94,6	
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
1b genotipo HCV	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Anksčiau negydyti tiriamieji	22/22	100		18/18	100	
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	1/208	0,5		3/172	1,7	
Atkrytis	12/203	5,9		1/164	0,6	
Kiti	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. 97,5 % pasikliautiniai intervalai buvo naudojami, vertinant svarbiausias veiksmingumo vertinamąsias baigtis (bendrojo IVA12 dažnį); 95 % pasikliautiniai intervalai buvo naudojami, vertinant papildomas veiksmingumo vertinamąsias baigtis (IVA12 dažnius tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1a ir 1b genotipų HCV infekcija).

1a genotipo infekcija užsikrėtusių pacientų, sergančių kepenų ciroze, atkryčio dažniai priklausomai nuo pradinių laboratorinių parametrų reikšmių pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. TURQUOISE-II: 1a genotipo infekcija užsikrėtusių pacientų, sergančių kompensuota kepenų ciroze, atkryčio dažniai pagal pradinės laboratorinių parametrų reikšmes po 12 ir 24 savaičių gydymo

	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras su RBV 12 savaičių gydymo grupė	Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras su RBV 24 savaičių gydymo grupė
Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, skaičius gydymo pabaigoje	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocitai $\geq 90 \times 10^9/l$ IR albuminas ≥ 35 g/l prieš gydymą		
Taip (visi trys pirmiau išvardyti parametrai)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ne (bet kuris pirmiau išvardytų parametrų)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = serumo alfa fetoproteinas		

Vertinant tiriamuosius, kurių visų trijų laboratorinių parametrų pradinės reikšmės buvo palankios (AFP < 20 ng/ml, trombocitai $\geq 90 \times 10^9/l$ ir albuminas ≥ 35 g/l), tiriamųjų, gydytų 12 savaičių, atkryčio dažnis buvo panašus į tiriamųjų, gydytų 24 savaites.

TURQUOISE-III: 1b genotipo hepatito C viruso infekcija užsikrėtusių ir kepenų ciroze sergančių, ribavirinu negydomų tiriamųjų klinikinis tyrimas

TURQUOISE-III – tai 3b fazės atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas, kuriame vertintas Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro (be ribavirino) 12 savaičių trukmės gydymo veiksmingumas ir saugumas suaugusiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1b genotipo hepatito C viruso infekcija ir sergantiems kompensuota kepenų ciroze, kurie anksčiau nebuvo gydyti arba buvo gydyti pegIFN/RBV.

Randomizuoti ir gydyti 60 pacientų, 60/60 (100%) pasiekė IVA12. Pagrindinės jų charakteristikos pateiktos žemiau.

14 lentelė. Pagrindinės TURQUOISE-III tyrimo demografinės charakteristikos

Characteristika	N = 60
Amžius, mediana (kitimo sritis) metais	60,5 (26-78)
Vyriška lytis, n (%)	37 (61)
IL28B ne-CC genotipas, n (%)	50 (83)
Ankstesnis hepatito C viruso infekcijos gydymas	
negydyti, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Albumino koncentracija tyrimo pradžioje, mediana g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Trombocitų skaičius tyrimo pradžioje, mediana ($\times 10^9/L$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Bendroji klinikinių tyrimų duomenų analizė

Atsako trukmė

Ir IVA12, ir IVA24 HCV RNR duomenis turėjo iš viso 660 tiriamųjų, dalyvavusių II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose. Palankią prognozę rodė 99,8 % šių tiriamųjų IVA12 ir IVA24 duomenys.

Visų veiksmingumo duomenų analizė

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, 1075 tiriamieji (įskaitant 181 tiriamąjį, sergantį kompensuota kepenų ciroze), kurie buvo užsikrėtę 1-ojo genotipo HCV, buvo gydyti pagal rekomenduojamą gydymo planą (žr. 4.2 skyrių). 15 lentelėje yra nurodyti šių tiriamųjų IVA dažniai.

97 % tiriamųjų, kurie buvo gydyti pagal rekomenduojamą gydymo planą, buvo pasiektas bendrasis IVA (tarp jų buvo 181 tiriamasis, sergantis kompensuota kepenų ciroze, iš kurių 97 % pasiekė IVA), o 0,5 % pasireiškė virusologinis proveržis bei 1,2 % patyrė atkrytį po gydymo.

15 lentelė. IVA12 dažniai, gydant pagal rekomenduojamus gydymo planus, pagal pacientų grupes

Gydymo trukmė	1b genotipo HCV Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras		1a genotipo HCV Exviera ir ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras kartu su RBV	
	Nesergantys kepenų ciroze	Sergantys kompensuota kepenų ciroze	Nesergantys kepenų ciroze	Sergantys kompensuota kepenų ciroze
	12 savaičių	12 savaičių	12 savaičių	24 savaitės
Anksčiau negydyti tiriamieji	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Anksčiau pegIFN/RBV gydyti tiriamieji	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Anksčiau patirtas atkrytis	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Anksčiau pasireiškęs dalinis atsakas	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Anksčiau nebuvo jokio atsako	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Kitas pegIFN/RBV neveiksmingumas	0	100% (18/18) ⁺	0	0
IŠ VISO	100 % (301/301)	99 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+ Kitas pegIFN/RBV neveiksmingumas apima nepilnai charakterizuotą atsako nebuvimą, atkrytį/virusologinį proveržį arba kitokį pegIFN neveiksmingumą.

Ribavirino dozės koregavimo įtaka IVA tikimybei

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, 91,5 % tiriamųjų neprireikė ribavirino dozės keitimo gydymo metu. Remiantis 8,5 % tiriamųjų, kuriems prireikė ribavirino dozės keitimo gydymo metu, duomenimis, IVA dažnis (98,5 %) buvo panašus į tiriamųjų, kurie ir toliau vartojo pradinę ribavirino dozę viso gydymo metu.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, užsikrėtę 1-ojo genotipo HCV infekcija kartu su ŽIV-1 infekcija

Atvirame klininiame tyrime (*TURQUOISE-I*) 12 arba 24 savaičių trukmės gydymo Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vartojamo su ribavirinu saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 63 tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo lėtinio hepatito C infekcija kartu su ŽIV-1 infekcija. Dozavimo rekomendacijas pacientams, užsikrėtusiems HCV + ŽIV-1 infekcijomis, žr. 4.2 skyriuje. Tiriamieji buvo gydyti pagal pastovios ŽIV-1 antiretrovirusinės terapijos (ART) planą, pagal kurį buvo skirtas ritonaviro sustiprintas atazanaviras arba raltegraviras kartu su foniniu gydymu tenofoviru ir emtricitabinu arba lamivudinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 63) amžiaus mediana buvo 51 metai (kitimo sritis nuo 31 iki 69); 24 % tiriamųjų buvo juodaodžiai; 81 % tiriamųjų genotipas buvo IL28B ne-CC; 19 % tiriamųjų sirgo kompensuota kepenų ciroze; 67 % anksčiau nebuvo gydyti nuo HCV; 33 % ankstesnis pegIFN/RBV gydymas buvo nesėkmingas; 89 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV infekcija.

16 lentelėje pateikti IVA12 dažniai *TURQUOISE-I* tyrime dalyvavusiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija kartu su ŽIV-1 infekcija.

16 lentelė. IVA12 dažniai *TURQUOISE-I* tyrime dalyvavusiems tiriamiesiems, kartu užsikrėtusiems ŽIV-1

Vertinamoji baigtis	A grupė 12 savaičių N = 31	B grupė 24 savaitės N = 32
IVA12, n/N (%) [95% PI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Tiriamųjų, kuriems nepasiekas IVA12, baigtys		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0	1
Atkrytis po gydymo	1	2 ^a
Kiti	1	0

a. Remiantis pradinių ir virusologinio neveiksmingumo mėginių analize, šie virusologinio neveiksmingumo atvejai tikriausiai pasireiškė dėl pakartotinės infekcijos.

TURQUOISE-I tyrimo duomenimis, IVA12 dažniai kartu HCV ir ŽIV -1 infekcijomis užsikrėtusiems tiriamiesiems atitiko IVA12 dažnius, stebėtus vien tik HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems, dalyvavusiems III fazės tyrimuose. Septyniems iš 7 tiriamųjų, užsikrėtusių 1b genotipo infekcija, ir 51 iš 56 tiriamųjų, užsikrėtusių 1a genotipo infekcija, buvo pasiektas IVA12. Kiekvienoje grupėje 5 iš 6 tiriamųjų, sirgusių kompensuota kepenų ciroze, buvo pasiektas IVA12.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji su persodintomis kepenimis

CORAL-1 tyrime 24 savaičių trukmės gydymo Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vartojamų su ribavirinu saugumas ir veiksmingumas buvo ištirtas 34-iems 1-ojo genotipo HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems, turėjusiems persodintas kepenis, kuriems įtraukimo metu buvo praėję mažiausiai 12 mėnesių nuo transplantacijos. Ribavirino dozė kiekvienam pacientui buvo paskirta individualiai tyrėjo sprendimu. Daugeliui tiriamųjų buvo paskirta 600-800 mg pradinė dozė ir dauguma pacientų tebevartojo 600-800 mg per parą gydymo pabaigoje.

Buvo įtraukti 34 tiriamieji (29 buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV ir 5 buvo užsikrėtę 1b genotipo HCV), kurie po transplantacijos nebuvo gydyti nuo HCV infekcijos ir kurių kepenų fibrozės laipsnis pagal

METAVIR klasifikaciją buvo F2 arba mažesnis. Trisdešimt trims iš 34 tiriamųjų (97,1 %) buvo pasiektas IVA12 (96,6 % tiriamųjų, užsikrėtusių 1a genotipo infekcija, ir 100 % tiriamųjų, užsikrėtusių 1b genotipo infekcija). Vienam tiriamajam, užsikrėtusiam 1a genotipo HCV, po gydymo pasireiškė atkrytis.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems taikoma ilgalaikė pakeičiamoji opioidų terapija

II fazės daugiacentriame atvirame vienos grupės tyrime 38 anksčiau negydyti arba anksčiau pegIFN/RBV gydyti tiriamieji, nesergantys kepenų ciroze, užsikrėtę 1 genotipo HCV infekcija, vartojantys pastovias metadono (N = 19) arba buprenorfino dozes su naloksonu arba be jo (N = 19) 12 savaičių buvo gydyti Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru kartu su ribavirinu. Gydytų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 51 metai (kitimo sritis nuo 26 iki 64); 65,8 % buvo vyrai ir 5,3 % buvo juodaodžiai. Daugumos tiriamųjų (86,8 %) pradinė HCV RNR koncentracija buvo mažiausiai 800 000 TV/ml ir dauguma tiriamųjų (84,2 %) buvo užsikrėtę 1a genotipo infekcija; 68,4 % genotipas buvo IL28B ne-CC; 15,8 % sirgo vartų (portine) kepenų fibroze (F2) ir 5,3 % - tiltine kepenų fibroze (F3); 94,7 % anksčiau nebuvo gydyti nuo HCV.

Iš viso, 37 (97,4 %) iš 38 tiriamųjų pasiektas IVA12. Nė vienam iš tiriamųjų nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu arba atkrytis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti lėtinio hepatito C gydymo Exviera ir ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikta 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro derinio farmakokinetinės savybės buvo įvertintos tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki suaugę tiriamieji ir tiriamieji, sergantys lėtiniu hepatitu C, metu. 17 lentelėje nurodyti vidutiniai C_{max} ir AUC sveikų savanorių, vartojančių kartotines Exviera 250 mg dozes du kartus per parą kartu su 25 mg/150 mg/100 mg ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro dozėmis vieną kartą per parą su maistu, organizme.

17 lentelė. Geometrinis vidutinis C_{max} ir AUC, vartojant 250 mg Exviera du kartus per parą kartu su 25 mg/150 mg/100 mg ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vieną kartą per parą su maistu, tiriant sveikus savanorius.

	C_{max} (ng/ml) (CV%)	AUC (ng*val./ml) (CV%)
Dasabuviras	1 030 (31)	6 840 (32)

Absorbcija

Išgertas dasabuviras absorbuojamas iš virškinimo trakto vidutiniškai per maždaug 4-5 valandas (vidutinis T_{max}). Dasabuviro ekspozicija didėjo proporcingai dozei, o dasabuviro kaupimasis organizme yra minimalus. Dasabuviro skiriamo kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru farmakokinetikos pusiausvyrą pasiekama per maždaug 12 dozavimo parų.

Maisto įtaka

Dasabuvirą reikia vartoti su maistu. Visi klinikiniai dasabuviro tyrimai buvo atlikti, vartojant vaistinius preparatus su maistu.

Maistas padidino dasabuviro ekspoziciją (AUC) 30 %, palyginti su vartojimu nevalgius. Ekspozicijos padidėjimas buvo panašus, nepriklausomai nuo maisto pobūdžio (pvz., labai riebus maistas, palyginti

su vidutinio riebumo maistu) ar kaloringumo (maždaug 600 kcal, palyginti su maždaug 1 000 kcal). Norint padidinti absorbciją, Exviera reikia išgerti su maistu, nekreipiant dėmesio į riebalų ar kalorijų kiekį.

Pasiskirstymas

Daug dasabuviro prisijungia prie plazmos baltymų. Prisijungimas prie plazmos baltymų tiriamųjų, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, organizme reikšmingai nepakitęs. Koncentracijų žmogaus kraujyje ir plazmoje santykis nuo 0,5 iki 0,7 rodo, kad iš kraujo sudedamųjų dalių dasabuviras daugiausiai pasiskirsto kraujo plazmoje. Maždaug 99,5 % dasabuviro ir 94,5 % pagrindinio dasabuviro metabolito M1 buvo prisijungę prie žmogaus plazmos baltymų, esant koncentracijoms nuo 0,05 iki 5 mikrogramų/ml ribose. Esant pastoviai koncentracijai, M1 ir dasabuviro ekspozicijų santykis yra apytiksliai 0.6. Atsižvelgiant į prisijungimą prie baltymų ir M1 *in vitro* aktyvumą prieš 1-ojo genotipo HCV, jo indėlis į veiksmingumą turėtų būti panašus kaip dasabuviro. Be to, M1 yra kepenų apykaitos *OATP* šeimos ir *OCT1* nešiklių substratas, taigi, koncentracija hepatocituose ir, tuo pačiu, indėlis į veiksmingumą gali būti didesnis nei dasabuviro.

Biotransformacija

Dasabuviras yra daugiausiai metabolizuojamas, veikiant CYP2C8, ir mažesnis jo kiekis metabolizuojamas, veikiant CYP3A. Žmogui išgėrus 400 mg ¹⁴C-dasabuviro dozę, nepakitęs dasabuviras buvo pagrindinė (maždaug 60 %) su vaistiniu preparatu susijusi radioaktyvi medžiaga plazmoje. Plazmoje buvo identifikuoti septyni metabolitai. Labiausiai paplitęs metabolitas plazmoje yra M1, kuris sudarė 21 % su vaistiniu preparatu susijusios radioaktyvios medžiagos (AUC) kraujyje po vienkartinės dozės; jis susidaro, vykstant oksidaciniam metabolizmui, daugiausiai veikiant CYP2C8.

Eliminacija

Geriant dasabuviro dozes kartu su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru, vidutinis dasabuviro pusinės eliminacijos iš plazmos periodas truko maždaug 6 valandas. Išgėrus 400 mg ¹⁴C-dasabuviro dozę, maždaug 94 % radioaktyvios medžiagos pašalinoma su išmatomis ir ribotas kiekis (maždaug 2 %) radioaktyvios medžiagos pašalinoma su šlapimu. Nepakitęs dasabuviras sudarė 26,2 % ir M1 – 31,5 % su išmatomis pašalintos dozės. M1 yra daugiausiai šalinamas tiesioginės ekskrecijos su tulžimi būdu, kartu vykstant konjugacijai su gliukurono rūgštimi dalyvaujant UGT ir mažesnis kiekis oksidacinio metabolizmo būdu.

Dasabuviras neslopina organinių anijonų nešiklio (*OAT1*) *in vivo* ir nesitikima, kad esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, jis galėtų slopinti organinių katijonų nešiklius (*OCT2*), organinių anijonų nešiklius (*OAT3*), arba vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklius (*MATE1* ir *MATE2K*). Dėl to Exviera neturi įtakos vaistiniams preparatams, kurių pernašoje dalyvauja šie baltymai.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, amžiaus padidėjimas arba sumažėjimas 10 metų nuo 54 metų (amžiaus mediana III fazės tyrimuose) < 10 % pakeičia dasabuviro ekspozicijas. Informacijos apie farmakokinetiką vyresnių kaip 75 metų pacientų organizme nėra.

Lytis ar kūno masė

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, dasabuviro ekspozicijos moterų organizme yra maždaug 14-30 % didesnės nei vyrų. Kūno masės pokytis 10 kg nuo 76 kg (kūno masės mediana III fazės tyrimuose) < 10 % pakeičia dasabuviro ekspozicijas.

Rasė ar etninė grupė

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, dasabuviro ekspozicijos tiriamųjų azijiečių organizme yra nuo 29 % iki 39 % didesnės nei tiriamųjų ne azijiečių.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Buvo įvertintos 25 mg ombitasviro, 150 mg paritapreviro ir 100 mg ritonaviro derinio, vartojamo kartu su 400 mg dasabuviro, farmakokinetinės savybės tiriamųjų, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas [KrKl]: 60-89 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl: 30-59 ml/min.) ir sunkus (KrKl: 15-29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali.

Tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vidutiniai dasabuviro AUC rodmenys buvo didesni, atitinkamai, 21 %, 37 % ir 50 %. Dasabuviro metabolito M1 AUC rodmenys buvo mažesni, atitinkamai, 6 %, 10% ir 13 %.

Dasabuviro ekspozicijos pokyčiai tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme laikomi kliniškai nereikšmingais. Riboti pacientų, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, duomenys ir šioje pacientų grupėje kliniškai reikšmingų ekspozicijos pokyčių nerodo. Exviera dozės pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ar dializuojamiems pacientams, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, koreguoti nereikia. (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Buvo įvertintos 400 mg dasabuviro, 25 mg ombitasviro, 200 mg paritapreviro ir 100 mg ritonaviro derinio farmakokinetinės savybės tiriamųjų, kuriems yra lengvas (A klasės pagal Child-Pugh), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh) ir sunkus (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su tiriamųjų, kurių kepenų funkcija normali.

Tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dasabuviro AUC rodmenys buvo, atitinkamai, 17 % didesni, 16 % mažesni ir 325 % didesni. Dasabuviro metabolito M1 AUC rodmenys atitinkamai nepakito, buvo 57 % mažesni ir 77 % didesni. Dasabuviro ir jo metabolito M1 junginasis prie plazmos baltymų tiriamųjų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, organizme reikšmingai nesiskyrė, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro farmakokinetika vaikų populiacijos pacientų organizme neištirta (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dasabuviras nesukėlė genotoksinio poveikio, atliekant eilę tyrimų *in vitro* ar *in vivo*, įskaitant mutageniškumo tyrimus su bakterijomis, chromosomų aberacijų tyrimus su žmogaus periferinio kraujo limfocitais ir pelių mikrobranduolių tyrimus *in vivo*.

Dasabuviras nesukėlė kancerogeninio poveikio 6 mėnesius trukusio transgeninių pelių tyrimo metu iki didžiausių tirtų dozių (2 g/kg per parą), kurias vartojant, dasabuviro AUC ekspozicijos buvo maždaug 19 kartų didesnės už rekomenduojamą 500 mg dozę (po 250 mg du kartus per parą), veikiančią vartojančio žmogaus organizmą.

Dasabuviras taip pat nesukėlė kancerogeninio poveikio 2 metus trukusio tyrimo su žiurkėmis metu, duodant joms dozę (didžiausia tirta dozė neviršijo 800 mg/kg per parą), kurią vartojant dasabuviro ekspozicija buvo 19 kartų didesnė už rekomenduojamą 500 mg dozę, skiriamą žmonėms.

Dasabuviras neveikė embriono ar vaisiaus gyvybingumo ar vislumo tyrimuose su graužikais ir nesukėlė teratogeninio poveikio dviejų rūšių gyvūnams. Apie nepageidaujamą poveikį atsivestų jauniklių elgsenai, reprodukcijai ar vystymuisi nepranešta. Vartojant didžiausią tirtą dasabuviro dozę, ekspozicijos buvo nuo 16 iki 24 kartų (tyrimai su žiurkėmis) ar 6 karta (tyrimai su triušiais) didesnės už ekspozicijas, kurios veikia didžiausią rekomenduojamą gydymą dozę vartojančio žmogaus organizmą.

Dasabuviras buvo pagrindinė medžiaga, nustatyta žiurkių piene laktacijos laikotarpiu, nesukėlus poveikio žindomiems žiurkiukams. Pusinės eliminacijos laikas žiurkių piene buvo šiek tiek trumpesnis nei plazmoje, AUC buvo maždaug 2 kartus mažesnis nei plazmoje. Kadangi dasabuviras yra BCRP substratas, pasiskirstymas į pieną gali pasikeisti, jei šis nešiklis yra slopinamas arba sužadinamas kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų. Minimalūs kiekiai su dasabuviru susijusių medžiagų prasiskverbė per vaikingų žiurkių placentą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))

Laktozė monohidratas

Kopovidonas

Kroskarmeliozės natrio druska

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Titano dioksidas (E171)

Polietilenglikolis 3350

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Exviera plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos PVC / PE / PCTFE aliuminio folijos lizdinėmis plokštelėmis.

56 tabletės (sudėtinė kartono dėžutė, kurioje yra 4 vidinės kartono dėžutės, kiekvienoje iš jų yra po 14 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/983/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMODATA

Registravimo data: 2015 m. sausio mėn. 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
VOKIETIJA

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo registravimo dienos. Vėliau registruotojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Aprašymas	Terminas
Siekiant įvertinti su Exviera susijusį hepatoceliulinės karcinomos atsinaujinimą, registruotojas turi atlikti perspektyvinį saugumo tyrimą, panaudodamas duomenis iš gerai apibrėžtos grupės pacientų kohortos ir remdamasis suderintu protokolu. Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta:	2021 m. 2-ąją ketvirtį

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sudėtinė išorinė kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės (4 pakuotės po 14 tablečių)– įskaitant mėlynąją dėžutę

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exviera 250 mg plėvele dengtos tabletės
Dasabuvirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg dasabuviro (natrio monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 56 (4 pakuotės po 14) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartokite po **vieną** tabletę ryte.
Vartokite po **vieną** tabletę vakare.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: { mm/ MMMM} mėnuo, [metai]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/983/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

exviera

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sudėtinė vidinė kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių– be mėlynosios dėžutės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exviera 250 mg plėvele dengtos tabletės
Dasabuvirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg dasabuviro (natrio monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai pardavinėti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartokite po **vieną** tabletę ryte.
Vartokite po **vieną** tabletę vakare.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: { mm/ MMMM } mėnuo, [metai]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/983/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

exviera

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exviera 250 mg tabletės
Dasabuvirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:{ mm/ MMMM} *mėnuo, [metai]*

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Exviera 250 mg plėvele dengtos tabletės

Dasabuviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Exviera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Exviera
3. Kaip vartoti Exviera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Exviera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Exviera ir kam jis vartojamas

Exviera yra antivirusinis vaistas, kuriuo gydomi suaugusieji, sergantys lėtiniu (ilgalaikiu) hepatitu C (hepatito C viruso sukelta infekcine liga, kuri pažeidžia kepenis). Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos dasabuviro.

Exviera veikia stabdydamas hepatito C virusų dauginimąsi ir naujų ląstelių užkrėtimą, tokiu būdu ilgai virusai pašalinami iš kraujo.

Exviera tabletės pačios vienos neveikia. Jos visada yra vartojamos kartu su kitu antivirusiniu vaistu, kurio sudėtyje yra ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro. Kai kuriems pacientams taip pat gali būti skiriamas kitas antivirusinis vaistas, vadinamas ribavirinu. Jūsų gydytojas patars, kuriuos iš šių vaistų vartoti kartu su Exviera.

Labai svarbu perskaityti kitų kartu su Exviera vartojamų antivirusinių vaistų pakuotės lapelius. Jei turite klausimų apie savo vaistus, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Exviera

Exviera vartoti negalima:

- jeigu yra alergija dasabuvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra kitų, ne su hepatitu C susijusių, sunkių kepenų funkcijos sutrikimų;
- jeigu vartojate kurį nors iš toliau lentelėje išvardytų vaistų, nes vartojant Exviera ir ombitasvirą / paritaprevirą / ritonavirą kartu su šiais vaistais, gali pasireikšti sunkus ar gyvybei pavojingas poveikis. Šie vaistai gali turėti įtakos Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro veikimui, taip pat Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro gali daryti įtaką šių vaistų veikimui.

Vaistai, kurių negalima vartoti kartu su Exviera	
Vaistas ar veiklioji medžiaga	Vaisto paskirtis
Karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis	Epilepsijai gydyti.
Efavirenas, etravirinas, nevirapinas	ŽIV infekcijai gydyti.
Enzalutamidas	Prostatos vėžiui gydyti.
Etinilestradiolio turintys vaistai, kurių yra daugelyje kontraceptinių tablečių ir kontracepcijai vartojamų makšties žiedų	Kontracepcijai.
Gemfibrozilis	Cholesterolio ir kitų riebalų koncentracijoms kraujyje mažinti.
Mitotanas	Kai kuriems antinksčių navikams gydyti.
Rifampicinas	Bakterinėms infekcijoms gydyti.
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Vaistažolių vaistas nerimui ir lengvai depresijai gydyti. Gali būti įsigyjamas be recepto.

Nevartokite Exviera, jei kuris nors iš pirmiau paminėtų vaistų ar būklių Jums tinka. Jei nesate tikri, prieš vartodami Exviera, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Exviera, jeigu:

- sergate kitokia nei hepatitas C kepenų liga;
- esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti.

Exviera ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro vartojimo metu pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums pasireiškė toliau išvardyti simptomai, nes jie gali rodyti kepenų sutrikimo sunkėjimą.

- Jus pykina, vemiate arba praradote apetitą.
- Pastebėjote, kad pagelto Jūsų oda arba akys.
- Jūsų šlapimas yra tamsesnis nei įprastai.
- Pasireiškia sumišimas.
- Pastebėjote patinimą skrandžio srityje.

Jei kuri nors iš pirmiau paminėtų būklių Jums tinka ar nesate tikri, prieš vartodami Exviera, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kraujo tyrimai

Jūsų gydytojas ištirs Jūsų kraują prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo Exviera. Taip bus daroma tam, kad gydytojas galėtų:

- nustatyti, kokių kitų vaistų ir kiek laiko Jūs turėtumėte vartoti gydymo Exviera metu;
- patvirtinti gydymo veiksmingumą, ir kad Jūs nebeturite hepatito C viruso;
- patikrinti Exviera ar kitų antivirusinių vaistų (tokių kaip ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras ir ribavirinas), paskirtų vartoti kartu su Exviera, šalutinį poveikį.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Exviera vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus. Exviera vartojimas vaikams ir paaugliams kol kas nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Exviera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra vaistų, kuriuos vartoti gydymo Exviera metu **draudžiama** – žiūrėkite ankstesnę lentelę „Vaistai, kurių negalima vartoti kartu su Exviera“.

Prieš pradėdami vartoti Exviera **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate bet kurių vaistų, nurodytų toliau pateiktoje lentelėje. Gydytojui gali tekti keisti šių vaistų dozes. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Exviera, jeigu taip pat vartojate hormoninių kontraceptikų. Taip pat perskaitykite toliau esantį skyrelį apie kontracepciją.

Prieš pradėdami vartoti Exviera, privalote išpėti savo gydytoją apie šiuos vartojamus vaistus	
Vaistas ar veiklioji medžiaga	Vaisto paskirtis
Alprazolamas, diazepamas	Nerimui, panikos priepuoliams, nemigai gydyti.
Ciklosporinas, takrolimusas	Imuninei sistemai slopinti.
Ciklobenzaprinas, karizoprodolis	Esant raumenų spazmams.
Dabigatranas	Kraujo krešėjimui mažinti.
Deferaziroksas	Padedą sumažinti geležies koncentracijas kraujyje.
Digoksinas, amlodipinas	Širdies problemoms arba padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti.
Furozemidas	Kai organizme kaupiasi per daug skysčių.
Hidrocodonas	Skausmui malšinti.
Imatinibas	Kai kurių rūšių kraujo vėžiui gydyti.
Levotiroksinas	Skydliaukės sutrikimams gydyti.
Darunaviras / ritonaviras, atazanaviras / ritonaviras, rilpivirinas	ŽIV infekcijai gydyti.
Omeprazolas, lansoprazolas, ezomeprazolas	Skrandžio opoms ir kitiems skrandžio sutrikimams gydyti.
Rozuvastatinas, pravastatinas, fluvastatinas, pitavastatinas	Cholesterolio koncentracijoms kraujyje mažinti.
s-mefenitoinas	Epilepsijai gydyti.
Teriflunomidas	Išsėtinei sklerozei gydyti.
Sulfasalazinas	Uždegiminės žarnyno ligos gydymui ir kontrolei arba reumatoidinio artrito gydymui.
Varfarinas ir kiti panašūs vaistai, vadinami vitamino K antagonistais*	Kraujui skystinti.

*Jūsų gydytojui gali reikėti dažniau atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų kraujo krešumą.

Jei kuri nors iš pirmiau paminėtų būklių ar vaistų Jums tinka (arba nesate tikri), prieš vartodami Exviera, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir kontracepcija

Nėštumo laikotarpiu vartojamo Exviera poveikis nežinomas. Exviera negalima vartoti nėštumo laikotarpiu arba vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo.

- Gydymo metu Jūs arba Jūsų partneris (-ė) turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Kontraceptinių vaistų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, negalima vartoti kartu su Exviera. Pasitarkite su savo gydytoju apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą.

Ypatingo atsargumo reikia, jeigu Exviera vartojamas kartu su ribavirinu. Ribavirinas gali sukelti sunkius apsigimimus. Ribavirinas ilgai išlieka organizme po gydymo pabaigos, todėl veiksmingą kontracepcijos metodą reikia naudoti tiek gydymo metu, tiek tam tikrą laiką tarpą po gydymo.

- Jeigu ribavirino vartojanti moteris pastoja, yra vaisiaus apsigimimų rizika.
- Vaisiaus apsigimimų rizika taip pat yra, jei ribavirino vartoja vyras, kurio partnerė pastoja.
- Atidžiai perskaitykite ribavirino pakuotės lapelio skyrelį "Kontracepcija". Svarbu, kad informaciją perskaitytų tiek vyrai, tiek moterys.

- Jeigu Jūs arba Jūsų partnerė pastoja Exviera ir ribavirino gydymo laikotarpiu arba kelių mėnesių laikotarpiu po gydymo, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją.

Žindymas

Gydymo Exviera metu žindyti negalima. Nežinoma, ar Exviera veikliosios medžiagos (dasabuviro) išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie pacientai, kurie vartojo Exviera kartu su kitais vaistais hepatito C infekcijai gydyti, skundėsi stipriu nuovargiu. Jei jaučiatės pavargę, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų.

Exviera sudėtyje yra laktozės

Jei gydytojas Jums yra sakęs, jog netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartodami šį vaistą.

3. Kaip vartoti Exviera

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Exviera tabletės pačios vienos neveikia. Jos yra vartojamos kartu su kitais antivirusiniais vaistais, tokiais kaip ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras. Gydytojas Jums taip pat gali skirti antivirusinį vaistą, vadinamą ribavirinu.

Kiek vaisto gerti?

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė, vartojama du kartus per parą. Vieną tabletę išgerkite ryte, o kitą vakare.

Kaip vartoti šį vaistą?

- Tabletes gerkite su maistu. Maisto rūšis nėra svarbi.
- Nurykite visą tabletę.
- Nekramtykite, netraiškykite ir nelaužykite tablečių, kadangi jos gali būti kartaus skonio.

Kiek laiko vartoti Exviera tabletes?

Exviera tabletes reikės vartoti arba 12, arba 24 savaites. Jūsų gydytojas pasakys Jums, kiek laiko truks gydymas. Nenustokite vartoti Exviera, nebent Jūsų gydytojas nurodytų kitaip. Labai svarbu pabaigti visą gydymo kursą. Tik tai užtikrins geriausią galimybę, kad vaistai sunaikins hepatito C viruso infekciją.

Ką daryti pavartojus per didelę Exviera dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą vaisto dozę, kreipkitės į savo gydytoją arba nedelsdami vykite į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, kad būtų galima lengvai paaiškinti, ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Exviera

Labai svarbu nepraleisti šio vaisto dozės. Jei praleidote dozę ir yra:

- **daugiau nei 6 valandos** iki kitos dozės vartojimo laiko – kaip galima greičiau išgerkite praleistą dozę su maistu;
- **mažiau nei 6 valandos** iki kitos dozės vartojimo laiko – praleistos dozės nevartokite, kitą dozę išgerkite įprastu laiku su maistu.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardintų šalutinio poveikio reiškinių, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant Exviera su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru

Dažnas: gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių

- Niežulys.

Retas: gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 žmonių

- Odos sluoksnių patinimas, galintis pasireikšti bet kurioje kūno vietoje, įskaitant veidą, liežuvį ar gerklę, dėl ko gali pasunkėti rijimas arba kvėpavimas (angioneurozinė edema).

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant Exviera su ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru ir ribavirinu

Labai dažnas: gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių

- Stipraus nuovargio jautumas (nuovargis).
- Šleikštulys (pykinimas).
- Niežulys.
- Sutrikęs miegas (nemiga).
- Silpnumas ar energijos trūkumas (astenija).

Dažnas: gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių

- Anemija (mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis).

Retas: gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 žmonių

- Odos sluoksnių patinimas, galintis pasireikšti bet kurioje kūno vietoje, įskaitant veidą, liežuvį ar gerklę, dėl ko gali pasunkėti rijimas arba kvėpavimas (angioneurozinė edema).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Exviera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Exviera sudėtis

- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg dasabuviro (natrio monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)), laktozės monohidratas, kopovidonas, kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b);
 - tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), polietilenglikolis 3350, talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).

Exviera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Exviera tabletės yra rusvai gelsvos, ovalios 14,0 mm x 8,0 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „AV2“. Exviera tabletės yra tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 2 tabletes. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 tabletės (sudėtinė kartono dėžutė, kurioje yra 4 vidinės kartono dėžutės po 14 tablečių).

Registruotojas

Abbvie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 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

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 Biofarmacevtska 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.